



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월26일  
(11) 등록번호 10-2148551  
(24) 등록일자 2020년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/337 (2006.01) A61K 38/38 (2006.01)  
A61K 47/42 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/51 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/337 (2013.01)  
A61K 38/38 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7024822
- (22) 출원일자(국제) 2013년12월03일  
심사청구일자 2018년10월23일
- (85) 번역문제출일자 2015년09월10일
- (65) 공개번호 10-2015-0119177
- (43) 공개일자 2015년10월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/072877
- (87) 국제공개번호 WO 2014/123612  
국제공개일자 2014년08월14일
- (30) 우선권주장  
61/763,391 2013년02월11일 미국(US)  
13/791,841 2013년03월08일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
Pigment Cell & Melanoma Research, 25(6), 863,  
2012.\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨  
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자  
데사이, 네일, 피.  
미국 90025 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트  
2310 월샤이어 불바드 11755  
렌슬러, 마커스  
미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 스위트  
600 오웬스 스트리트 1500
- (74) 대리인  
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 22 항

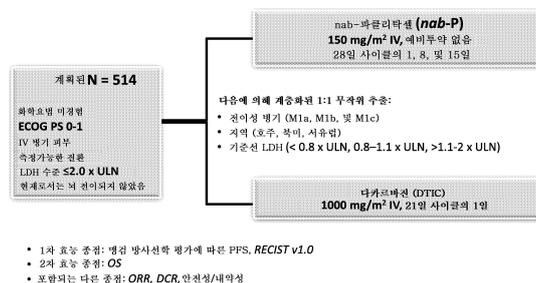
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **흑색종을 치료하는 방법**

(57) 요약

탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 47/42* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/5169* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 인간 개체에서 흑색종을 치료하기 위한 조성물이며, 여기서 상기 개체는 개체가

- i) M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는지,
- ii) ULN의 1.1배 초과 내지 2.0배의 혈청 LDH 수준을 갖는지, 또는
- iii) BRAF에서의 돌연변이를 포함하는 흑색종을 갖는지

에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 개체는 개체가 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 개체는 개체가 ULN의 1.1배 초과 내지 2.0배의 혈청 LDH 수준을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 개체는 개체가 BRAF에서의 돌연변이를 포함하는 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, BRAF에서의 돌연변이가 BRAF에서의 V600E 돌연변이인 조성물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 개체는 추가로 개체가 야생형 BRAF를 포함하는 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 7

제3항에 있어서, 개체는 추가로 개체가 야생형 BRAF를 포함하는 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택되는 것인 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 이필리무맙과 조합하여 사용되는 것인 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 베바시주맙과 조합하여 사용되는 것인 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 1차 요법으로서 사용되는 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 2차 요법으로서 사용되는 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥내로 투여되는 것인 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이  $80 \text{ mg/m}^2$  내지  $200 \text{ mg/m}^2$ 인 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이  $150 \text{ mg/m}^2$ 인 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 매주 투여되는 것인 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 28일 치료 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되는 것인 조성물.

**청구항 17**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 조성물.

**청구항 18**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자가 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 파클리탁셀의 중량비가 9:1 이하인 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 파클리탁셀의 중량비가 9:1인 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 중 파클리탁셀이 알부민으로 코팅된 것인 조성물.

**청구항 22**

- (i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및
- (ii) 흑색종을 치료하기 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트이며,

여기서 상기 지침서는 상기 개체가

- a) M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는지,
- b) ULN의 1.1배 초과 내지 2.0배의 혈청 LDH 수준을 갖는지, 또는
- c) BRAF에서의 돌연변이를 포함하는 흑색종을 갖는지

에 기초하여 치료를 위하여 선택된다는 설명을 포함하는 것인 키트.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2013년 2월 11일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 61/763,391 및 2013년 3월 8일에 출원된 미국 특허 출원 번호 13/791,841을 우선권 주장하며, 이들의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 흑색종을 치료하기 위한 방법, 조성물 및 키트에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 흑색종은 색소-생성 세포 (멜라닌 세포)의 비조절 성장을 특징으로 하는 암이다. 악성 흑색종은 표피 및 눈의 기저층에서 주로 발견되는 멜라닌 세포의 신생물성 변형으로부터 발달한다 (Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304: 177-184; Hurst EA et al., Archives of Dermatology Research, 2003, 139: 1067-1073). 악성 흑색종은 피부암의 가장 공격적인 형태이다. 2012년에는 76,250명이 흑색종 진단을 받았고, 그로 인해 9,180명이 사망한 것으로 추정된다 (Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304: 177-184; Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Statistics Review 2005-2009 (2012년 10월 6일부로 액세스 가능한 [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/results\\_single/sect\\_01\\_table.01.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/results_single/sect_01_table.01.pdf))).

[0006] 초기 흑색종 병변의 외과적 제거술이 90%의 치유율을 초래하지만, 진행성 흑색종은 화학요법에 대하여 내성을 가지며 급속히 전이되는 경향이 있고 (Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304: 177-184); 이러한 이유로 인해, 진행성 흑색종에 대한 예후는 불량한데, IIIA 병기 환자의 경우 78%, IIIB 병기 환자의 경우 59%, 또한 IIIC 병기 환자의 경우 40%의 5년 생존율을 각각 나타낸다 (Balch CM et al., Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(36): 6199-6206). 원위 전이된 환자의 경우에는 예후가 상당히 악화되어, M1a 병기의 경우 62%, M1b 병기의 경우 53%, 또한 M1c 병기의 경우 단지 33%의 1년 생존율을 나타낸다 (Balch CM et al., Journal of Clinical Oncology, 2009, 27(36): 6199-6206).

[0007] 전이성 흑색종에 대한 치료 옵션은 제한적이다. 2011년 이전에는, 전이성 흑색종에 대하여 단지 2가지의 요법: 다카르바진 및 고용량의 인터류킨 2 ("HD IL-2")가 FDA의 승인을 받았는데, 이들 중 어느 것도 전체 생존기간 중앙값을 연장시키지 못했다 (Hill G et al., Cancer, 1984, 53:1299-1305; Atkins M et al., Journal of Clinical Oncology, 1999, 17(7): 2105-2116; Phan G et al., Journal of Clinical Oncology, 2001, 19(15): 3477-3482). 게다가, 다카르바진은 10% 내지 15%의 낮은 반응률의 제한을 받는 한편, HD IL-2는 6% 내지 10%의 훨씬 낮은 반응률을 갖는다 (Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23). 2011년에, FDA는 진행성 흑색종에 대하여 2가지의 요법을 추가로 승인하였다: 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)<sup>TM</sup>) 및 이필리무맴 (Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23). 베무라페닙은 높은 반응률 및 낮은 독성과 함께 양호한 임상적 활성을 나타내지만, 그의 적용가능성은, 미토겐-활성화 단백질 키나제 경로 ("MAPK")의 구성적 활성화를 유발하여 세포 증식의 증가 뿐만 아니라 발암성 활성의 증가를 초래하는 BRAF 유전자에서의 활성 돌연변이를 갖는 흑색종 환자의 40%-60%로 제한된다 (Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23). 추가로, BRAF 억제제를 이용한 치료에 대하여 초기에 반응한 환자의 대부분은 재발하게 되고, 이는 약물 내성의 발달을 시사하며, 흑색종을 근절하기 위

해 단지 하나의 경로만을 표적으로 하는 것의 한계를 드러낸다 (Villanueva J et al., Cancer Cell, 2010, 18(6): 683-695; Spagnolo F et al., Archives of Dermatology Research, 2012, 304: 177-184). 이필리무맙은 환자의 서브세트에서 장기 반응을 유도할 수 있지만, 그의 유용성이 10% 내지 15%의 낮은 반응률, 및 단지 2개월 정도로만 생존 시간 중앙값을 개선한다는 사실에 의해 제한적이다 (Finn L et al., BMC Medicine, 2012, 10:23). 따라서, 여전히 흑색종을 치료하는 추가 요법이 심각하게 요구된다.

[0008] 특허 출원 및 공보를 포함하여, 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 참조로 포함된다.

**발명의 내용**

[0009] 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되지 않았다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다.

[0010] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종에 대하여 이전에 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 전이성 악성 흑색종에 대하여 이전에 세포독성 화학요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 아주반트 세포독성 화학요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 락테이트 데히드로게나제 ("LDH") 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 상한치 ("ULN")의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 V600E 돌연변이를 포함한다.

[0011] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 흑색종을 치료하는 단독요법으로서 사용된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 화학요법, 면역요법, 수술법, 방사선 요법, 표적 요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 BRAF 억제제이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 이필리무맙이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 요법으로서 사용된다.

[0012] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 150 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1회 이상의 28일 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 28일 치료 사이클의 1일, 8일 및 15일째에 투여된다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 타산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 중량비는 약

9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 중량비는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예를 들어, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH 수준을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 야생형 BRAF를 포함하는 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 개체가 BRAF에서의 돌연변이 (예컨대, BRAF에서의 V600E 돌연변이)를 포함하는 흑색종을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 요법, 예를 들어 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 포함하는 제2 요법을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 BRAF 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 이필리무맙이다.

[0015] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 요법으로서 사용된다.

[0016] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여되고, 예를 들어 28일 치료 사이클의 1일, 8일 및 15일째에 투여된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위한, (i) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 (ii) 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0019] 본원에 기재된 다양한 실시양태의 특성 중 어느 하나, 일부 또는 전부가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 이들 및 다른 측면은 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 경험이 없는 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산 (Abraxane)®) 대 다카르바진의 III 단계 연구를 위한 연구 설계를 보여준다. DCR, 질환 제어율; ECOG, 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태; LDH, 락테이트 데히드로게나제; ORR, 객관적 반응율; OS, 전체 생존기간; PFS, 무진행 생존기간; RECIST, 고형 종양의 반응 평가 기준; ULN, 정상 상한치.

도 2는 독립적 방사선학 고찰을 통해 무진행 생존기간을 도시한다. Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®) 군의 PFS: 4.8개월; 다카르바진 군의 PFS: 2.5개월 ( $P = 0.044$ ). CI, 신뢰 구간; HR, 위험률.

도 3은 연구로부터 계획된 전체 생존기간 중간 분석을 도시한다. Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®) 군의 OS 중앙값: 12.8개월; 다카르바진 군의 OS 중앙값: 10.7개월. \*는 PFS 분석시, 환자의 64%에게 사례가 발생하였다는 것을 나타낸다.

도 4는 특정 하위집단에 대한 전체 생존기간 중간 분석을 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 사용하여 개체에서 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0022] 파클리탁셀 (Nab-파클리탁셀, 또는 아브락산®)의 알부민 안정화된 나노입자 제형 대 다카르바진을 사용하는

III 단계 연구를 전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 경험이 없는 환자에 대하여 수행하였다. 다카르바진은 1975년 이후로 전이성 흑색종에 대하여 FDA-승인된 유일한 화학요법이었다. 상기 연구는 아브락산®이 다카르바진과 비교하여 거의 2배의 무진행 생존기간 ("PFS")을 나타낸다는 것을 보여준다 (PFS: 아브락산®의 경우 4.8개월 대 다카르바진의 경우 2.5개월,  $P = 0.044$ ). 아브락산®은 다카르바진보다 통계학적으로 유의한 개선을 나타낸 37년 동안의 최초 단일 화학요법제이다. 따라서, 본 발명은 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여에 의해 개체에서 흑색종을 치료하는 방법, 조성물, 및 키트를 제공한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 락테이트 데히드로게나제 ("LDH") 수준 (예를 들어, 정상 수준, 예컨대 관련 기술분야에서 공지된 정상 LDH 수준 또는 흑색종 또는 암을 갖지 않는 개체에서의 정상 LDH 수준과 비교하여 상승된 LDH 수준)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 상한치 ("ULN")의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다.

[0024] 또한, 본원에 기재된 방법을 위해 유용한 조성물 (예컨대, 제약 조성물), 제조품, 의약, 키트, 및 단위 투여량이 본원에 제공된다. 또한, 흑색종의 치료를 위한 특정 조합 요법의 방법, 키트, 및 조성물이 본원에 제공된다.

[0025] **정의**

[0026] 용어 "개체"는 인간을 포함하는 포유동물을 말한다. 개체는 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 용어 "개체"는 또한 실시예에 기재된 인간 환자를 포함한다.

[0027] 본원에 사용된 "치료"는 유익하거나 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 바람직한 임상 결과는 하나 이상의 증상의 완화, 질환 정도의 감소, 질환의 안정화된 (예를 들어, 악화되지 않는) 상태, 질환 확산 (예를 들어, 전이)의 방지 또는 지연, 질환의 발병 또는 재발의 방지 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선, 및 완화 (부분적 또는 전체적) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으나, 이들로 제한되지는 않는다. 또한, 증식성 질환, 예컨대 암 (예를 들어, 흑색종)의 병리학적 결과의 감소도 "치료"에 포함된다. 본원에 제공된 방법은 이러한 치료 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "유효량"은, 단독으로 또는 제2 요법과 조합되어 사용될 때 특정된 장애, 병태 또는 질환을 치료하는, 예컨대 그의 증상 중 하나 이상을 개선, 완화, 경감 및/또는 지연시키는 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 말한다. 암 또는 다른 원치않는 세포 증식과 관련하여, 유효량은 종양이 수축되게 하고/거나 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대, 종양 성장을 억제함), 또는 다른 원치않는 세포 증식을 방지 또는 지연시키는 충분한 양을 포함한다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 흑색종의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 흑색종 세포의 수를 감소시킬 수 있고/거나; (ii) 흑색종 종양 크기를 감소시킬 수 있고/거나; (iii) 말초 기관으로의 흑색종 세포 침윤을 어느 정도 억제, 지체, 감속시키고, 또한 예를 들어 정지시킬 수 있고/거나; (iv) 흑색종 종양 전이를 억제할 수 있고/거나 (즉, 어느 정도 감속시키고, 또한 예를 들어 정지시킬 수 있고/거나; (v) 흑색종 종양 성장을 억제할 수 있고/거나; (vi) 흑색종 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시킬 수 있고/거나; (vii) 흑색종과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다.

- [0029] 본원에 사용된 "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "와 함께"란 또 다른 치료 양식에 더하여 하나의 치료 양식의 실행, 예컨대 동일한 개체에게 다른 작용제의 투여에 더하여 본원에 기재된 나노입자 조성물의 투여를 말한다. 따라서, "와 함께"란 하나의 치료 양식을, 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전에, 전달하는 동안에 또는 전달한 후에 실행하는 것을 말한다.
- [0030] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 허용되는"이란 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하고, 예를 들어 이러한 물질은 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나 또는 그것이 함유된 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체 또는 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 예를 들어, 독물학 시험 및 제조 시험의 요구되는 표준을 충족시키고/거나 미국 식품의약국에 의해 작성된 문헌 [Inactive Ingredient Guide]에 포함되어 있다.
- [0031] 본원 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수형은 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수형도 포함한다.
- [0032] 본원에서 값 또는 파라미터에 대하여 "약"을 언급하는 것은 값 또는 파라미터 그 자체에 대한 실시양태를 포함 (및 기술)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기술은 "X"의 기술을 포함한다.
- [0033] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 변화는 측면 및 변화로 "이루어지는 것" 및/또는 "본질적으로 이루어지는 것"을 포함한다는 것이 이해된다.
- [0034] **흑색종을 치료하는 방법**
- [0035] 본 발명은 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 사용하여 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기 흑색종 (예를 들어, IV 병기 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)에 대하여 선행 요법 (예를 들어, 선행 세포독성 화학요법)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다 (예를 들어, 흑색종 세포는 야생형 BRAF를 가짐). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 락테이트 탈히드로게나제 ("LDH") 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 상한치 ("ULN")의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 본 개시내용의 실시예 1 및 2에 기재된 환자의 특징 중 하나 이상을 갖는다. 예를 들어, 개체는 하기 특징 중 하나 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개 이상)을 가질 수 있다: (1) 전이의 증거와 함께 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 피부 악성 흑색종 (IV 병기); (2) 전이성 악성 흑색종에 대하여 선행 세포독성 화학요법을 받지 않았음; (3) 선행 아주반트 세포독성 화학요법을 받지 않았음; (4)  $\geq$  18세의 남성 또는 비-임신 및 비-수유 여성; (5) 지난 3년간 현재 활동성인 다른 악성이 없었음; (6) 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 질환 (예를 들어, 하나 이상의 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 병변의 존재); 및 (7) ECOG 활동도 0-1. 일부 실시양태에서, 개체는 연수막 관여를 포함하는, 뇌 전이의 과거력 또는 현재의 증거를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는  $\geq$  2의 NCI CTCAE 등급을 갖는

말초 신경병증을 이전에 갖지 않았다.

[0037] 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 표재 확산성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 결절성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 말단 흑자성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 악성 흑자 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 점막성 흑색종 (예를 들어, 코, 구강, 인후, 또는 생식기 부위의 점막성 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 안구 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 포도막 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 맥락막 흑색종이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 피부 흑색종 (예를 들어, 전이성 또는 IV 병기 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다 (예를 들어, 흑색종 세포는 야생형 BRAF를 가짐). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0038] 본원에 기재된 흑색종은 하기 중 어느 하나일 수 있다: 피부 흑색종, 피부외 흑색종, 표재 확산성 흑색종, 악성 흑색종, 결절성 악성 흑색종, 결절성 흑색종, 용종양 흑색종, 말단 흑자성 흑색종, 흑자성 악성 흑색종, 무색소성 흑색종, 악성 흑자 흑색종, 점막성 흑자성 흑색종, 점막성 흑색종, 연조직 흑색종, 안구 흑색종, 결합조직형성 흑색종, 또는 전이성 악성 흑색종.

[0039] 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 흑색종은 0 병기, I 병기, II 병기, III 병기, 또는 IV 병기이다. 일부 실시양태에서, 치료하고자 하는 흑색종은 0 병기, IA 병기, IB 병기, IIA 병기, IIB 병기, IIC 병기, IIIA 병기, IIIB 병기, IIIC 병기, 또는 IV 병기이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 흑색종의 병기결정은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 기초한 것일 수 있다. 흑색종의 병기결정은 문헌 [2009 AJCC Melanoma Staging and Classification]에 포함된 기준에 따를 수 있다. 문헌 [Balch CM et al., J Clin Oncol. 2009, 27(36):6199-206]을 참조한다 (상기 문헌에서 개시된 내용은 그 전문이 참조로 포함됨). 예를 들어, 흑색종의 병기결정은 표 1 및 2에 상술된 기준에 따를 수 있다.

[0040] <표 1>

[0041] 피부 흑색종의 TNM 병기결정 카테고리

분류	두께 (mm)	궤양화 상태/유사분열
T		
Tis	NA	NA
T1	≤1.00	a: 궤양화 및 유사분열 비동반 <math>< 1/\text{mm}^2</math> b: 궤양화 또는 유사분열 동반 >math>\ge 1/\text{mm}^2</math>
T2	1.01-2.00	a: 궤양화 비동반 b: 궤양화 동반
T3	2.01-4.00	a: 궤양화 비동반 b: 궤양화 동반
T4	> 4.00	a: 궤양화 비동반 b: 궤양화 동반
N	전이 결절 수	결절성 전이 부담
N0	0	NA
N1	1	a: 미세전이* b: 거대전이†
N2	2-3	a: 미세전이* b: 거대전이† c: 결절 전이 없이 국소 전이/위성 전이
N3	4+ 전이 결절, 또는 밀집 결절, 또는 결절 전이를 동반한 국소 전이/위성 전이	
M	부위	혈청 LDH
M0	원위 전이되지 않았음	NA
M1a	원위 피부, 피하, 또는 결절 전이	정상
M1b	폐 전이	정상
M1c	모든 다른 내장 전이 임의의 원위 전이	정상 상승

[0042]

[0043] 약어: NA, 해당 없음; LDH, 락테이트 데히드로게나제.

[0044] \* 미세전이는 감시 림프절 생검 후에 진단된다.

[0045] † 거대전이는 병리학적으로 확인된, 임상학적으로 측정가능한 결절 전이로서 정의된다.

[0046] <표 2>

[0047] 피부 흑색종의 해부학적 병기 분류

	임상학적 병기결정*				병리학적 병기결정†			
	T	N	M		T	N	M	
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0	
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0	
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0	
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0	
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0	
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0	
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0	
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0	
	III	임의의 T	N > N0		IIIa	T1-4a	N1a	M0
IV	임의의 T	임의의 N	M1	IV	T1-4a	N2a	M0	
					IIIb	T1-4a	N1a	M0
					T1-4b	N1a	M0	
					T1-4b	N2a	M0	
					T1-4a	N1b	M0	
					T1-4a	N2b	M0	
					T1-4a	N2c	M0	
					IIIc	T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0	
					T1-4b	N2c	M0	
	임의의 T	N3	M0					
IV	임의의 T	임의의 N	M1	IV	임의의 T	임의의 N	M1	

[0048]

[0049] \*임상학적 병기결정은 원발성 흑색종의 미세병기 결정 및 전이에 대한 임상학/방사선학 평가를 포함한다. 관례상, 이것은 원발성 흑색종의 완전 절제술 후에 국부 및 원위 전이에 대한 임상학 평가와 함께 사용되어야 한다.

[0050] †병리학적 병기결정은 원발성 흑색종의 미세병기 결정 및 부분 (즉, 감시 림프절 생검) 또는 완전 림프절절제술 후의 국부 림프절 주위의 병리학적 정보를 포함한다. 병리학적 병기 0 또는 병기 IA 환자는 예외로 하는데; 이들은 림프절에 대한 병리학 평가를 필요로 하지 않는다.

[0051] 일부 실시양태에서, 흑색종은 초기 병기의 흑색종 (예를 들어, 초기 병기의 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 후기 병기의 흑색종 (예를 들어, 후기 병기의 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 진행성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기 흑색종 (예를 들어, IV 병기 피부 흑색종)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 측정가능한 질환은 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 판단할 수 있다. 일부 실시양태에서, 측정가능한 질환은 하나 이상의 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 병변의 존재를 말한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 뇌에 하나 이상의 전이성 부위를 갖는 흑색종이다.

[0052] 일부 실시양태에서, 흑색종은 비전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 원발성 흑색종 종양이다. 일부 실시양태에서, 원발성 흑색종 종양은 전이된 것이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 국부적으로 진행된 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 재발 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 완화 후에 재발한 것이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 진행성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 완화 중인 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다. 원위 전이는 관련 기술분야에서 공지된 방법에 기초할 수 있고, 원위 피부, 피하, 또는 결절 전이 또는 원위 기관에의 전이, 예컨대 폐 전이를 말하는 것일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 국부 피부 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 피부, 피하, 또는 결절 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 내장 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 내장 전이를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 폐, 간, 뼈 또는 뇌에서 흑색종의 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌에서 흑색종의 전이를 갖지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 국부 절제가능하거나, 국부 절제불가능하거나, 또는 절제불가능한 것이다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 BRAF 억제제, 예컨대 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙 (넥사바르(Nexavar))에 의한 치료를 받았다.

[0053] 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함

하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 IV 병기 흑색종 (예를 들어, IV 병기 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 과클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종) (예컨대, 전이성 병기 M1a, M1b, 또는 M1c의 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기 중 어느 하나에 있다. 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 과클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 전이성 피부 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 타산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 타산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0054] 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.5 밀리미터 ("mm"), 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm, 3 mm, 3.5 mm, 4 mm, 4.5 mm, 5 mm, 5.5 mm, 6 mm, 6.5 mm, 7 mm, 7.5 mm, 또는 8 mm 중 어느 하나 미만의 두께를 갖는 흑색종 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm, 3 mm, 3.5 mm, 4 mm, 4.5 mm, 5 mm, 5.5 mm, 6 mm, 6.5 mm, 7 mm, 7.5 mm, 또는 8 mm 중 어느 하나 이상의 두께를 갖는 흑색종 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.5 mm, 1 mm, 1.5 mm, 2 mm, 2.5 mm, 3 mm, 3.5 mm, 4 mm, 4.5 mm, 5 mm, 5.5 mm, 6 mm, 6.5 mm, 7 mm, 7.5 mm, 또는 8 mm 중 어느 하나의 두께를 갖는 흑색종 종양을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0-1 mm, 1-2 mm, 2-3 mm, 3-4 mm, 4-5 mm, 5-6 mm, 1-4 mm, 1-6 mm, 2-4 mm, 2-6 mm, 또는 4-6 mm 중 어느 하나의 두께를 갖는 흑색종 종양을 갖는다.

[0055] 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종, 예컨대 전이성 피부 흑색종)을 갖는 모든 개체가 본원에 기재된 방법을 사용하여 치료가능하다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없거나 화학요법 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 전이성 흑색종 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종 (예를 들어, 전이성 악성 흑색종)에 대하여 선행 요법 또는 선행 화학요법 (예컨대, 선행 세포독성 화학요법)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 아주반트 요법 (예를 들어, 아주반트 세포독성 화학요법)을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 키나제 억제제 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 시토키인 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 아주반트 요법 (예를 들어, 인터페론, GM-CSF, 또는 백신) 치료를 받았다. 예를 들어, 타산 (예를 들어, 과클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 흑색종에 대하여 선행 요법 또는 선행 화학요법 (예컨대, 선행 세포독성 화학요법)을 받지 않은 개체인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 타산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 타산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0056]

정상 또는 상승된 락테이트 데히드로게나제 ("LDH") 수준 (예컨대, 정상 또는 상승된 혈청 LDH 수준)을 갖는 모든 개체가 본원에 기재된 방법으로 치료가능하다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준, 예컨대 정상 혈청 LDH 수준 (예를 들어, 정상 혈청 LDH 기준선 수준 또는 흑색종 진단시의 정상 혈청 LDH)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준, 예컨대 상승된 혈청 LDH 수준 (예를 들어, 상승된 혈청 LDH 기준선 수준 또는 흑색종 진단시의 상승된 혈청 LDH)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 실질적으로 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 값 또는 흑색종을 갖지 않는 개체의 혈청 LDH 값과 비교하여, 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 140%, 150%, 175%, 또는 200% 중 어느 하나 이상만큼 증가된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 혈청 LDH 수준은 관련 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 통상의 기술자에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈청 LDH 수준은 면역분석법, 예를 들어 ELISA 또는 샌드위치 ELISA를 통해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 혈청 LDH 수준은 NAD<sup>+</sup>의 환원 (락테이트의 피루베이트로의 산화) 또는 NADH의 산화 (피루베이트의 락테이트로의 환원)가 340 nm에서의 흡광도 변화에 의해 모니터링되는 비색 분석법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, LDH 수준은 발색성 LDH 활성 색소를 사용하는 전기영동을 통해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LDH 수준은 기준선 LDH 수준을 말한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LDH 수준은 흑색종 진단시의 LDH 수준을 말한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LDH 수준은 IV 병기 또는 전이성 흑색종 진단시의 LDH 수준을 말한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 LDH 수준은 흑색종을 갖지 않는 개체와 비교된다. 일부 실시양태에서, LDH 수준은 관련 기술분야에서 공지된 정상 LDH 수준 또는 흑색종 또는 암을 갖지 않는 개체의 LDH 수준과 비교하여 상승한다. 일부 실시양태에서, LDH 수준은 관련 기술분야에서 공지된 정상 LDH 수준 범위 또는 건강한 개체의 LDH 수준과 비교하여 상승한다. 일부 실시양태에서, LDH 수준은 전체 LDH 수준 (모두 합친 LDH 동종효소)을 말한다.

[0057]

일부 실시양태에서, 개체는 약 0.6 × 정상 상한치 ("ULN"), 0.7 × ULN, 0.8 × ULN, 0.9 × ULN, 1.0 × ULN, 1.1 × ULN, 1.2 × ULN, 1.3 × ULN, 1.4 × ULN, 1.5 × ULN, 1.6 × ULN, 1.7 × ULN, 1.8 × ULN, 1.9 × ULN, 2.0 × ULN, 2.1 × ULN, 또는 2.2 × ULN 중 어느 하나 이상의 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.6 × ULN, 0.7 × ULN, 0.8 × ULN, 0.9 × ULN, 1.0 × ULN, 1.1 × ULN, 1.2 × ULN, 1.3 × ULN, 1.4 × ULN, 1.5 × ULN, 1.6 × ULN, 1.7 × ULN, 1.8 × ULN, 1.9 × ULN, 2.0 × ULN, 2.1 × ULN, 2.2 × ULN, 2.3 × ULN, 2.4 × ULN, 2.5 × ULN, 2.6 × ULN, 2.7 × ULN, 2.8 × ULN, 또는 3.0 × ULN 중 어느 하나 미만의 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.6 × ULN, 0.7 × ULN, 0.8 × ULN, 0.9 × ULN, 1.0 × ULN, 1.1 × ULN, 1.2 × ULN, 1.3 × ULN, 1.4 × ULN, 1.5 × ULN, 1.6 × ULN, 1.7 × ULN, 1.8 × ULN, 1.9 × ULN, 2.0 × ULN, 2.1 × ULN, 또는 2.2 × ULN 중 어느 하나의 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 0.4 × ULN - 0.8 × ULN, 0.6 × ULN - 2.5 × ULN, 0.8 × ULN - 2.0 × ULN, 0.8 × ULN - 1.5 × ULN, 0.8 × ULN - 1.2 × ULN, 0.8 × ULN - 1.1 × ULN, 0.9 × ULN - 1.1 × ULN, 0.8 × ULN - 1.2 × ULN, 1.0 × ULN - 2.2 × ULN, 1.1 × ULN - 2.0 × ULN, > 1.1 × ULN - 2.0 × ULN, > 1.2 × ULN - 2.0 × ULN, 1.2 × ULN - 2.2 × ULN, 1.2 × ULN - 2.0 × ULN, 1.5 × ULN - 2.0 × ULN, 1.2 × ULN - 5.0 × ULN, 1.2 × ULN - 4.0 × ULN, 2.0 × ULN - 4.0 × ULN, 1.2 × ULN - 3.5 × ULN, 1.2 × ULN - 3.0 × ULN, 1.2 × ULN - 2.5 × ULN, 1.1 × ULN - 1.8 × ULN, 1.1 × ULN - 1.5 × ULN, 1.2 × ULN - 1.5 × ULN, 1.2 × ULN - 1.8 × ULN, 또는 1.3 × ULN - 1.8 × ULN 중 어느 하나의 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 상한치 ("ULN")의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는 개체인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는

야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 타산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 타산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0058] 또 다른 예로, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는 개체인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH 수준, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH 수준, 또는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 타산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 타산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0059] BRAF는 BRAF 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다. 상기 유전자는 또한 원암유전자 B-Raf 및 v-Raf 뮤린 육종 바이러스성 암유전자 상동체 B1이라고도 지칭될 수 있다. 코돈 600에서의 돌연변이를 포함하는, BRAF에서의 돌연변이가 흑색종에서 확인되었다 (예를 들어, 코돈 600에서의 발린의 글루타메이트로의 돌연변이). V600E 돌연변이는 V599E 돌연변이로서 이미 공지되었고 추가 서열 데이터에 기초하여 명칭이 변경되었다. 문헌 [Davies H et al., Nature 2002, 417:949-54]을 참조한다. 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다 (예를 들어, 흑색종 세포는 야생형 BRAF를 가짐). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF의 코돈 600에서 돌연변이를 포함한다 (예컨대, Val의 Glu, Asp, Lys, 또는 Arg으로의 돌연변이). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이 V600E를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종 세포는 BRAF V600E 돌연변이에 대하여 음성임). 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종 세포는 동형접합성 V600E BRAF 유전자형을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 흑색종 세포는 이형접합성 V600E BRAF 유전자형을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, BRAF에서의 돌연변이는 대립유전자 특이적 실시간 PCR을 통해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, BRAF에서의 돌연변이는 변동된 종결 분석법 (STA)을 통해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, BRAF에서의 돌연변이는 핵산 서열분석을 통해 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, BRAF에서의 돌연변이는 시판되는 키트, 예컨대 로슈(Roche), 네오게노믹스 (Neogenomics), Lab 2, 또는 다른 회사로부터 시판되는 키트를 사용하여 결정될 수 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 또는 상승된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 구성적 활성 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF는 상승된 활성, 예컨대 상승된 키나제 활성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 돌연변이체 BRAF는 기능 획득 돌연변이체이다. 일부 실시양태에서, BRAF에서의 돌연변이는 키나제 도메인에서의 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 하기 BRAF 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다

다: R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, K600E, 또는 A727V. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. BRAF에서의 돌연변이(들)는 관련 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 확인될 수 있다.

[0061]

예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는 것인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는 것인 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함), 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하는 것인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하는 것인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 것인, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4\text{-}0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5\text{-}2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0062]

본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 V600E BRAF 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않거나 BRAF 돌연변이에 대하여 음성이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 흑색종은 신경아세포종 RAS 바이러스성 (v-ras) 암유전자 상동체 ("NRAS")에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 NRAS에서 돌연변이를 포함하지 않거나 NRAS 돌연변이에 대하여 음성이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 NRAS를 포함한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 흑색종은 포스포타제 및 텐신 상동체 ("PTEN")에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 PTEN에서 돌연변이를 포함하지 않거나 PTEN 돌연변이에 대하여 음성이다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 PTEN을 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 (i) 야생형 BRAF 또는 BRAF에서의 돌연변이; (ii) 야생형 NRAS 또는 NRAS에서의 돌연변이; 및/또는 (iii) 야생형 PTEN 또는 PTEN에서의 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 삼중 음성 흑색종이거나 야생형 BRAF, 야생형 NRAS, 및 야생형 PTEN을 포함한다. 흑색종 또는 흑색종을 갖는 개체가 본원에 기재된 유전자 또는 단백질에 있어서 야생형을 포함하는지 또는 본원에 기재된 유전자 또는 단백질에서의 돌연변이(들)를 포함하는지를 판단하기 위해 관련 기술분야에서 공지된 방법이 사용될 수 있다.

[0063]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에

서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 또는 90세 중 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 또는 90세 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 또는 90세 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 보고시 단일 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 보고시 다수의 병변을 갖는다. 본원에 기재된 방법으로 치료가능한 개체는 하기 중 누구나가 될 수 있다: 백인 민족 또는 인종, 아시아계 민족 또는 인종, 아프리카계 또는 아프리카계 미국인 민족 또는 인종, 히스패닉계 민족 또는 인종, 라틴계 민족 또는 인종, 또는 하와이 또는 태평양섬 민족 또는 인종.

[0064] 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 흑색종)을 갖는 것과 연관된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 유전적으로 또는 다르게 흑색종 발병 성향을 갖는다 (예를 들어, 위험 인자를 가짐). 이러한 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식습관, 이전 질환의 과거력, 생활 방식 또는 습성, 유전적 (예를 들어, 유전성) 고려사항, 및 환경 노출 (예컨대, 일광에의 노출)을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대하여 양성이다 (예를 들어, IHC 표준에 기초함). 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대하여 음성이다.

[0065] 본원에 제공된 방법은 보조 설정하에 실시될 수 있다. 보조 설정은 개체가 본원에 기재된 암의 과거력을 가졌었고, 수술법 (예를 들어, 외과적 절제술), 방사선 요법, 및 화학요법을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는 요법에 대하여 일반적으로 (반드시 그러한 것은 아님) 반응성이었지만; 이들 개체의 암 과거력으로 인해 이들 개체가 질환의 발병 위험이 있는 것으로 간주되는 임상 설정을 말하는 것일 수 있다. 보조 설정하에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 말한다. 위험도 (예를 들어, 보조 설정하의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주되는 경우)는 다수의 인자, 가장 통상적으로는 최초 치료하였을 때의 질환의 정도에 따라 좌우된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 신보조 설정하에 실시되는데, 즉 상기 방법이 일차적/결정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 이전에 치료받은 개체를 치료하는데 사용된다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 이전에 치료받지 않은 개체를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0067] 본원에 기재된 방법은 이전에 흑색종 치료를 받았던, 흑색종을 갖는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 선행 치료는 화학요법제, 예컨대 다카르바진 또는 DTIC (DIC, DTIC-Dome, 또는 이미다졸 카르복스아미드라고도 함)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 오블리메르센 (또는 젠타 인크.(Genta Inc.)로부터 시판되는 게나센스(Genasense))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 면역요법 (예컨대, 인터류킨-2 (IL-2) 또는 인터페론 (IFN))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 BRAF 억제제, 예컨대 베무라페닙 (또는 제넨 테크 유에스에이, 인크.(Genentech USA, Inc.)로부터 시판되는 젤보라프), GDC-0879 (토크리스 바이오사이언스 (Tocris Bioscience)로부터 시판됨), PLX-4720 (사이만시스(Symansis)로부터 시판됨), 다브라페닙 (또는 GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, 레고라페닙 (BAY 73-4506), CCT239065, 또는 소라페닙 (또는 소라페닙 토실레이트 또는 바이엘 파마슈티컬즈 코포레이션(Bayer Pharmaceuticals Corp.)으로부터 시판되는 넥사바르®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 치료는 이필리무맙 (또는 브리스톨-마이어스 스킵 (Bristol-Myers Squibb)으로부터 시판되는 MDX-010, MDX-101, 또는 예보이(Yervoy))을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았고, 개체는 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았고, 선행 치료에 대하여 더 이상 반응성이 아니거나 부분적으로만 반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 치료에 대하여 초기에 반응성이지만, 선행 치료시에 진행되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 치료에 대하여 반응성이 아니다.

[0068] 본원에 기재된 방법은 1차 요법으로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 흑색종에 대한 선행 치료가 실패하였거나 실질적으로 실패한 후에, 또는 흑색종이 1차 요법에 대하여 실질적으로 불응성인 경우에 이차 또는 삼차 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 억제제에 의한 1차 요법에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 본원에 기재된 치료를 받기 전에 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 흑색종)을 치료하기 위한 일차수 이상의 요법 (예를 들어, 화학요법 또는 면역요법)을 받았다. 일부 실시양태에서, 환자는 1차수의 요법 또는 2차수의 요법 (예를 들어, 1차수의 화학요법 또는 면역요법, 또는 2차수의 화학요법 또는 면역요법)을 받았다. 따라서, 본원에 기재된 치료는 2차 요법 또는 삼차 요법으로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 요법의 선행 차수는 선행 차수의 화학요법 또는 면역요법일 수 있다. 1차 요법은 하기 중 어느 하나를 포함할 수 있다: 다카르바진 또는 DTIC (DIC, DTIC-Dome, 또는 이미다졸 카르복스아미드라고도 함), 오블리메르센 (또는 게나센스), 면역요법 (예컨대, 인터류킨-2 (IL-2) 또는 인터페론 (IFN)),

BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (또는 젤보라프), GDC-0879, PLX-4720 (사이만시스로부터 시판됨), 다브라페닙 (또는 GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, 레고라페닙 (BAY 73-4506), CCT239065, 또는 소라페닙 (또는 소라페닙 토실레이트, 또는 넥사바르®)), 또는 이필리무맙 (또는 MDX-010, MDX-101, 또는 예보이).

[0069] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 이차 또는 삼차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 보조 설정하에 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 신보조 설정하에 사용된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4\text{-}0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5\text{-}2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0070] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노

입자의 평균(average, mean) 입자 크기는 약 200 nm 이하이다 (예컨대, 약 200 nm 미만). 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다.

[0071] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0072] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0073] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하는 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성

흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하는 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 것인, 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된 것인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)인, 상기 개체에서 전이성 병기 M1c의 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0074] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았던 개체인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈

청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0076] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0077] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약

1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0078] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이고, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, 또는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 제조함 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0079] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는 개체인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 가지고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된 것인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서

개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 가지고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, 또는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 여성인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 남성인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는

것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이, 예컨대 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅되고, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 여성이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0082]

일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 미만 또는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 미만 또는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 미만 또는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 미만 또는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 미만인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 흑색종은 야생형 BRAF를 포함하고, 개체는 인간 (여성 또는 남성)이고, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은

파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0083] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만, ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배, ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배 중 어느 하나의 혈청 LDH를 가지고, 개체는 인간 (여성 또는 남성) (예를 들어, 약 65세 미만 또는 약 65세 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 가지고, 개체는 인간 (여성 또는 남성) (예를 들어, 약 65세 미만 또는 약 65세 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 가지고, 개체는 인간 (여성 또는 남성) (예를 들어, 약 65세 미만 또는 약 65세 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배, 또는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 가지고, 개체는 인간 (여성 또는 남성) (예를 들어, 약 65세 미만 또는 약 65세 이상)인, 상기 개체에서 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 운반체 단백질로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0084] 본원에 기재된 방법은 흑색종 치료의 다양한 측면에 있어서 유용하다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 운반체 단백질을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 사용하여 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 흑색종의 발병을 지연시키는 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 흑색종의 발병 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키는 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 개체가 흑색종에 대하여 본원에 기재된 임의의 방법으로 치료될 때, 완전 반응을 유발하는 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 개체가 흑색종에 대하여 본원에 기재된 임의의 방법으로 치료될 때, 부분 반응을 유발하는 충분한 양을 포함한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 완전 반응, 부분 반응, 흑색종 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 안정화된 질환, 및/또는 전체 반응률의 증가를 유발한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 본원에 기재된 효능 파라미터 (예컨대, 완전 반응 또는 부분 반응)는 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 효능 파라미터는 RECIST, 예컨대 RECIST 버전 1.0 또는 1.1 기준에 따라 결정될 수 있다. RECIST 버전 1.1 기준은 문헌 [Eisenhauer EA et al. 2009, Eur J Cancer., 45(2):228-47]에 개시되어 있고, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0086] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 세포 증식을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 세포 증식을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서,

세포 증식은 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 중 어느 하나 이상을 포함함) 억제된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5-2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종의 전이를 방지 또는 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종의 전이를 방지 또는 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이는 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 중 어느 하나 이상을 포함함) 억제된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종의 전이를 지연 또는 감속시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5-2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 종양의 크기를 감소시키거나 흑색종 종양의 부피를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를

포함하는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 종양의 크기를 감소시키거나 흑색종 종양의 부피를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기 또는 종양 부피는 약 10% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 중 어느 하나 이상을 포함함) 감소한다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5-2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 질환 진행까지의 시간을 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 35, 40, 45, 또는 50주 중 어느 하나 이상만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 V600E BRAF 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5-2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다.

[0090] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 흑색종을 갖는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체의 생존기간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 흑

색종을 갖는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체의 생존기간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개체의 생존기간을 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 또는 24개월 중 어느 하나 이상만큼 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4\text{-}0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5\text{-}2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다.

[0091] 흑색종을 치료하기 위해 타산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 타산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0092] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 이전에 흑색종 치료를 받았던 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 이전에 흑색종 치료를 받았던 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 이전에 흑색종 치료를 받았던 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 화학요법 경험이 없는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서

나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 화학요법 경험이 없는 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 상기 개체에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 상기 개체에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 이전에 흑색종 치료를 받았던 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 이전에 흑색종 치료를 받았던 인간 개체에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 화학요법 경험이 없는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 화학요법 경험이 없는 인간 개체에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는

개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부

실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0096]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0097]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하

는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $90 \text{ mg/m}^2$ , 약  $120 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하고 화학요법 경험이 없는 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0098] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $90 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 Nab-파클리탁셀 용량은 약  $130 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $285 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $130 \text{ mg/m}^2$ , 약  $170 \text{ mg/m}^2$ , 약  $220 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $285 \text{ mg/m}^2$ )인, 야생형 BRAF를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 Nab-파클리탁셀 용량은 약  $130 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $285 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $130 \text{ mg/m}^2$ , 약  $170 \text{ mg/m}^2$ , 약  $220 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $285 \text{ mg/m}^2$ )인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 3주마다 하루씩 간 동맥을 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 3주마다 30분에 걸쳐서 간

동맥 주입법을 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 간 동맥 주입법에 의한 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, BRAF V600E 돌연변이를 포함하는 개체 (예를 들어, 인간)에서 간에서의 전이성 흑색종 (예컨대, IV 병기 전이성 흑색종 또는 M1c 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 포도막 흑색종 (예컨대, 절제불가능한 포도막 흑색종 또는 전이성 포도막 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 포도막 흑색종은 맥락막 흑색종, 모양체 흑색종, 또는 홍채 흑색종 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 포도막 흑색종은 후부 포도막 흑색종이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 절제불가능한 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 30분에 걸쳐서 150 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 30분에 걸쳐서 150 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)

하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전이성 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 절제불가능한 포도막 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 인간 개체에서 IV 병기 피부 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 화학요법 경험이 없는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 화학요법 경험이 없는 인간 개체에서 IV 병기 피부 흑색종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 질환 (예를 들어, 하나 이상의 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 병변의 존재에 의해 정의됨)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 또는 M1b 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1a, M1b, 또는 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 2.0배 이하의 LDH 수준 (예컨대, ULN의  $< 0.8$ 배, ULN의 약 0.8 내지 약 1.1배, 또는 ULN의  $> 1.1$ -2배의 LDH)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF V600E 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약  $5 \text{ mg/ml}$ 의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$

내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성인, 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성인, 인간 개체에서 IV 병기 피부 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 포함하는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 예를 들어 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 포함하는 인간 개체에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에서 절제불가능한 IIIc 병기 또는 IV 병기 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에서 절제불가능한 IIIc 병기 또는 IV 병기 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이필리무맙에 의한 치료가 실패하였다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 또는 M1b 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1a, M1b, 또는 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 2.0배 이하의 LDH 수준 (예컨대, ULN의 < 약 0.8배, ULN의 약 0.8 내지 약 1.1배, 또는 ULN의 > 약 1.1-2배의 LDH)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다.

[0107] 일부 실시양태에서, 표 3에 제공된 투여 요법 중 어느 하나에 따라 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0108] <표 3>

[0109] Nab-파클리탁셀 단독요법의 임상 연구

흑색종 환자 설정	치료 차수	임상 실험 타이틀	연구 설계
전이성	1차	간에서 전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®)의 간 동맥 주입의 I/II 단계 연구	아브락산® 용량 증가: 100 mg/m <sup>2</sup> , 135 mg/m <sup>2</sup> , 170 mg/m <sup>2</sup> , 260 mg/m <sup>2</sup> - q21일 사이클. 치료 기간: 진행되기 전까지 또는 허용불가능한 독성의 발생 전까지.
전이성	화학요법 미경험, 과거 치료 경험	전이성 흑색종을 갖는 과거 치료 경험 및 화학요법 미경험 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®)의 2 단계 임상 실험	Nab-파클리탁셀 용량: 4주 중 3주 동안 매주 100 mg/m <sup>2</sup> (과거 치료 경험 환자) 또는 150 mg/m <sup>2</sup> (화학요법 미경험 환자).
전이성	1차	전이성 악성 흑색종 (MMM)을 갖는 과거 치료 미경험 환자 (PT)에 있어서 Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®) (NP) 또는 다카르바진 (DTIC)의 개방 표지, 다기관, III 단계 실험	투여 요법: 150 mg/m <sup>2</sup> 매주 X 3/4주의 Nab-파클리탁셀 또는 1000 mg/m <sup>2</sup> Q 3 W의 다카르바진. 호중구감소성 발열의 경우에 Nab-파클리탁셀의 120 및 90 mg/m <sup>2</sup> 로의 투여량 감소 및 다카르바진의 800 및 600 mg/m <sup>2</sup> 로의 투여량 감소 및 펠그라스팀의 사용이 허용됨.
절제불가능, 전이성	화학요법 미경험, 과거 치료 경험	절제불가능 및 전이성 포도막 흑색종 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (주사 현탁액용 파클리탁셀 단백질-결합 입자) (또는 아브락산®)의 매주 주입의 2단계 연구	Nab-파클리탁셀 용량: 28일마다 4주 중 3주 동안 매주 150 mg/m <sup>2</sup> .
절제불가능한 III 병기, 절제불가능한 IV 병기	화학요법 미경험, 과거 치료 경험	전이성 흑색종을 갖는 과거 치료 경험 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (또는 Nab-파클리탁셀 또는 아브락산®) (크레모포르(Cremophor)®-무함유, 단백질 안정화, 나노입자 파클리탁셀)의 개방 표지, 다기관, II 단계 실험	NAB-파클리탁셀 용량: 코호트 I (과거 치료 경험)은 Nab-파클리탁셀을 1, 8, 및 15일째에 투여받음. 코호트 II (화학요법 미경험)는 Nab-파클리탁셀을 코호트 I보다 고용량으로 투여받음. 치료 기간: 질환 진행 또는 허용불가능한 독성의 부재시에 4주마다.
전이성 악성 흑색종; IV 병기	화학요법 미경험	전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 미경험 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 v. 다카르바진의 III 단계 연구	제I군: 28일 사이클의 1, 8, 및 15일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 Nab-파클리탁셀 제II군: 21일 사이클의 1일째에 1000 mg/m <sup>2</sup> 의 다카르바진

[0110]

2차 전이성 흑색종 절제불가능한 IIIc & IV 병기	이필리무맙 치료가 실패한 야생형 BRAF 전이성 흑색종 환자	이필리무맙 치료가 실패한 야생형 BRAF 전이성 흑색종 환자에 있어서 아브락산® v. DTIC	제1군: 1, 8, 15일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 Nab-파클리탁셀 제2군: 3주마다 1000 mg/m <sup>2</sup> 의 DTIC
--------------------------------	-----------------------------------	--	---

[0111]

[0112]

본원에 기재된 방법은 치료를 위해 환자를 선별하는 것 (예를 들어, 흑색종 치료에 적합한 개체를 확인하는 것)을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 특징, 예컨대 본원에 기재된 흑색종 아형 또는 병기결정 특징, LDH 수준, 또는 BRAF 상태 중 어느 하나를 갖는 개체를 확인하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, (a) 개체 (예를 들어, 인간)가 흑색종, 예컨대 본원에 기재된 흑색종을 갖는지를 결정하고, (b) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체 (예를 들어, 인간)가 본원에 기재된 BRAF 상태를 갖는지를 결정하고, (b) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하

는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체 (예를 들어, 인간)가 본원에 기재된 LDH 수준을 갖는지를 결정하고, (b) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0113] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)을 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)을 결정하고; b) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, M1a 병기 흑색종을 갖는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, M1b 병기 흑색종을 갖는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, M1c 병기 흑색종을 갖는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, 피부 전이성 흑색종을 갖는 개체가 치료된다. 치료의 결정은 또한 흑색종의 아형, 예컨대 본원에 기재된 흑색종의 임의의 아형에 기초할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 M1c 병기인 흑색종 아형 또는 병기결정 특징에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)을 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 M1c 병기에 있는 흑색종을 갖는 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) M1c 병기인 흑색종 아형에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)을 결정하고; b) M1c 병기에 있는 흑색종 아형에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 피부 전이성 흑색종을 갖는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0115] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 개체의 BRAF 상태에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 개체의 BRAF 상태에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 야생형 BRAF를 포함하는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함하는 개체가 치료된다. 본원에 기재된 임의의 다른 BRAF 상태에 기초한 치료가 또한 고려된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 야생형 BRAF를 포함하는 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 야생형 BRAF를 포함하는 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체가 야생형 BRAF를 포함하는지에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 개체가 야생형 BRAF를 포함하는지에 기초하여 치료를 위한 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함하는 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함하는 경우에 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체가 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함하는지에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것

을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 BRAF 상태를 결정하고; b) 개체가 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함하는지에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0118] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 개체의 LDH 수준에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 LDH 수준을 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 LDH 수준에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, LDH 수준이 ULN의 약 1.1 배 초과 내지 약 2.0배인 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, LDH 수준이 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배인 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, LDH 수준이 ULN의 약 0.8배 미만인 개체가 치료된다. 본원에 기재된 임의의 다른 LDH 수준을 갖는 개체의 치료가 또한 고려된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0119] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 개체가 상승된 LDH 수준을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 LDH 수준을 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는 것에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체가 상승된 LDH 수준을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 LDH 수준을 결정하고; b) 개체가 상승된 LDH 수준을 갖는지에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, LDH 수준이 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배인 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를

포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 개체는 하기 특징 중 둘 이상에 기초하여 치료를 위해 확인된다: 흑색종 아형 또는 병기결정 특징, BRAF 상태, 및 LDH 수준. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기) 및 BRAF 상태에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기) 및 BRAF 상태를 결정하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; b) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종) 및 BRAF 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기) 및 BRAF 상태를 결정하고; b) 개체의 흑색종 아형 또는 병기결정 특징 (예컨대, M1a, M1b, M1c 병기)에 기초하여 치료를 위해 개체를 선택하고; c) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 흑색종 (예를 들어, 전이성 흑색종) 및 BRAF 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, M1a 병기 흑색종을 가지고 야생형 BRAF를 포함하는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, M1b 병기 흑색종을 가지고 야생형 BRAF를 포함하는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, M1c 병기 흑색종을 가지고 야생형 BRAF를 포함하는 개체가 치료된다. 일부 실시양태에서, 피부 전이성 흑색종 및 야생형 BRAF를 갖는 개체가 치료된다. 치료의 결정은 또한 흑색종의 아형, 예컨대 본원에 기재된 흑색종의 임의의 아형, 및 다른 BRAF 상태, 예컨대 본원에 기재된 임의의 BRAF 상태에 기초할 수 있고, 또한 이들이 고려된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 Nab-파클리탁셀의 유효량 (예컨대, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30 내지 약 40분에 걸쳐서)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 흑색종을 치료하기 위해 탁산 나노입자를 사용하는 방법은 단독요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자를 사용하여 흑색종을 치료하는 방법은 하나의 다른 치료제 (예컨대, 하나의 다른 화학요법제 또는 면역요법제)를 추가로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포독성 화학요법제를 추가로 포함하지 않는다.

[0122] 본원에 기재된 바와 같이 흑색종을 치료하는 방법을 언급하고 기재한 것은 예시적인 것이며, 이러한 기재내용은 조합 요법을 사용하여 흑색종을 치료하는 방법에도 대등하게 적용되고 이를 포함한다는 것이 이해된다.

[0123] **조합 요법의 방법**

[0124] 본 발명은 추가로 흑색종을 치료하는 조합 요법을 제공한다. 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체에게 투여하는 것 및 제2 요법을 포함하는, 흑색종을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 제2 요법은 수술법, 방사선, 유전자 요법, 면역요법, 골수 이식, 줄기 세포 이식, 호르몬 요법, 표적 요법, 한냉요법, 초음파 요법, 광역동 요법, 및/또는 화학요법 (예를 들어, 흑색종의 치료에 있어서 유용한 하나 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)일 수 있다. 나노입자 조성물은 제2 요법의 실행 전에 또는 실행 후에 투여된다.

[0125] 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 하나 이상의 다른 작용제의 유효량 (예컨대, 화학요법제 또는 면역요법제)을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다.

일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4-0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9-1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8-1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2-1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1-2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5-2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 작용제는 화학요법제 또는 면역요법제이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 작용제는 백금-기재의 작용제, 예컨대 카르보플라틴이다.

[0126] 고려되는 화학요법제의 예시적이고 비제한적인 목록이 본원에 제공된다. 적합한 화학요법제는 예를 들어, 백금-기재의 작용제 (예컨대, 카르보플라틴), 빈카 알칼로이드, 미세소관 형성을 방해하는 작용제, 항혈관신생제, 치료용 항체, EGFR 표적화제, 티로신 키나제 표적화제 (예컨대, 티로신 키나제 억제제), 전이 금속 착물, 프로테아좀 억제제, 항대사물질 (예컨대, 뉴클레오시드 유사체), 알킬화제, 안트라시클린 항생제, 토포이소머라제 억제제, 매크로라이드, 치료용 항체, 레티노이드; 겔다나마이신 또는 이들의 유도체, 및 관련 기술분야에서 널리 공지된 다른 표준 화학요법제를 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 하기 중 어느 하나이다: 백금-기재의 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴 또는 시스플라틴), 항-VEGF 항체 (예를 들어, 베바시주맵), 다카르바진 또는 DTIC (DIC, DTIC-Dome, 또는 이미다졸 카르복사아미드라고도 함), 오블리메르센 (또는 게나센스), 인터류킨-2 (IL-2), 인터페론 (IFN), 인터페론  $\alpha$ -2b, BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (또는 젤보라프), GDC-0879 (토크리스 바이오사이언스로부터 시판됨), PLX-4720 (사이만시스로부터 시판됨), 또는 소라페닙 (또는 소라페닙 토실레이트 또는 넥사바르 (바이엘 파마슈티컬즈 코포레이션으로부터 시판됨)), 다브라페닙 (GSK2118436), LGX-818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, 레고라페닙 (BAY 73-4506), 또는 CCT239065), 프로그램화된 세포 사멸 1 (PD-1) 수용체에 대한 항체 (예컨대, 브리스톨 마이어스 스킵으로부터 시판되는 BMS-936558), PD-1 리간드에 대한 항체 (항-PD-L1 항체), 또는 항-CTLA-4 항체, 예컨대 이필리무맵 (또는 MDX-010, MDX-101, 또는 예보이), 또는 DNA 알킬화제, 예컨대 테모졸로미드.

[0128] 프로그램화된 세포 사멸 수용체 1 (PD-1)은 활성화된, 휴지 상태가 아닌 T 세포에서 발현되는 CD28/CTLA4 패밀리의 구성원이다 (Nishimura et al. (1996) Int. Immunol. 8:773). PD-1의 그의 리간드에 의한 리게이션은 시토키인 생성의 감소, 및 T 세포 생존의 감소를 초래하는 억제 신호를 매개한다 (Nishimura et al. (1999) Immunity 11:141; Nishimura et al. (2001) Science 291:319; Chemnitz et al. (2004) J. Immunol. 173:945).

[0129] 프로그램화된 세포 사멸 수용체 리간드 1 (PD-L1)은 APC 및 활성화된 T 세포를 포함하는 다양한 세포 유형에서 발현되는 B7 패밀리의 구성원이다 (Yamazaki et al. (2002) J. Immunol. 169:5538). PD-L1은 PD-1 및 B7-1 둘 모두와 결합한다. T-세포-발현 B7-1의 PD-L1에 의한 결합 및 T-세포-발현 PD-L1의 B7-1에 의한 결합은 둘 모두 T 세포 억제를 초래한다 (Butte et al. (2007) Immunity 27: 111). 또한, 다른 B7 패밀리 구성원과 마찬가지로, PD-L1이 또한 보조자극 신호를 T 세포에 제공할 수 있다는 증거가 있다 (Subudhi et al. (2004) J. Clin. Invest. 113:694; Tamura et al. (2001) Blood 97:1809).

[0130] 트라메티닙 (GSK1120212)은 미토젠-활성화 단백질 키나제 키나제 (MEK MAPK/ERK 키나제)의 경구로 생체이용가능한 억제제이다 (미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute)의 문헌 [Drug Dictionary] (02/11/2013부로 액세스 가능한 World Wide Web at-cancer.gov/drugdictionary?cdrid=599034)). 트라메티닙은 MEK 1 및 2와 특이적으로 결합하여 이들을 억제함으로써, 다양한 암에서 성장 인자-매개 세포 신호전달 및 세포 증식의 억제를 초래한다. *Id.* MEK 1 및 2는 다양한 암 세포 유형에서 종종 상향조절되고, 세포 성장을 조절하는 RAS/RAF/MEK/ERK 신호전달 경로의 활성화에서 주요 역할을 하는 이중 특이성 트레오닌/티로신 키나제이다. *Id.*

[0131] TH-302는 잠재적 항신생물성 활성을 갖는 2-니트로이미다졸 포스포르아미데이트 접합체로 이루어진 저산소-활성

화 전구약물이다 (미국 국립 암 연구소의 문헌 [Drug Dictionary] (02/11/2013부로 액세스 가능한 World Wide Web at-cancer.gov/drugdictionary?CdrID=560194)). 저산소-활성화 전구약물 TH-302의 2-니트로이미다졸 잔기는 저산소 촉발제로서 작용하여, 종양의 저산소 부분에서 DNA-알킬화 디브로모 이소포스포르아미드 무스타드 잔기를 분비한다. *Id.* 상기 작용제의 저산소-특이적 활성화는 전신성 독성을 감소시킨다. *Id.*

[0132] 따라서, 본 출원은 일부 실시양태에서 조합 요법의 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 화학요법제의 유효량을 개체 (예컨대, 인간 개체)에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예컨대, 인간 개체)에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0133] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 백금-기체의 작용제 (예컨대, 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 카르보플라틴의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 절제불가능한 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 카르보플라틴의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 절제불가능한 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 카르보플라틴의 유효량 (예를 들어, AUC2, AUC3, AUC4, AUC5, 또는 AUC6 용량의 카르보플라틴)을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 절제불가능한 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 카르보플라틴은 28일 사이클의 1, 8, 15일째에 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 28일 사이클의 1, 8, 15일째에 투여되고, 카르보플라틴은 1일째에 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 소라페닙의 유효량 (예를 들어, 약 400 mg의 1일 용량의 소라페닙)을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 베바시주맙의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대 약 10 mg/kg의 베바시주맙)을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하기 중 하나 이상을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다: 테모졸로미드, 인터류킨-2, 인터페론 (예컨대, 인터페론 α-2b), 및 오블리메르센. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0134] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, *Nab*-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 치료용 항체 (예컨대, 항-VEGF 항체, 예를 들어

베바시주맵)의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맵의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 베바시주맵의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg, 예컨대 약 10 mg/kg의 베바시주맵)을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 카르보플라틴의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0135] 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맵의 용량이 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예컨대, 약 10 mg/kg)인, 베바시주맵의 유효량을 인간 개체 (예컨대, 야생형 BRAF를 갖는 개체)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (예컨대, 야생형 BRAF를 갖는 개체)에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 28일 사이클의 1, 8, 15일째에 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맵의 용량이 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예컨대, 약 10 mg/kg)이고, 28일 사이클의 1 및 15일째에 투여되는 베바시주맵의 유효량을 인간 개체 (예컨대, 야생형 BRAF를 갖는 개체)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (예컨대, 야생형 BRAF를 갖는 개체)에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 150 mg/m<sup>2</sup>)이고, 28일 사이클의 1, 8, 15일째에 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맵의 용량이 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예컨대, 약 10 mg/kg)이고, 28일 사이클의 1 및 15일째에 투여되는, 베바시주맵의 유효량을 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것을 포함하는, 야생형 BRAF를 갖는 인간 개체에서 절제불가능한 IIIc 병기 또는 IV 병기 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0136] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁

셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 오블리메르센의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0137] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) MEK 억제제의 유효량 (예컨대, 트라메티닙 (GSK1120212))을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) MEK 억제제의 유효량 (예컨대, 트라메티닙 (GSK1120212))을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) MEK 억제제의 유효량 (예컨대, 트라메티닙 (GSK1120212))을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0138] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) TH-302의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) TH-302의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를

포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) TH-302의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 III 병기 또는 IV 병기 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0139] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 오블리메르센의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종, III 병기 흑색종, 또는 IV 병기 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 오블리메르센의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 오블리메르센의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량이 약 80 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup> (예컨대, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>)인, 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대, Nab-파클리탁셀, 예를 들어 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 b) 오블리메르센의 유효량을 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에게 투여 (예컨대, 정맥내 투여)하는 것을 포함하는, 인간 개체 (화학요법 경험이 없는 개체 및 이전에 흑색종 치료를 받았던 개체를 포함함)에서 전이성 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 테모졸로미드의 유효량을 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0140] 일부 실시양태에서, 흑색종을 치료하는 방법은 표 4에 제공된 투여 요법 중 어느 하나를 포함한다.

[0141] <표 4>

[0142] Nab-파클리탁셀 (또는 아브락산®)의 임상 연구

흑색종 환자 설정	치료 차수	임상 실험 타이틀	연구 설계	조합 치료
절제불가능, IV 병기	화학요법 미경험, 과거 치료 경험	절제불가능한 IV 병기 흑색종을 갖는 환자에 있어서 카르보플라틴 및 아브락산®의 II 단계 실험 (NCCTG 연구 N057E)	투여 요법: 28일 사이클: 1, 8 및 15일째에 100 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산®과 곡선하 면적 (AUC <sub>0-2</sub> )의 카르보플라틴의 조합.	카르보플라틴
III 병기, IV 병기	1차	절제불가능한 흑색종을 갖는 환자에 있어서 1차 요법으로서의 Nab-파클리탁셀 및 베바시주맵의 II 단계 실험	투여 요법: 28일 사이클: 1, 8, 15일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 Nab-파클리탁셀과 1, 15일째에 10 mg/kg의 베바시주맵의 조합. 치료 기간: 진행되기 전까지 또는 용량 제한 독성의 발생 전까지 치료함. 대상체가 CR을 갖는다면, 2회의 사이클을 추가 투여하고; 대상체가 4개월 동안 PR 또는 SD를 갖는다면, 4회의 사이클을 추가 투여한 후에, Nab-파클리탁셀 치료는 중단하고 베바시주맵은 계속함. 대상체가 Nab-파클리탁셀의 중단 후에 질환이 진행된다면, 임상학적 이점 때문에, Nab-파클리탁셀을 재시작하고 조합 요법을 계속함.	베바시주맵

[0143]

<p>전이성, IV 병기, 절제불가능한 III 병기</p>	<p>화학요법 미경험, 과거 치료 경험</p>	<p>전이성 흑색종에 있어서 ABX, 카르보플라틴, 및 소라페닙의 II 단계 연구</p>	<p>투여 요법: 28일 사이클: 1, 8 및 15일째에 100 mg/m<sup>2</sup>의 Nab-파클리탁셀과, 1일째에 AUC=6의 카르보플라틴, 및 2일째부터 27일째까지 매일 400 mg bid po의 소라페닙의 조합. 치료 기간: 진행되기 전까지 또는 허용불가능한 독성의 발생 전까지 계속함.</p>	<p>카르보플라틴 소라페닙</p>
<p>IV 병기, 절제불가능</p>	<p>화학요법 미경험</p>	<p>절제불가능한 IV 병기 흑색종을 갖는 환자에 있어서 테모졸로미드 및 베바시주맵 또는 Nab-파클리탁셀, 카르보플라틴, 및 베바시주맵의 무작위 II 단계 연구: 북중부 암 치료 그룹(North Central Cancer Treatment Group) 연구, N0775 Nab-파클리탁셀, 카르보플라틴, 및 베바시주맵, N077</p>	<p>투여 요법: 28일 사이클: (A군) 1일째부터 5일째까지 200 mg/m<sup>2</sup>의 테모졸로미드 및 1일째부터 15일째까지 10 mg/kg의 베바시주맵 vs. (B군) 1, 8 및 15일째에 100 mg/m<sup>2</sup>의 Nab-파클리탁셀 [어텐덤(addendum) 5 후에는 80 mg/m<sup>2</sup>]과, 1일째에 AUC 6의 카르보플라틴 [어텐덤 5 후에는 AUC 5], 및 1 및 15일째에 10 mg/kg의 베바시주맵의 조합.</p>	<p>카르보플라틴 베바시주맵</p>

[0144]

<p>전이성</p>	<p>화학요법 미경험</p>	<p>아브락산<sup>®</sup>, 테모졸로미드, 및 오블리메르센 (ATG 실험): 정상 락테이트 데히드로게나제 (LDH)를 갖는 전이성 흑색종 환자에서의 독성 및 임상 효능의 최종 보고서</p>	<p>투여 요법: 56일 사이클: (코호트 1) 7 및 28일째에 175 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1일째부터 7일째까지, 또한 22일째부터 28일째까지 7 mg/kg/d 연속 IV 주입의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합; (코호트 2) 7 및 28일째에 260 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1일째부터 7일째까지, 또한 22일째부터 28일째까지 7 mg/kg/d 연속 IV 주입의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합; (코호트 3) 7 및 28일째에 175 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1 내지 2주, 4 내지 5주 사이에 매주 2회씩 [1,4,8,11,22,25,29,32일째] 900 mg 고정용량의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합.</p>	<p>테모졸로미드 오블리메르센</p>
------------	-----------------	--	--	--------------------------

[0145]

<p>전이성</p>	<p>화학요법 미경험</p>	<p>아브락산<sup>®</sup>, 테모졸로미드, 및 오블리메르센 (ATG 실험): 정상 락테이트 데히드로게나제 (LDH)를 갖는 전이성 흑색종 환자에서의 독성 및 임상 효능의 최종 보고서</p>	<p>투여 요법: 56일 사이클: (코호트 1) 8 및 29일째에 175 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1일째부터 7일째까지, 또한 22일째부터 28일째까지 7 mg/kg/d 연속 IV 주입의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합; (코호트 2) 8 및 29일째에 260 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1일째부터 7일째까지, 또한 22일째부터 28일째까지 7 mg/kg/d 연속 IV 주입의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합; (코호트 3) 8 및 29일째에 175 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1 내지 2주, 4 내지 5주 사이에 매주 2회씩 [1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32일째] 900 mg 고정용량의 오블리메르센, 및 1일째부터 42일째까지 75/m<sup>2</sup>/d의 테모졸로미드의 조합.</p>	<p>테모졸로미드 오블리메르센</p>
------------	-----------------	--	---	--------------------------

[0146]

<p>IV 병기, 절제불가능한 III 병기</p>	<p>화학요법 미경험, 과거 방사선 치료 경험</p>	<p>전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 증가하는 용량의 아브락산<sup>®</sup>과 함께, 시스플라틴, 테모졸로미드, 인터류킨-2 및 인터페론의 조합의 I 단계 생화학요법</p>	<p>투여 요법: 21일 사이클: 1일째에 100 mg/m<sup>2</sup> 및 2일째에 70 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과, 1, 2, 및 3일째에 250 mg/m<sup>2</sup>의 테모졸로미드, 1, 2, 3, 및 4일째에 20 mg/m<sup>2</sup>의 시스플라틴, 1, 2, 3, 및 4일째에 9 MIU/m<sup>2</sup>의 인터류킨-2, 및 1, 2, 3, 4, 및 5일째에 5 MIU/m<sup>2</sup>의 인터페론 α-2b의 조합.</p>	<p>시스플라틴 테모졸로미드 인터류킨-2 인터페론 α-2b</p>
<p>절제불가능한 IIIc &amp; IV 병기 전이성 흑색종</p>	<p>1차 요법</p>	<p>절제불가능한 야생형 BRAF 전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 아브락산<sup>®</sup>과 베바시주맵 vs. 이필리무맵의 조합</p>	<p>제I군: 28일 사이클의 1, 8, 15일째에 150 mg/m<sup>2</sup>의 Nab-파클리탁셀, PD 또는 허용불가능한 독성의 발생 전까지 치료함 제II군: 3주마다 1일째에 이필리무맵, 21일 사이클, 4회 투여</p>	<p>베바시주맵</p>
<p>전이성, III 병기, IV 병기</p>	<p>화학요법 미경험</p>	<p>전이성 흑색종 환자에 있어서 아브락산<sup>®</sup> + 이필리무맵의 안전성, 효능, 및 면역학적 효과</p>	<p>투여 요법: 28일 사이클: 1, 8 및 15일째에 150 mg/m<sup>2</sup>의 아브락산<sup>®</sup>과 총 4회의 투여 동안 21일마다 3 mg/kg의 이필리무맵의 조합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지.</p>	<p>이필리무맵</p>

[0147]

전이성	과거 치료 경험	전이성 흑색종을 갖는 1차 BRAF 야생형 환자에 있어서 아브락산® + 아바스틴(Avastin)의 II 단계 실험	투여 요법: (제1군) 1, 8 및 15일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산®과, 28일 사이클마다 1 및 8일째에 10 mg/kg의 베바시주맵 vs. (제2군) 총 4회의 투여 동안 3주마다 1일째에 3 mg/kg의 이필리무맵의 조합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지 아브락산® 및 베바시주맵 치료.	
전이성	N/A	뇌 전이된 전이성 흑색종 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀, 테모졸로미드 및 베바시주맵의 조합의 예비 연구	투여 요법: 28일 사이클: 1, 8 및 15일째에 아브락산®과, 1일째부터 5일째까지 테모졸로미드, 및 2주마다 10 mg/kg의 베바시주맵의 조합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지 또는 불내성의 발생 전까지.	테모졸로미드 베바시주맵
	N/A	절제불가능한 또는 전이성 흑색종을 갖는 치료 미경험 환자의 치료에 있어서 이필리무맵 및 Nab-파클리탁셀의 II 단계 무작위, 개방 표지 실험	투여 요법: (코호트 1) 총 2회의 사이클 동안 3주마다 1 및 8일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산®에 이어서, 총 4회의 사이클 동안 3주마다 10 mg/kg의 이필리무맵; (코호트 2) 총 2회의 사이클 동안 3주마다 10 mg/kg의 이필리무맵에 이어서, 총 2회의 사이클 동안 1 및 8일째에 150 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산®, 그 후 총 2회의 사이클 동안 3주마다 10 mg/kg의 이필리무맵.	이필리무맵

[0148]

IV 병기	N/A		투여 요법: 28일 사이클: 1, 8 및 15일째에 100 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산 <sup>®</sup> 과 1일 2회씩 960 mg 의 베무라페닙의 조 합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지.	베무라페닙
IV 병기	N/A	전이성 흑색종에 대 한 GSK1120212 및 Nab-파클리탁셀의 I/II 단계 실험	투여 요법: 아브락산 <sup>®</sup> 과 트라메 티닙의 조합.	트라메티닙
IV 병기	N/A	진행 흑색종 환자에 있어서 아브락산 <sup>®</sup> 과 TH-302의 조합의 I/II 단계 실험	투여 요법: 아브락산 <sup>®</sup> 과 TH-302 의 조합.	TH-302
IV 병기	과거 치 료 경험	진행 흑색종에 대한 표적 나노입자 요법: Nab-파클리탁 셀 (아브락산 <sup>®</sup> /베 바시주맵 복합체 (나노AB))	투여 요법: 28일 사이클 (+/- 3 일): 1, 8 및 15일째 에 125 mg/m <sup>2</sup> 의 아브 락산 <sup>®</sup> 과 50 mg/m <sup>2</sup> 의 베바시주맵의 조합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지, 환자의 거부 전까지, 또는 허용불가능한 독성의 발생 전까지.  투여량 증가 요법: 28일 사이클 (+/- 일): 각각 1, 8 및 15일째에 75, 100, 125, 150, 또는 175 mg/m <sup>2</sup> 의 아브락산 <sup>®</sup> 과 30, 40, 50, 60, 또는 70 mg/m <sup>2</sup> 의 베 바시주맵의 조합. 치료 기간: 질환의 진행 전까지, 환자의 거부 전까지, 또는 허용불가능한 독성의 발생 전까지.	베바시주맵

[0149]

[0150]

일부 실시양태에서, a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 수술법, 방사선 요법, 또는 수술법과 방사선 요법의 조합을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하고 실행하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약 <math>0.8 \times ULN</math>, <math>0.4-0.8 \times ULN</math>, <math>0.8-1.1 \times ULN</math>, <math>0.9-1.1 \times ULN</math>, <math>0.8-1.2 \times ULN</math>, <math>1.1-1.5 \times ULN</math>, <math>1.2-1.5 \times ULN</math>, <math>1.1-2 \times ULN</math>, 또는 <math>1.5-2 \times ULN</math>. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약

0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다.

[0151] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, 베바시주맙의 용량은 약  $5 \text{ mg/kg}$  내지 약  $15 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $8 \text{ mg/kg}$  내지 약  $12 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $10 \text{ mg/kg}$ )인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, 나노입자 조성물의 용량은 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $5 \text{ mg/kg}$  내지 약  $15 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $8 \text{ mg/kg}$  내지 약  $12 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $10 \text{ mg/kg}$ )이고, 베바시주맙의 용량은 28일 사이클의 1 및 15일째에 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 정맥내 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 정맥내 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 30분에 걸쳐서 정맥내 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 90분에 걸쳐서 정맥내 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0152] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 적합한 BRAF 억제제는 예를 들어, 베무라페닙 (젤보라프), GDC-0879, PLX-4720, 다브라페닙 (또는 GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, 레고라페닙 (BAY 73-4506), CCT239065, 또는 소라페닙 (또는 소라페닙 토실레이트, 또는 넥사바르®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프), 다브라페닙, 레고라페닙, 또는 소라페닙)을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프))을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량 (예컨대, 베무라페닙)을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방

법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량 (예컨대, 베무라페닙)을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 30분에 걸쳐서 정맥내 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) BRAF 억제제의 유효량 (예컨대, 베무라페닙)을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0153] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 화학요법제의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0154] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기

서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 나노입자 조성물은 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 개체는 이전에 하나 이상의 BRAF 억제제 (예컨대, 베무라페닙 (젤보라프) 또는 소라페닙)에 의한 흑색종 치료를 받았고, 개체는 BRAF 억제제에 의한 선행 치료에 대하여 실질적으로 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0155] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 용량이 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $5 \text{ mg/kg}$ 인, 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 용량이 약  $2 \text{ mg/kg}$  내지 약  $4 \text{ mg/kg}$ 인, 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 용량이 약  $3 \text{ mg/kg}$ 인, 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 용량이 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고, 21일 사이클의 1일째에 투여되는, 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 30분에 걸쳐서 정맥내 투여되는, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 이필리무맙의 용량이 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고, 21일 사이클의 1일째에 30분에 걸쳐서 정맥내 투여되는 이필리무맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예

를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0156] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-1 항체의 용량이 약  $0.1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $15 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $2 \text{ mg/kg}$  내지 약  $12 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $10 \text{ mg/kg}$ )인, 항-PD-1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-1 항체의 용량이 약  $10 \text{ mg/kg}$ 인, 항-PD-1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0157] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-L1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-L1 항체의 용량이 약  $0.3 \text{ mg/kg}$  내지 약  $15 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $2 \text{ mg/kg}$  내지 약  $12 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $10 \text{ mg/kg}$ )인, 항-PD-L1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 나노입자 조성물의 용량이 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 인, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 항-PD-L1 항체의 용량이 약  $10 \text{ mg/kg}$ 인, 항-PD-L1 항체의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0158] 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이고, 이필리무맙의 용량은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $5 \text{ mg/kg}$ 이고, 베바시주맙의 용량은 약  $5 \text{ mg/kg}$  내지  $15 \text{ mg/kg}$ 인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 이고, 이필리무맙의 용량은 약  $2 \text{ mg/kg}$  내지 약  $4 \text{ mg/kg}$ 이고, 베바시주맙의 용량은 약  $8 \text{ mg/kg}$  내지  $12 \text{ mg/kg}$ 인, 인간 개체

에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고 21일 사이클의 1일째에 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, 및 c) 베바시주맙의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 정맥내 투여되고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고 21일 사이클의 1일째에 정맥내 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 정맥내 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0159]

일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, c) 베바시주맙의 유효량, 및 d) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, c) 베바시주맙의 유효량, 및 d) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고, 이필리무맙의 용량은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $5 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $2 \text{ mg/kg}$  내지 약  $4 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $3 \text{ mg/kg}$ )이고, 베바시주맙의 용량은 약  $5 \text{ mg/kg}$  내지  $15 \text{ mg/kg}$  (예컨대, 약  $7 \text{ mg/kg}$  내지  $12 \text{ mg/kg}$ , 예를 들어 약  $10 \text{ mg/kg}$ )이고, 테모졸로미드의 용량은 약  $25 \text{ mg/m}^2$  내지  $125 \text{ mg/m}^2$  (예컨대, 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어 약  $75 \text{ mg/m}^2$ )인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, c) 베바시주맙의 유효량, 및 d) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고, 테모졸로미드의 용량은 약  $75 \text{ mg/m}^2$ 인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, c) 베바시주맙의 유효량, 및 d) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여되고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고 21일 사이클의 1일째에 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 투여되고, 테모졸로미드의 용량은 약  $75 \text{ mg/m}^2$ 이고 1일째부터 42일째까지 투여되는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, b) 이필리무맙의 유효량, c) 베바시주맙의 유효량, 및 d) 테모졸로미드의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이고 28일 사이클의 1, 8 및 15일째에 정맥내 투여되고, 이필리무맙의 용량은 약  $3 \text{ mg/kg}$ 이고 21일 사이클의 1일째에 정맥내 투여되고, 베바시주맙의 용량은 약  $10 \text{ mg/kg}$ 이고 28일 사이클의 1 및 15일째에 정맥내 투여되고, 테모졸로미드의 용량은 약  $75 \text{ mg/m}^2$ 이고 1일째부터 42일째까지 투여되

는 것인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 IV 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 흑색종의 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 BRAF 돌연변이 (예컨대, BRAF V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 이상 (예를 들어, 70, 75, 또는 80세 이상을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 65세 미만 (예를 들어, 60, 50, 또는 40세 미만을 포함함)의 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 정상 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다.

[0160] 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 하기 BRAF 돌연변이 중 하나 이상을 포함한다: R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, K600E, 또는 A727V. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 감소된 활성 (예를 들어, 감소된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 감소된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 상실 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 구성적 활성 BRAF를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다.

[0161] **투여 방식**

[0162] 개체 (예컨대, 인간)에게 투여되는 탁산 나노입자 조성물의 용량은 특정 조성, 투여 방식, 및 치료되는 본원에 기재된 흑색종의 유형에 따라 달라질 수 있다. 개체 (예컨대, 인간)에게 투여되는 탁산 나노입자 조성물의 용량은 또한 개체의 증상 (예컨대, 부작용)에 기초하여 조정 (예컨대, 감소)될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 반응을 초래하는 유효량이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 목적하는 반응 (예컨대, 부분 반응 또는 완전 반응)을 초래하는 유효량이다. 일부 실시양태에서, 투여되는 (예를 들어, 단독 투여시) 탁산 나노입자 조성물의 양은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체의 집단에서 약 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 64%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 또는 90% 중 어느 하나를 초과하는 전체 반응물을 유발하기에 충분하다. 본원에 기재된 방법의 치료에 대한 개체의 반응은 관련 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 무진행 생존기간을 연장시키기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 생존기간을 연장시키기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 삶의 질을 개선하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양 (예를 들어, 단독 투여시)은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체의 집단에서 약 50%, 60%, 70%, 또는 77% 중 어느 하나를 초과하는 임상학적 이점을 유발하기에 충분하다.

[0164] 일부 실시양태에서, 조성물, 제1 요법, 제2 요법, 또는 조합 요법의 양은 치료 전의 동일 개체에서의 상응하는 종양 크기, 흑색종 종양 세포 수, 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 개체에서의 상응하는 작용과 비교하여, 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 하나 이상 만큼 흑색종 종양의 크기를 감소시키거나, 흑색종 종양 세포 수를 감소시키거나, 또는 흑색종 종양의 성장 속도를 감소시키는 충분한 양이다. 이러한 효과의 크기를 측정하기 위해 사용가능한 방법은 관련 기술분야에서 공지되어 있다.

[0165] 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 독물학적 효과 (즉, 임상학적으로 허용되는 독성 수준을 초과한 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 조성물이 개체에게 투여되었을 때 잠재적 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 수준이다.

- [0166] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 동일한 투여 요법을 따랐을 때의 조성물의 최대 허용 용량 (MTD)에 가깝다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 어느 하나를 초과한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 하기 범위 중 어느 하나에 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 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 묽거나 (약 0.1 mg/ml) 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 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 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. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 약 100 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 50 mg/ml, 40 mg/ml, 30 mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml, 또는 5 mg/ml 중 어느 하나 이하이다.
- [0168] 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시 양 (용량)은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 125 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 이상의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1회 투여마다 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 약 10 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 260 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 125 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 5 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 70 mg/m<sup>2</sup>, 약 80 mg/m<sup>2</sup>, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 110 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 약 130 mg/m<sup>2</sup>, 약 140 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 160 mg/m<sup>2</sup>, 약 170 mg/m<sup>2</sup>, 약 180 mg/m<sup>2</sup>, 약 190 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 260 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 300 mg/m<sup>2</sup>이다.

- [0169] 상기 측면 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 의 양 (용량)은 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, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 의 양 (용량)은 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 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다.
- [0170] 나노입자 조성물의 투여에 있어서 예시 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3주 동안 매주, 3주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주 중 2주를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1주에 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 하나 이상으로 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 스케줄에 어떠한 중단도 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 및 11회 동안 2일마다 1회씩이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회 동안 2일마다 1회씩이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 10일의 기간에 걸쳐서 투여되며, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이하이고, 각각의 투여시 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $250 \text{ mg/m}^2$ , 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $75 \text{ mg/m}^2$ , 예컨대 약  $0.25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $25 \text{ mg/m}^2$ , 약  $25 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $50 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이다.
- [0172] 조성물의 투여는 장기간, 예컨대 약 1개월 내지 최장 약 7년에 걸쳐서 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 어느 하나 이상의 기간에 걸쳐서 투여된다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 스케줄로 제공되는 경우에  $5\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ , 또는 매주 스케줄로 제공되는 경우에  $5\text{-}250 \text{ mg/m}^2$  (예컨대,  $75\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ ,  $100\text{-}200 \text{ mg/m}^2$ , 예를 들어  $125\text{-}175 \text{ mg/m}^2$ )의 범위에 있을 수 있다. 예를 들어, 3주 스케줄에서 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 60 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $125 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $225 \text{ mg/m}^2$ ,  $250 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $260 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 60 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $125 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $225 \text{ mg/m}^2$ ,  $250 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $260 \text{ mg/m}^2$ )가 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 60 내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $125 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $225 \text{ mg/m}^2$ ,  $250 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $260 \text{ mg/m}^2$ )가 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 스케줄로 투여된다.
- [0174] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여에 있어서 다른 예시 투여 스케줄은 중단없이 매주  $100 \text{ mg/m}^2$ ; 4주 중 3주 동안 매주  $75 \text{ mg/m}^2$ ; 4주 중 3주 동안 매주  $100 \text{ mg/m}^2$ ; 4주 중 3주 동안 매주  $125 \text{ mg/m}^2$ ; 4주 중 3주 동안 매주  $150 \text{ mg/m}^2$ ; 4주 중 3주 동안 매주  $175 \text{ mg/m}^2$ ; 3주 중 2주 동안 매주  $125 \text{ mg/m}^2$ ; 중단없이 매주  $130 \text{ mg/m}^2$ ; 2주마다 1회씩  $175 \text{ mg/m}^2$ ; 2주마다 1회씩  $260 \text{ mg/m}^2$ ; 3주마다 1회씩  $260 \text{ mg/m}^2$ ; 3주마다  $180\text{-}300 \text{ mg/m}^2$ ; 중단없이 매주  $60\text{-}175 \text{ mg/m}^2$ ; 주 2회씩  $20\text{-}150 \text{ mg/m}^2$ ; 및 주 2회씩  $150\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ 를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 따라 치료 과정 동안에 조정될 수 있다.
- [0175] 일부 실시양태에서, 개체는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 중 어느 하나 이상의 치료 사이클 동안

치료된다.

- [0176] 본원에 기재된 조성물은 약 24시간보다 짧은 주입 시간에 걸쳐서 개체에게 조성물이 주입되도록 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 하나 미만의 주입 기간에 걸쳐서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐서 투여된다.
- [0177] 나노입자 조성물 중 탁산 (일부 실시양태에서, 파클리탁셀)의 다른 예시 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $80 \text{ mg/m}^2$ ,  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $120 \text{ mg/m}^2$ ,  $140 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ ,  $160 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $210 \text{ mg/m}^2$ ,  $220 \text{ mg/m}^2$ ,  $260 \text{ mg/m}^2$ , 및  $300 \text{ mg/m}^2$  중 어느 하나를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 투여량은 3주 스케줄로 제공되는 경우에 약  $100\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ , 또는 매주 스케줄로 제공되는 경우에 약  $50\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ 의 범위에 있을 수 있다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 탁산의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $400 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $125 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$ 를 포함함)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $125 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 또는 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다.
- [0179] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 탁산의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $400 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $125 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $175 \text{ mg/m}^2$ 를 포함함)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 예컨대 약  $100 \text{ mg/m}^2$  또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 또는 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 IV 병기 또는 전이성 흑색종 (예를 들어, IV 병기 또는 전이성 피부 흑색종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기, M1b 병기, 또는 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함하지 않는다 (예를 들어, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함함). 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF 돌연변이체, 예컨대 증가된 활성 (예를 들어, 증가된 키나제 활성, 및/또는 야생형 BRAF와 비교하여 증가된 활성)을 갖는 BRAF 돌연변이체 또는 BRAF 기능 획득 돌연변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF V600E 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 하기 중 어느 하나의 혈청 LDH를 갖는다: 약  $< 0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.4\text{-}0.8 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.9\text{-}1.1 \times \text{ULN}$ ,  $0.8\text{-}1.2 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.2\text{-}1.5 \times \text{ULN}$ ,  $1.1\text{-}2 \times \text{ULN}$ , 또는  $1.5\text{-}2 \times \text{ULN}$ . 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 내

지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간 (예를 들어, 남성 또는 여성)이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다.

[0180] 나노입자 조성물은, 예를 들어 비경구, 정맥내, 뇌실내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막, 및 경피를 포함하는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속적인 연속 방출 제형이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 문맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 척수강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포트형 카테터를 통해 척수액으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 뇌실내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 전신으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 이식 펌프를 통한 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 뇌실 카테터에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포트(port) 또는 포타카트(portacath)를 통해 투여된다. 일부 실시양태에서, 포트 또는 포타카트는 정맥 (예컨대, 경정맥, 쇄골하 정맥, 또는 상대정맥) 내에 삽입된다.

[0181] 본원에 기재된 투여 요법은 단독요법 및 조합 요법 설정 둘 모두에 적용된다. 조합 요법의 방법에 있어서 투여 방식은 추가로 하기에 기재된다.

[0182] **조합 요법의 투여 방식**

[0183] 조합 요법을 사용하여 흑색종을 치료하는 방식 및 투여법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 하나 이상의 다른 작용제의 유효량 (예컨대, 화학요법제 또는 면역요법제)을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 다른 작용제를 사용하는 방식 및 투여법이 본원에 기재된다.

[0184] 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 ("나노입자 조성물"이라고도 함) 및 다른 작용제는 동시에 (즉, 동시 투여) 및/또는 순차적으로 (즉, 순차적 투여) 투여될 수 있다.

[0185] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제 (본원에 기재된 특정 작용제를 포함함)은 동시에 투여된다. 본원에 사용된 용어 "동시 투여"는 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 약 15분(들) 이하, 예컨대 약 10, 5, 또는 1분 중 어느 하나 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 약물이 동시에 투여될 때, 나노입자 중 약물 및 다른 작용제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자와 다른 작용제를 둘 다 포함하는 조성물) 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 나노입자가 하나의 조성물에 함유되고 다른 작용제는 또 다른 조성물에 함유됨)에 함유될 수 있다.

[0186] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여된다. 본원에 사용된 용어 "순차적 투여"는 나노입자 조성물 중 약물 및 다른 작용제가 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 60분 또는 그 초과 의 시간 중 어느 하나 초과 의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 나노입자 조성물 또는 다른 작용제 중 어느 것이든 먼저 투여될 수 있다. 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 별개의 조성물에 함유되고, 이러한 조성물은 동일하거나 상이한 패키지에 함유될 수 있다.

[0187] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 병행되는데, 즉 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간이 서로 중복된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 다른 작용제의 투여 전에 1회 이상의 사이클 (예를 들어, 2, 3, 또는 4회 사이클 중 어느 하나 이상) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 1, 2, 3, 또는 4주 중 어느 하나 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에도 계속된다 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 개시되고 종료된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 개시되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에도 계속된다 (예를 들어, 약

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 중단되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다.

[0188] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 투여는 병행되는데, 즉 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간이 서로 중복된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에도 계속된다 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 개시되고 종료된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 개시되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 종료 후에도 계속된다 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 대략 동시에 중단되고, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1회 초과와 치료 사이클을 포함하고, 여기서 치료 사이클 중 1회 이상은 (a) 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량; 및 (b) 하나 이상의 다른 작용제의 유효량의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 약 (예컨대, 약) 21일 이상 (예를 들어, 4주)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 약 21일 미만 (예를 들어, 매주 또는 매일)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 사이클은 약 28일을 포함한다.

[0189] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 병행되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여는 다른 작용제의 투여 전에 종료된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여는 나노입자 조성물의 투여 전에 종료된다. 병행되지 않는 이러한 두 차례의 투여 사이의 기간은 약 2 내지 8주의 범위, 예컨대 약 4주일 수 있다.

[0190] 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 따라 치료 과정 동안에 조정될 수 있다. 별도로 투여되는 경우에, 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있고, 그에 반해 또 다른 작용제는 보다 더 또는 보다 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 다른 작용제의 지속적인 연속 방출 제형이 사용될 수 있다. 지속적인 방출을 달성하는 다양한 제형 및 기구가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예시 투여 빈도가 본원에 추가로 제공된다.

[0191] 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 예시 투여 경로가 본원에 추가로 제공된다. 일부 실시양태에서 (동시 투여와 순차적 투여 둘 모두에 있어서), 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제는 미리 결정된 비율로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시양태에서, 중량비는 약 0.001 대 약 1 내지 약 1000 대 약 1, 또는 약 0.01 대 약 1 내지 100 대 약 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제의 중량비는 약 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 및 1:1 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제의 중량비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1 중 어느 하나를 초과한다. 다른 비율도 고려된다.

[0192] 탁산 및/또는 다른 작용제에 대하여 요구되는 용량은 각각의 작용제가 단독으로 투여될 때 보통 요구되는 것보다 적을 수 있다 (반드시 그러한 것은 아님). 따라서, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 약물 및/또는 다른 작용제가 치료량 미만의 양으로 투여된다. "치료량 미만의 양" 또는 "치료량 미만의 수준"은 치료량보다 적은 양, 즉 나노입자 조성물 중 약물 및/또는 다른 작용제가 단독으로 투여될 때 보통 사용되는 양보다 적은 양을 말한다. 감소는 주어진 투여시 투여되는 양 및/또는 주어진 기간에 걸쳐서 투여되는 양 (빈도 감소)과 관련하여 반영될 수 있다.

[0193] 일부 실시양태에서, 동일한 치료 수준을 발휘하기 위해 요구되는 나노입자 조성물 중 약물의 정상적인 용량을 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과와 값 중 어느 하나 이상만큼 감소시키도록 충

분한 다른 작용제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 동일한 치료 수준을 발휘하기 위해 요구되는 다른 작용제의 정상적인 용량을 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 그 초과의 값 중 어느 하나 이상만큼 감소시키도록 충분한 나노입자 조성물 중 약물이 투여된다.

[0194] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제 둘 모두의 용량은 단독으로 투여될 때의 각각의 상응하는 정상적인 용량과 비교하여 감소한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 작용제는 둘 모두 치료량 미만의, 즉 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD)보다 실질적으로 적다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0195] 일부 실시양태에서, 탁산의 용량 및/또는 다른 작용제의 용량은 각각의 작용제가 단독으로 투여될 때 보통 요구되는 것보다 높다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD)보다 실질적으로 높다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 단독으로 투여될 때의 작용제의 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10%를 초과한다.

[0196] 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 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 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 또는 그의 유도체의 양 (용량)은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 묽거나 (약 0.1 mg/ml) 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, 약 5 mg/ml 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 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.

[0197] 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시 양 (용량)은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 125 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 이상의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 1회 투여마다 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 하기 범위 중 어느 하나에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 350 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 5 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 예컨대 약 20 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 약 130 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 140 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 260 mg/m<sup>2</sup> 이다.

[0198] 상기 측면 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 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, 또는 20 mg/kg 중 어느

하나 이상을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 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 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다.

- [0199] 나노입자 조성물의 예시 투여 빈도 (또한, 다른 작용제에 대해서는 하기에 나타낸 바와 같음)는 중단없이 매주; 4주 중 3주 동안 매주; 3주마다 1회; 2주마다 1회; 3주 중 2주 동안 매주를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1주에 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 하나 이상으로, 또는 1일 3회, 1일 2회로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 12일, 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 스케줄에 어떠한 중단도 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산은 2주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산은 3주마다 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 1주에 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7회 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 2주마다 또는 3주 중 2주 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 백금-기체의 작용제 (예컨대, 카르보플라틴)이다. 상기 투여량 및/또는 투여법의 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이고, 다른 작용제는 카르보플라틴이다.
- [0201] 나노입자 조성물 (및 다른 작용제)의 투여는 장기간, 예컨대 약 1개월 내지 최장 약 7년에 걸쳐서 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 어느 하나 이상의 기간에 걸쳐서 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 1개월에 걸쳐서 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이고, 각각의 투여시 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 0.25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 예컨대 약 0.25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup> 또는 약 25 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>이다.
- [0202] 다른 작용제 (예를 들어, 백금-기체의 작용제, 예컨대 카르보플라틴)의 투여 빈도는 나노입자 조성물의 투여 빈도와 동일하거나 상이할 수 있다. 예시 빈도가 상기에 제공되었다. 추가 예로서, 다른 작용제는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 주 6회, 주 5회, 주 4회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 3주 중 2주 동안 매주, 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 1일 2회 또는 1일 3회 투여된다.
- [0203] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 스케줄로 제공되는 경우에 5-400 mg/m<sup>2</sup>, 또는 매주 스케줄로 제공되는 경우에 5-250 mg/m<sup>2</sup>의 범위에 있을 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 3주 스케줄로 제공되는 경우에 약 60 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 260 mg/m<sup>2</sup>)일 수 있다.
- [0204] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여에 있어서 다른 예시 투여 스케줄은 중단없이 매주 100 mg/m<sup>2</sup>; 4주 중 3주 동안 매주 75 mg/m<sup>2</sup>; 4주 중 3주 동안 매주 100 mg/m<sup>2</sup>; 4주 중 3주 동안 매주 125 mg/m<sup>2</sup>; 3주 중 2주 동안 매주 125 mg/m<sup>2</sup>; 중단없이 매주 130 mg/m<sup>2</sup>; 2주마다 1회씩 175 mg/m<sup>2</sup>; 2주마다 1회씩 260 mg/m<sup>2</sup>; 3주마다 1회씩 260 mg/m<sup>2</sup>; 3주마다 180-300 mg/m<sup>2</sup>; 중단없이 매주 60-175 mg/m<sup>2</sup>; 주 2회씩 20-150 mg/m<sup>2</sup>; 및 주 2회씩 150-250 mg/m<sup>2</sup>를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 따라 치료 과정 동안에 조정될 수 있다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 개체는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 중 어느 하나 이상의 치료 사이클 동안 치료된다. 본원에 기재된 조성물은 약 24시간보다 짧은 주입 시간에 걸쳐서 개체에게 조성물이 주입되도록 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 하나 미만의 주입 기간에 걸쳐서 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐서 투여된다.

- [0206] 나노입자 조성물 중 탁산 (일부 실시양태에서, 파클리탁셀)의 다른 예시 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $80 \text{ mg/m}^2$ ,  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $120 \text{ mg/m}^2$ ,  $160 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $210 \text{ mg/m}^2$ ,  $220 \text{ mg/m}^2$ ,  $260 \text{ mg/m}^2$ , 및  $300 \text{ mg/m}^2$  중 어느 하나를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 투여량은 3주 스케줄로 제공되는 경우에 약  $100\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ , 또는 매주 스케줄로 제공되는 경우에 약  $50\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ 의 범위에 있을 수 있다.
- [0207] 다른 작용제 (예를 들어, 백금-기재의 작용제, 예컨대 카르보플라틴)의 투여량은 관련 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 다른 작용제의 투여량은 개체의 크레아티닌 청소율을 고려하여, 관련 기술분야에서 공지된 방법으로 혈장 농도 곡선하 면적 (AUC)을 계산함으로써 결정될 수 있다. 다른 작용제의 투여량은 개체의 증상 (예컨대, 부작용)에 기초하여 조정 (예를 들어, 감소)될 수 있다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자와의 조합 치료에 있어서 다른 작용제의 투여량은 약  $0.1\text{-}10 \text{ mg/ml min}$ , 약  $1\text{-}8 \text{ mg/ml min}$ , 약  $1.5$  내지 약  $7.5 \text{ mg/ml min}$ , 약  $2$  내지 약  $6 \text{ mg/ml min}$ , 또는 약  $1, 2, 3, 4, 5, 6$ , 또는  $7 \text{ mg/ml min}$  중 어느 하나의 AUC를 제공하도록 계산된다. 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴은 전신으로 투여될 수 있다. 다른 작용제는 정맥내로 투여될 수 있다. 다른 작용제는 약  $10$  내지 약  $300$ 분, 약  $30$  내지 약  $180$ 분, 약  $45$  내지 약  $120$ 분 또는 약  $60$ 분의 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0208] 다른 작용제 (예를 들어, 백금-기재의 작용제, 예컨대 카르보플라틴)의 다른 예시 양은 하기 범위 중 어느 하나를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다: 약  $0.5$  내지 약  $5 \text{ mg}$ , 약  $5$  내지 약  $10 \text{ mg}$ , 약  $10$  내지 약  $15 \text{ mg}$ , 약  $15$  내지 약  $20 \text{ mg}$ , 약  $20$  내지 약  $25 \text{ mg}$ , 약  $20$  내지 약  $50 \text{ mg}$ , 약  $25$  내지 약  $50 \text{ mg}$ , 약  $50$  내지 약  $75 \text{ mg}$ , 약  $50$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $75$  내지 약  $100 \text{ mg}$ , 약  $100$  내지 약  $125 \text{ mg}$ , 약  $125$  내지 약  $150 \text{ mg}$ , 약  $150$  내지 약  $175 \text{ mg}$ , 약  $175$  내지 약  $200 \text{ mg}$ , 약  $200$  내지 약  $225 \text{ mg}$ , 약  $225$  내지 약  $250 \text{ mg}$ , 약  $250$  내지 약  $300 \text{ mg}$ , 약  $300$  내지 약  $350 \text{ mg}$ , 약  $350$  내지 약  $400 \text{ mg}$ , 약  $400$  내지 약  $450 \text{ mg}$ , 또는 약  $450$  내지 약  $500 \text{ mg}$ . 예를 들어, 다른 작용제는 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어, 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$ 을 포함함)의 용량으로 투여될 수 있다.
- [0209] 다른 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 투여량은 개체의 크레아티닌 청소율을 고려하여, 관련 기술분야에서 공지된 방법으로 혈장 농도 곡선하 면적 (AUC)을 계산함으로써 결정될 수 있다. 다른 작용제의 투여량은 개체의 증상 (예컨대, 부작용)에 기초하여 조정 (예를 들어, 감소)될 수 있다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자와의 조합 치료에 있어서 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴의 투여량은 약  $0.1\text{-}10 \text{ mg/ml min}$ , 약  $1\text{-}8 \text{ mg/ml min}$ , 약  $1.5$  내지 약  $7.5 \text{ mg/ml min}$ , 약  $2$  내지 약  $6 \text{ mg/ml min}$ , 또는 약  $1, 2, 3, 4, 5, 6$ , 또는  $7 \text{ mg/ml min}$  중 어느 하나의 AUC를 제공하도록 계산된다. 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴은 전신으로 투여될 수 있다. 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴은 정맥내로 투여될 수 있다. 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴은 포도카트를 통해 투여될 수 있다. 다른 작용제, 예컨대 카르보플라틴은 약  $10$  내지 약  $300$ 분, 약  $30$  내지 약  $180$ 분, 약  $45$  내지 약  $120$ 분 또는 약  $60$ 분의 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다.
- [0210] 다른 작용제의 투여 빈도는 나노입자 조성물의 투여 빈도와 동일하거나 상이할 수 있다. 예시 빈도가 상기에 제공되었다. 추가 예로서, 다른 작용제는 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 주 6회, 주 5회, 주 4회, 주 3회, 주 2회, 주 1회 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 1일 2회 또는 1일 3회 투여된다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $45 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 양 (용량)은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어, 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$ 을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 양 (용량)은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어, 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$ 을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300$



약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 양 (용량)은 약 80 mg 내지 약 1000 mg (예를 들어, 약 80 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 약 600 내지 약 700 mg, 약 700 내지 약 800 mg, 약 800 내지 약 900 mg, 약 900 mg 내지 약 1000 mg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이다. 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 양 (용량)은 약 100-200 mg, 약 200-300 mg, 약 300-400 mg, 약 400-500 mg이다.

[0213] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $400 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $75 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 를 포함함)이고, 다른 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 양 (용량)은 약 AUC1 내지 약 AUC7 (예를 들어, 약 AUC2 내지 약 AUC6, 또는 약 AUC1, AUC2, AUC3, AUC4, AUC5, 또는 AUC6 중 어느 하나를 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ )이고, 다른 작용제의 양 (용량)은 약 AUC2 내지 약 AUC6 (예를 들어, 약 AUC2, AUC3, AUC4, AUC5, 또는 AUC6 중 어느 하나)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 양 (용량)은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 이고, 다른 작용제의 양 (용량)은 약 AUC4 내지 약 AUC6 (예를 들어, 약 AUC4, AUC5, 또는 AUC6 중 어느 하나)이다.

[0214] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 (b) 하나 이상의 다른 작용제의 유효량 (예를 들어, 카르보플라틴)을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 탁산의 용량 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $400 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어, 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ , 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $150 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $100 \text{ mg/m}^2$ , 또는 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 를 포함함)이고, 다른 작용제 (예를 들어, 카르보플라틴)의 용량은 약 AUC1 내지 약 AUC7 (예를 들어, 약 AUC2 내지 약 AUC6, 또는 약 AUC1, AUC2, AUC3, AUC4, AUC5, 또는 AUC6 중 어느 하나를 포함함)인, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 4주 중 3주 동안 매주 또는 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 4주 중 3주 동안 매주 또는 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 작용제는 백금-기체의 작용제이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 작용제는 카르보플라틴이다.

[0215] 본원에 기재된 나노입자 조성물 (및 다른 작용제)은, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막, 및 경피를 포함하는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속적인 연속 방출 제형이 사용될 수 있다. 본 발명의 하나의 변형에서, 나노입자 (예컨대, 알부민 나노입자)는 경구, 근육내, 경피, 정맥내, 흡입기 또는 다른 공기 기반 전달 시스템을 통한 것 등을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는 임의의 허용가능한 경로에 의해 투여될 수 있다. 본원에 기재된 나노입자 조성물의 투여에 사용가능한 임의의 경로는 다른 작용제의 투여에도 사용가능하다. 본원에 기재된 다른 작용제는 다양한 경로, 예컨대 비경구로, 예를 들어 정맥내, 뇌실내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 또는 경피를 통해 개체 (예컨대, 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 전신으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 포트 또는 포타카트에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다.

[0216] 통상의 기술자에게 이해되는 바와 같이, 다른 작용제의 적절한 용량은 대략 임상 요법에서 이미 이용된 용량일 것이고, 여기서 다른 작용제는 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 투여된다. 투여량은 치료되는 병태에 따라 변화할 가능성이 높을 것이다. 상기에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 감소된 수준으로 투여될 수 있다.

- [0217] 본원에 기재된 투여 구성의 조합이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조합 요법의 방법은 단독으로 또는 추가 요법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법 (예를 들어, 전뇌 방사선 요법), 수술법, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 화학면역요법, 한냉요법, 초음파 요법, 간 이식, 국소 소작 요법, 고주파 소작 요법, 광역동 요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가로, 증식성 질환의 발병 위험이 높은 사람은 질환의 발병을 억제 및/또는 지연시키는 치료를 받을 수 있다.
- [0218] **나노입자 조성물**
- [0219] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서, 이들로 본질적으로 이루어진) 나노입자를 포함한다. 난수용성 약물 (예컨대, 탁산)의 나노입자는 예를 들어, 미국 특허 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579, 7,820,788, 및 또한 미국 특허 공보 2006/0263434 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 WO08/137148에 개시되어 있으며, 이들은 각각 그 전문이 참조로 포함된다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 어느 하나 이하 (또는 미만)의 평균 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하 (예컨대, 약 200 nm 미만)이다. 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, 나노입자는 평균-여과성이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 나노입자는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하를 포함하는, 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상)은, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하를 포함하는, 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상)은, 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 하나를 포함하는, 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속한다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 디술피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)의 약 5% 이상 (예를 들어, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 하나 이상을 포함함)은 가교된다 (예를 들어, 하나 이상의 디술피드 결합을 통해 가교됨).
- [0223] 일부 실시양태에서, 나노입자는 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)로 코팅된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 탁산을 나노입자 및 비-나노입자 형태 (예를 들어, 파클리탁셀 용액의 형태 또는 가용성 운반체 단백질/나노입자 복합체의 형태) 둘 모두로 포함하고, 여기서 조성물 중 탁산의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상은 나노입자 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 중량 기준으로 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나를 초과하여 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대, 중합체 매트릭스)이 실질적으로 없는 탁산 코어를 포함한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 조성물은 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 부분 둘 모두에 포함하고, 여기서 조성물 중 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상은 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 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, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:9, 1:10, 1:15, 또는 그 미만의 값 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 하기 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, 약 1:1 내지 약 1:1.

[0226] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.

[0227] 본원에 기재된 나노입자는 건조 제형 (예컨대, 동결건조된 조성물) 중에 존재할 수 있거나, 또는 생체적합성 매체 중에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매체는 물, 완충 수성 매체, 식염수, 완충 식염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀전 등을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0228] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함한다. 적합한 운반체 단백질의 예는 알부민, IgA를 포함하는 면역글로불린, 지단백질, 아포지단백질 B, α-산 당단백질, β-2-매크로글로불린, 티로글로불린, 트랜스페린, 피브로넥틴, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 IX, 인자 X 등을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는, 혈액 또는 혈장에서 통상적으로 발견되는 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 비-혈액 단백질, 예컨대 카세인, α-락트알부민, β-락토글로불린이다. 단백질은 천연 기원이거나 합성적으로 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질은 알부민, 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다.

[0229] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 Mr 65K의 매우 가용성인 구형 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장에서 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 가교, 1개의 유리 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 저혈량성 쇼크의 예방 및 치료를 위해 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 또한 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서 교환 수혈과 함께 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조) 지시되어 왔다. 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어 비-인간 포유동물에서의 이들 조성물의 사용 맥락에서, 예컨대 수의학적 맥락 (가정용 애완동물 및 농업용 맥락 포함)에서 적절할 수 있다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다수의 소수성 결합 부위 (지방산, HSA의 내인성 리간드에 대해 총 8개)를 가지고, 다양한 세트의 탁산, 특히 중성 및 음으로 하전된 소수성 화합물과 결합한다 (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). 2개의 고친화도 결합 부위가 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 제시되었고, 이는 극성 리간드 특징에 대한 부착 지점으로서 기능하는 표면 근처에서의 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 함유하는 고도로 연장된 소수성 포켓이다 (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). 과클리틱셀 및 프로포폴이 HSA와 결합하는 것으로 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a)], [Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000)], [Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995)], 및 [Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiología. Reanim., 41, 308-12 (1994)] 참조). 또한, 도세탁셀은 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 확인되었다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0230] 조성물 중 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 탁산을 위한 운반체로서 작용하며, 즉 조성물 중 알부민은 운반체 단백질을 포함하지 않는 조성물과 비교하여 탁산이 수성 매체 중에 더 용이하게 현탁되게 하거나 또는 현탁액이 유지되도록 돕는다. 이는 탁산을 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피하게 하여, 개체 (예컨대, 인간)에의 탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (또는 폴리옥시에틸화 피마자 오일) (크레모포르 EL® (바스프(BASF))을 포함함)가 실질적으로 없다 (예컨대, 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대, 없다). 나노입자 조성물을 개체에 투여할 때 조성물 중 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 유발하기에 충분하지 않다면, 조성물은 "크레모포르가 실질적으로 없는 것" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없는 것"이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중 어느 하나 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민

이다.

- [0231] 본원에 기재된 조성물 중 운반체 단백질, 예컨대 알부민의 양은 조성물 중 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 운반체 단백질, 예컨대 알부민을, 탁산을 수성 현탁액 중에서, 예를 들어 안정한 콜로이드성 현탁액 (예컨대, 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태로 안정화시키기에 충분한 양으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질, 예컨대 알부민은 수성 매체에서의 탁산의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우에, 운반체 단백질, 예컨대 알부민의 양은 또한 탁산 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 좌우된다.
- [0232] 탁산은 연장된 기간 동안, 예컨대 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간 중 어느 하나 이상 동안 수성 매체에서 현탁된 채로 유지된다면 (예컨대, 가시적 침전 또는 침강 없이), 수성 현탁액 중에서 "안정화된 것"이다. 현탁액은 일반적으로 개체 (예컨대, 인간)에의 투여에 적합하지만, 반드시 그러한 것은 아니다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시 그러한 것은 아님) 저장 온도 (예컨대, 실온 (예컨대, 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대, 4°C))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액은, 현탁액의 제조 후 약 15분에 육안으로 보아서 또는 광학 현미경으로 1000배로 관찰하였을 때 어떠한 몽킴이나 입자 응집도 나타내지 않는다면, 저장 온도에서 안정한 것이다. 안정성은 또한 가속 시험 조건하에, 예컨대 약 40°C보다 높은 온도에서 평가될 수 있다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 수성 현탁액 중 탁산을 특정 농도에서 안정화시키는 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 중 탁산의 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, 또는 약 5 mg/ml 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산의 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, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재하며, 따라서 조성물은 계면활성제 (예컨대, 크레모포르)가 없거나 또는 실질적으로 없다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 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)) 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 약 0.5% 내지 약 5% (w/v) 포함한다.
- [0235] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민) 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나, 또는 세포에 의해 수송되도록 한다. 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민) 대 탁산의 중량비는 다양한 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민) 및 탁산의 조합에 대하여 최적화되어야 할 것이지만, 일반적으로 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민) 대 탁산의 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, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민) 대 탁산의 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, 운반체 단백질은 알부민이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민) 대 탁산의 중량비는 하기 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, 약 1:1 내지 약 1:1.
- [0236] 일부 실시양태에서, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)은 조성물이 유의한 부작용 없이 개체 (예컨대, 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)은 인간에의 탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키는 유효량으로 존재한다. 용어 "탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키는 것"은 탁산에 의해 유발되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과 뿐만 아니라, 탁산을 전달하는데 사용되는 전달 비히클 (예컨대, 탁산을 주사에 적합하게 하는 용매)에 의해 유발되는 부작용의 감소, 완화, 제거 또는 회피를 말한다. 이러한 부작용은 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 발열, 아나필락시스성 반응, 정맥 혈전증, 혈관외유출 및 이들의 조합을 포함한다. 그러나 이들 부작용은 단지 예시적인 것이며, 탁산과 연관된 다른



클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 130 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 130 nm의 평균 직경을 갖는다.

[0242] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대, 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 가지고, 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대, 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm 이하의 평균 직경을 가지고, 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대, 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 알부민 (예컨대, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 150 nm의 평균 직경을 가지고, 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1 이하 (예컨대, 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 인간 알부민 (예컨대, 인간 혈청 알부민)에 의해 안정화된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자는 약 130 nm의 평균 직경을 가지고, 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (또는 아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (또는 아브락산®)이다. 아브락산®은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제형으로, 이는 직접 주사가 가능한 생리학적 용액에 분산될 수 있다. 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 9:1이다. 적합한 수성 매체, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액 중에 분산시켰을 때, *Nab*-파클리탁셀 (또는 아브락산®)은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA가 수중에서 잘 용해되기 때문에, *Nab*-파클리탁셀 (또는 아브락산®)은, 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml를 포함하는, 묽은 농도 (0.1 mg/ml의 파클리탁셀) 내지 진한 농도 (20 mg/ml의 파클리탁셀) 범위의 넓은 범위의 농도로 재구성될 수 있다.

[0244] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력 조건하에 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 제조될 수 있다. 이러한 방법은 예를 들어, 미국 특허 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 6,537,579 및 7,820,788 및 또한 미국 특허 공보 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148에 개시되어 있다.

[0245] 간략하게 말하면, 탁산 (예컨대, 파클리탁셀)을 유기 용매에 용해시키고, 용액을 운반체 단백질 용액, 예컨대 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 이어서, 증발에 의해 유기 용매를 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조할 수 있다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 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.

[0246] **나노입자 조성물 중 다른 성분**

[0247] 본원에 기재된 나노입자는 다른 작용제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음의 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 하나 이상의 음으로 하전된 성분이 첨가될 수 있다. 이러한 음으로 하전된 성분은 글리코콜산, 폴산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리도콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어진 담즙산의 담즙 염; 하기 포스포티딜콜린: 팔미토일올레오일포스포티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스포티딜콜린, 스테아로일

리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기재의 인지질을 포함하는 인지질을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 다른 인지질은 L- $\alpha$ -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 다른 관련 화합물을 포함한다. 음으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 술페이트 등이 또한 첨가제로서 적합하다.

[0248] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수의학적 맥락에서, 가정용 애완동물 및 농업용 동물과 같은 포유동물에게 투여하기에 적합하다. 나노입자 조성물의 매우 다양한 적합한 제형이 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 5,916,596, 6,096,331, 및 7,820,788 참조). 하기 제형 및 방법은 단지 예시적인 것이며, 어떠한 방식으로든 제한하는 것이 아니다. 경구 투여에 적합한 제형은 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 식염수 또는 오렌지 주스에 용해된 유효량의 화합물, (b) 미리 결정된 양의 활성 성분을 고체 또는 과립으로서 각각 함유하는 캡슐, 사체 또는 정제, (c) 적절한 액체 중 현탁액, 및 (d) 적합한 에멀전으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 허용되는 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 통상적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함할 수 있을 뿐만 아니라, 비활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 파스틸, 활성 성분에 더하여 이러한 부형제를 함유하는 에멀전, 겔 등이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0249] 적합한 담체, 부형제, 및 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 식염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 제형은 추가로 윤활제, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

[0250] 비경구 투여에 적합한 제형은 산화방지제, 완충제, 정균제, 및 제형이 의도한 수용자의 혈액과 상용성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성의, 등장성 멸균 주사 용액; 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 단지 멸균 액체 부형제, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액이 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가 가능한 제형이 바람직하다.

[0251] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위를 갖도록 제형화되고, 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 범위를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 6 이상으로 제형화되고, 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 중 어느 하나 이상 (예컨대, 약 8)을 포함한다. 조성물은 또한 적합한 장성 개질제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이 될 수 있다.

[0252] **제조품, 키트, 조성물, 및 의약**

[0253] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물, 단위 투여 형태, 및 제조품을 제공한다.

[0254] 본 발명의 키트는 탁산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조품) 및/또는 또 다른 작용제 (예컨대, 본원에 기재된 하나 이상의 다른 작용제)를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 따른 사용 지침서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체의 선택에 관한 설명서를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 제공되는 지침서는 전형적으로 표지 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 서면 지침서이지만, 기계-판독식 지침서 (예를 들어, 지침서가 자기 또는 광학 저장 디스크에 포함됨) 또한 허용가능하다.

[0255] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 탁산 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 개체에서 흑색종의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 또 다른 예로, 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 본원에 기재된 하나 이상의 다른 작

용제의 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 개체에서 흑색종의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 하나 이상의 다른 작용제를 투여하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 나노입자 및 다른 작용제는 별개의 용기 내에 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 하나의 별개의 조성물, 또는 하나의 조성물이 나노입자를 포함하고 하나의 조성물이 또 다른 작용제를 포함하는 둘 이상의 조성물을 포함할 수 있다. 지침서는 패키지 삽입물 또는 패키지 표지 상에 존재할 수 있다. 치료는 본원에 기재된 임의의 방법에 따를 수 있다.

[0256] 본 발명의 키트는 적합한 패키지 내에 존재한다. 적합한 패키지는 바이알, 병, 단지, 가요성 패키지 (예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 본 출원은 바이알 (예컨대, 밀봉된 바이알), 단위 투여량 또는 단위 투여 형태, 병, 단지, 가요성 패키지 등을 포함하는 제조품을 또한 제공한다.

[0257] 나노입자 조성물의 사용에 관한 지침서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 스케줄, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 단위 용량 미만일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 1주, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 또는 그 초과 기간 중 어느 하나 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 충분한 투여량의 탁산 (예컨대, 탁산)을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 탁산 및 제약 조성물의 다중 단위 용량, 및 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 저장 및 사용하기에 충분한 양으로 사용 및 패키징하는 것에 대한 지침서를 포함할 수 있다.

[0258] 또한, 본원에 기재된 방법에 유용한 의약, 조성물 및 단위 투여 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민 또는 인간 알부민)을 포함하는 나노입자의 유효량을 포함하는, 개체에서 흑색종을 치료하는데 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 또 다른 작용제와 함께 개체에서 흑색종을 치료하는데 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여 형태)이 제공된다.

[0259] **추가 예시 실시양태**

[0260] 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 피부 흑색종 (예컨대, 전이성 악성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 피부 흑색종 (예컨대, 전이성 피부 흑색종, 예컨대 전이성 악성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에 약 30-40분에 걸쳐서 주입함으로써 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 150 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 피부 흑색종 (예컨대, 전이성 피부 흑색종, 예컨대 전이성 악성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에 약 30-40분에 걸쳐서 주입함으로써 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 피부 흑색종 (예컨대, 전이성 피부 흑색종, 예컨대 전이성 악성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁

셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입함으로써 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 90 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 피부 흑색종 (예컨대, 전이성 피부 흑색종, 예컨대 전이성 악성 피부 흑색종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 개체는 화학요법 경험이 없다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이를 갖는 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 돌연변이체 BRAF (예컨대, V600E 돌연변이를 갖는 BRAF)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0261]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여함으로써 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여함으로써 (예컨대, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함) 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입함으로써 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 150 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 Nab-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입함으로써 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기

의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이를 갖는 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 돌연변이체 BRAF (예컨대, V600E 돌연변이를 갖는 BRAF)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0262]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 150 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 이전에 흑색종 치료를 받았거나 또는 선행 세포독성 화학요법, 예컨대 선행 아주반트 세포독성 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기의 흑색종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이를 갖는 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 돌연변이체 BRAF (예컨대, V600E 돌연변이를 갖는 BRAF)를 포함한다. 일부 실시양

태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0263]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 150 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 90 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 돌연변이체 BRAF (예컨대, V600E 돌연변이를 갖는 BRAF)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 병기의 전이성 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0264]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성

흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 150 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 야생형 BRAF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 병기의 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0265]

일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대, 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 정맥내 투여하는 것 (예를 들어, 약 30-40분에 걸쳐서 주입함)을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 80 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup> (예를 들어, 약 90 mg/m<sup>2</sup>, 약 120 mg/m<sup>2</sup>, 또는 약 150 mg/m<sup>2</sup>를 포함함)인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 120 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서,

*Nab*-파클리탁셀의 유효량 (예를 들어, 약 5 mg/ml의 *Nab*-파클리탁셀)을 인간 개체에게 약 30-40분에 걸쳐서 주입하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 28일 사이클마다 1, 8, 15일째에 약 90 mg/m<sup>2</sup>인, 인간 개체에서 흑색종 (예컨대, 전이성 흑색종 또는 전이성 악성 흑색종)을 치료하는 방법이 제공되고, 여기서 상기 개체는 BRAF에서 돌연변이 (예컨대, V600E 돌연변이)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 2개월 동안, 예를 들어 적어도 약 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 치료된다. 일부 실시양태에서, 개체는 M1c 병기의 흑색종을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 LDH 수준을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.

[0266] 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 흑색종을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용된다.

[0267] 또한, 본원에 기재된 나노입자 조성물의 투여를 포함하는 요법 및 제2 요법을 포함하는 조합 요법의 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 제2 요법은 화학요법, 면역요법, 수술법, 방사선 요법, 표적 요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 BRAF 억제제이다. 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 이필리무맙이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 요법으로서 사용된다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 50 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 400 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 100 mg/m<sup>2</sup> 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양 (용량)은 약 150 mg/m<sup>2</sup>이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1회 이상의 28일 치료 사이클을 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 및 운반체 단백질 (예를 들어, 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 28일 치료 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여된다.

[0268] 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 중량비는 약 9:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 중량비는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민 (예를 들어, 인간 알부민 또는 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다.

[0269] 본 출원은 일부 실시양태에서 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 인간 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 개체에서 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0270] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 피부 흑색종이다.

[0271] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 흑색종이다.

[0272] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 전이성 악성 흑색종이다.

[0273] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 IV 병기의 흑색종이다.

[0274] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 원위 전이를 갖는다.

[0275] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1a 병기에 있다.

- [0276] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1b 병기에 있다.
- [0277] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 전이성 흑색종은 M1c 병기에 있다.
- [0278] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 측정가능한 질환을 갖는다.
- [0279] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 뇌 전이되지 않았다.
- [0280] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 흑색종 치료를 받지 않았다.
- [0281] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 전이성 악성 흑색종에 대한 선행 세포독성 화학요법을 받지 않았다.
- [0282] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 선행 아주반트 세포독성 화학요법을 받지 않았다.
- [0283] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다.
- [0284] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다.
- [0285] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 미만이다.
- [0286] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 약 65세 이상 (예를 들어, 약 70, 75, 또는 80세 중 어느 하나 이상)이다.
- [0287] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 상승된 혈청 락테이트 데히드로게나제 ("LDH") 수준을 갖는다.
- [0288] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 정상 상한치 ("ULN")의 약 0.8배 미만의 혈청 LDH를 갖는다.
- [0289] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 0.8배 내지 약 1.1배의 혈청 LDH를 갖는다.
- [0290] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 개체는 ULN의 약 1.1배 초과 내지 약 2.0배의 혈청 LDH를 갖는다.
- [0291] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 야생형 BRAF를 포함한다.
- [0292] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 돌연변이를 포함한다.
- [0293] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 흑색종은 BRAF에서 V600E 돌연변이를 포함한다.
- [0294] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 흑색종을 치료하기 위한 단독요법으로서 사용된다.
- [0295] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 요법을 추가로 포함한다.
- [0296] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 제2 요법은 화학요법, 면역요법, 수술법, 방사선 요법, 표적 요법, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0297] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 다른 치료제의 투여를 추가로 포함한다.
- [0298] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 BRAF 억

제제이다.

- [0299] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 하나의 다른 치료제는 이필리 무맙이다.
- [0300] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1차 요법으로서 사용된다.
- [0301] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 요법으로서 사용된다.
- [0302] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 투여된다.
- [0303] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $50 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $400 \text{ mg/m}^2$ 이다.
- [0304] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이다.
- [0305] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 용량은 약  $150 \text{ mg/m}^2$ 이다.
- [0306] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 매주 투여된다.
- [0307] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1회 이상의 28일 치료 사이클을 포함한다.
- [0308] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 28일 치료 사이클의 1, 8 및 15일째에 투여된다.
- [0309] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다.
- [0310] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다.
- [0311] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 알부민은 재조합 알부민이다.
- [0312] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다.
- [0313] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 9:1 이하이다.
- [0314] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 9:1이다.
- [0315] 상기 실시양태 중 어느 하나를 따르는 (또는 그에 적용되는) 일부 실시양태에서, 나노입자 중 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다.
- [0316] 통상의 기술자라면 다수의 실시양태가 본 발명의 취지 및 범주 내에서 가능하다는 것을 알 것이다. 본 발명은 이제부터 하기의 비제한적 실시예를 참조하여 더욱 자세히 설명될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 당연히 그의 범주를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0317] 실시예
- [0318] *실시예 1: 전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 경험이 없는 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 대 다카르바진의 3 단계 연구*
- [0319] IV 병기의 피부 전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 경험이 없는 환자가 등록되었다. 환자는 동부 협력 중앙학 그룹 수행 상태 (ECOG) PS 0-1, 측정가능한 질환, 및  $\leq 2.0 \times$  정상 상한치 (ULN)의 락테이트 데히드로게나

제 (LDH) 수준을 가지며, 현재로서는 뇌 전이가 없었다. 환자 기준선 특징이 표 5에서 제시되었다. 환자를 2개의 군으로 나누었다: (1) Nab-파클리탁셀 ("Nab-P", 아브락산®) 150 mg/m<sup>2</sup>, 정맥내, 예비투약 없음, 28일 사이클의 1, 8 및 15일째; (2) 다카르바진 (DTIC) 1000 mg/m<sup>2</sup>, 정맥내, 21일 사이클의 1일째. 도 1은 3단계 연구 설계를 보여준다.

[0320] <표 5>

[0321] 기준선 특징

변수		Nab-파클리탁셀 (n=264)	다카르바진 (n=265)	모든 환자 (N=529)
연령	연령 중앙값 (최소값, 최대값)	62 (21, 85)	64 (28, 87)	63 (21, 87)
성별	남성, %	66	66	66
지역	북미, %	44	44	44
	서유럽, %	43	43	43
	호주, %	13	13	13
ECOG PS	0, %	74	68	71
	1, %	26	31	28
전이성 병기	M1a, %	10	8	9
	M1b, %	25	26	26
	M1c, %	65	66	65
LDH 카테고리	<0.8 x ULN, %	52	52	52
	0.8 - 1.1 x ULN, %	27	26	27
	>1.1 - 2 x ULN, %	19	21	20
BRAF 상태	미확인, %	69	66	67
	V600E, %	36	38	37
	야생형	64	62	63
선행 요법	전이성	7	9	8

[0322]

[0323] 1차 효능 종점은 맹검 방사선학 평가에 기반한 무진행 생존기간 ("PFS")이었다 (고형 종양의 반응 평가 기준 ("RECIST") v1.0에 따름). 2차 효능 종점은 전체 생존기간 ("OS")이었다. 다른 종점은 객관적 반응률 ("ORR"), 질환 제어율 ("DCR"), 및 안전성/내약성을 포함하였다.

[0324] 도 2는 연구의 PFS 결과를 도시한다 (PFS는 독립적 방사선학 고찰에 의해 수행되었음). 도 3은 연구의 계획된 중간 분석의 OS 결과를 도시한다. 연구의 다른 효능 종점이 표 6에서 제시되었다.

[0325] <표 6>

[0326] 다른 효능 종점

맹검 방사선학 평가	Nab-파클리탁셀 (n=264)	다카르바진 (n=265)	반응률 (P <sub>Nab-P</sub> /P <sub>DTIC</sub> )	P-값
ORR, % (95% CI)	15 (10.5, 19.1)	11 (7.5, 15.1)	1.305 (0.837, 2.035)	0.239
DCR, % (95% CI)	39 (32.8, 44.5)	27 (21.5, 32.1)	1.442 (1.123, 1.852)	0.004
PR, %	15	11		
SD ≥16 주, %	24	15		
최적 반응				0.0017*
PR, %	15	11		
SD, %	25	16		
PD, %	35	48		
평가 불가, %	25	25		

[0327]

[0328] \* 확인된 PR + SD + PD를 포함한다.

[0329] P: 개선된 환자의 비율; PD: 진행성 질환; PR: 부분 반응; SD: 안정화된 질환

[0330] BRAF 상태에 따른 연구의 PFS 및 중간 OS 분석이 표 7에서 제시되었다.

[0331] <표 7>

[0332] BRAF 상태에 따른 PFS 및 중간 OS

BRAF 상태		Nab-파클리탁셀 (n=264)	다카르바진 (n=265)	HR (Nab- P/DTIC)	P-값
야생형	N	116	108		
	PFS 중앙값, 개월	5.4	2.5	0.715	0.088
	OS 중앙값, 개월	12.7	11.1	0.845	0.330
V600E 돌연변이	N	65	67		
	PFS 중앙값, 개월	5.3	3.5	0.883	0.656
	OS 중앙값, 개월	16.9	11.2	0.688	0.132
미확인	N	83	90		
	PFS 중앙값, 개월	3.7	2.2	0.684	0.066
	OS 중앙값, 개월	11.1	9.9	0.837	0.381

[0333]

[0334] 도 4는 다양한 환자 특징에 기초하여 하위집단의 OS 중간 분석을 보여준다. 도 4는 특정 하위집단이 Nab-파클리탁셀 치료 대 DTIC 치료 및 그의 강도에 대하여 바람직한지를 보여준다.

[0335] 연구의 유해 사례가 표 8에서 제시되었다.

[0336] <표 8>

[0337] ≥ 5% 환자에서의 ≥ 3 등급의 치료-관련 유해 사례 (TRAE)

바람직한 용어	Nab-파클리탁셀 (n=257)	다카르바진 (n=258)
1 이상의 TRAE를 갖는 환자, %	50	28
1 이상의 중대한 TRAE를 갖는 환자, %	9	7
비-혈액학적 유해 사례, %*		
말초 신경병증**	25	0
피로	8	2
탈모증	5	0
혈액학적 유해 사례, %*		
호중구감소증	20	10
백혈구감소증	12	7
림프구 감소증	8	11
혈소판감소증	0	6
빈혈증	2	5
신경병증, 일수 중앙값		
개시까지의 시간	101	-
1 등급 개선되기까지의 시간	28	-
≤ 1 등급까지 개선되기까지의 시간	67	-

[0338]

[0339] \* 림프구감소증을 제외한, 모든 사례의  $P < 0.05$

[0340] \*\* 신경병증의 2 증례를 제외한 모두에서 3 등급이었다.

[0341] 이 연구가 PFS의 1차 종점을 충족시킨다는 것이 결과를 통해 확인되었다: 4.8 vs 2.5개월 ( $P = 0.044$ , Nab-파클리탁셀 vs 다카르바진). 중간 OS 분석은 Nab-파클리탁셀 군에 바람직한 경향을 보여주었다. 다른 종점 (ORR, DCR) 및 하위집단도 Nab-파클리탁셀 군에 바람직한 일관된 이점을 보여주었다. 가장 주목할 만한 AE는 Nab-파클리탁셀 군에서 ≥ 3 등급의 신경병증이었고, 이는 1개월 이내에 개선되었다. 이 연구는 Nab-파클리탁셀이 표준 다카르바진 화학요법보다 우수하다는 것을 입증해준다.

[0342] 실시예 2: 전이성 악성 흑색종을 갖는 과거 치료 미경험 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 대 다카르바진의 3 단계

연구

- [0343] 이 연구의 주요 목적은 이전에 화학요법을 받지 않았던 전이성 흑색종 환자에 있어서의 시험용 약물, Nab-파클리탁셀 (아브락산®) 대 다카르바진의 안전성, 내약성, 및 항-종양 활성을 비교하는 것이다.
- [0344] 치료군 A: Nab-파클리탁셀을 투여받는 환자는 스테로이드 예비투약 없이, 또한 G-CSF 예방 없이, 대략 30분에 걸쳐서 정맥내 투여될 것이다 (하기에 기재된 바와 같이 변화하지 않는 한); 150 mg/m<sup>2</sup>, 4주마다 1, 8 및 15일째. 치료군 B: 다카르바진을 투여받는 환자는 스테로이드 및 진토제 예비투약과 1일째에 1000 mg/m<sup>2</sup>가 정맥내 투여될 것이다; 치료는 21일마다 반복됨.
- [0345] 1차 효능 중점은 RECIST 반응 가이드라인을 사용하는 반응의 맹검 방사선학 평가에 기반한 무진행 생존기간 (PFS)이었다. 2차 결과 측정은 하기를 포함한다: (1) 2차 효능 중점으로서 환자 생존기간; (2) 시험자 평가에 기반한 무진행 생존기간; (3) 객관적으로 확인된 완전 또는 부분 반응을 달성하는 환자 수 (%); (4) ≥ 16주 동안 안정화된 질환을 갖거나 또는 확인된 완전 또는 부분 반응 (즉, 전체 반응)이 있는 환자 수 (%); (5) 반응하는 환자의 반응 기간; (6) SPARC 및 효능 결과를 나타내는 다른 분자 생체지표의 상관성; (7) 치료-유래 및 치료 관련 유해 사례 (AE) 및 중대한 유해 사례 (SAE)의 발생률; (8) 실험실 비정상; (9) 연구 약물 투여 동안의 골수억제 시기(nadir); (10) 환자가 겪게 되는 연구 약물의 용량 변화, 투여 중단, 및/또는 조기 중단의 발생률; (11) 약동학 파라미터인 최대 혈장 약물 농도 (Cmax), 혈장 농도 대 시간 곡선하 면적 (AUC 및 AUCinf), 농도 대 시간 곡선의 걸보기 종말부의 반감기 (T1/2), 전신 청소율 (CL), 및 분포 용적 (Vz).
- [0346] 연구의 등록 환자는 18세 이상이어야 한다. 남성과 여성 둘 모두 연구 대상의 자격이 있다.
- [0347] 포함 기준은 하기를 포함한다: (1) 전이의 증거와 함께 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 피부 악성 흑색종 (IV 병기); (2) 전이성 악성 흑색종에 대하여 선행 세포독성 화학요법을 받지 않았음 (키나제 억제제 또는 시토키인에 의한 선행 치료는 허용됨); (3) 선행 아주반트 세포독성 화학요법을 받지 않았음 (인터페론, GM-CSF 및/또는 백신에 의한 선행 아주반트 요법은 허용됨); (4) ≥ 18세의 남성 또는 비-임신 및 비-수유 여성; (5) 지난 3년간 현재 활동성인 다른 악성이 없었음; (6) 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 질환 (예를 들어, 측정가능한 질환은 하나 이상의 방사선 사진술로 기록된 측정가능한 병변의 존재를 말하는 것일 수 있음); (7) 환자는 하기 혈액 수치를 기준으로 가짐: (a) ANC ≥ 1.5 x 10<sup>9</sup>개 세포/L; (b) 혈소판 ≥ 100 x 10<sup>9</sup>개 세포/L; (c) Hgb ≥ 9 g/dL; (8) 환자는 하기 혈액 화학 수준을 기준선에서 가짐: (a) AST (SGOT), ALT (SGPT) ≤ 2.5 × 정상 상한치 범위 (ULN) (간 전이가 존재하는 경우에는 ≤ 5.0 × ULN); (b) 총 빌리루빈 ≤ ULN; (c) 크레아티닌 ≤ 1.5 mg/dL; (d) LDH ≤ 2.0 ULN; (9) 환자는 > 12주의 예상 생존기간을 가짐; (10) 환자는 ECOG 활동도 0-1을 가짐; (11) 환자 또는 그의 법적으로 승인된 대리인 또는 후견인은 연구-관련 활동에 참여하기 전에 연구의 특성에 대하여 고지받고, 연구 참여에 동의하며, 사전 동의서에 서명하였음.
- [0348] 제외 기준은 하기를 포함한다: (1) 연수막 관여를 포함하는, 뇌 전이의 과거력 또는 현재의 증거; (2) 환자는 ≥ 2의 NCI CTCAE 등급을 갖는 말초 신경병증이 이미 존재함; (3) 방사선이 종료된 이래로 병변의 진행이 뚜렷한 경우에만 표적 병변에 대한 선행 방사선이 허용됨; (4) 임상학적으로 유의한 동시발생 질병; (4) 연구 종료 (EOS) 방문을 통한 연구의 완수 가능성이 낮음; (5) 이 연구에 참여하는 동안에 시험용 치료 절차가 수행되거나 또는 시험용 요법이 실행되는 다른 임상 연구에 현재 등록되었음; (6) 시험자에 의해 환자가 실험 연구 약물을 투여받기에 안전하지 않다고 간주될 정도로 임의의 주요 기관계에 관여하는 중대한 의학 인자.
- [0349] 실시예 3: 간에서 전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)의 간 동맥 주입의 I 단계 연구
- [0350] 이 연구는 3주마다 하루씩 간 동맥을 통해 투여되는 아브락산®으로 치료될 때 간에서의 전이성 흑색종의 반응을 측정하는 개방 표지, I 단계 용량-증가 연구이다. 2차 목적은 간에서의 반응 기간, 생존기간 (전체 생존기간 또는 무진행 생존기간), 및 안전성을 결정하는 것이다.
- [0351] 모든 포함/제외 기준을 충족시키는 환자가 21일마다 1회씩 아브락산® 주입을 투여받는 3 내지 6명의 집단으로 등록되었다. 최대 허용 용량은 2회의 연구 치료 사이클 후에 결정된다. 용량 제한 독성은 ≥ 3 등급의 비-혈액학적 독성 (또는 > 3 등급의 구역, 구토, 또는 설사에 대한 최적의 대증 치료의 수용), 4 등급의 트랜스아미나제 수치 상승, 비경구 항생제를 위해 입원을 필요로 하는, 발열을 동반한 3 등급의 호중구감소증, ≥ 7일간 지속되거나 감염 합병증을 유발하는 4 등급의 호중구감소증, 또는 < 25,000/mm<sup>3</sup>의 혈소판 수치로서 정의된다. 치료의 독성은 NCI 일반적 독성 기준 (CTC) 버전 3.0을 사용하여 등급을 정하였다. 요법에 대한 반응은 RECIST

를 사용하여 측정하였다. 4가지의 용량 수준을 조사하였고: 130 mg/m<sup>2</sup>, 170 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup> 및 285 mg/m<sup>2</sup>; 이들은 3주마다 30분에 걸쳐서 간 동맥을 통해 주입되었다.

[0352] 실시예 4: 절제불가능 및 전이성 포도막 흑색종을 갖는 환자에 있어서 매주 주입되는 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)의 II 단계 연구

[0353] 이 연구는 전이성 포도막 흑색종의 치료에 있어서 단일 작용제 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)에 대한 전체 반응을 측정하는 II 단계 연구이다. 2차 목적은 무진행 생존기간 중앙값 및 전체 생존기간을 결정하는 것이다. 포함 기준은 하기와 같다: (1) 전이성/절제불가능 포도막 흑색종의 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 증거; (2) 하나 이상의 치수로 정확하게 검출가능하고 나선형 CT 스캔에서 ≥ 10 mm인 하나 이상의 병변으로서 정의되는, 측정가능한 질환; (3) ≥ 18세 이상의 연령; (4) ECOG 활동도 0 또는 1; (5) HIV 또는 B형 또는 C형 간염이 확인되지 않았음; (6) (a) 절대 호중구 치수 ≥ 1.5 X 10<sup>9</sup>/L; (b) 혈소판 ≥ 100,000 X 10<sup>9</sup>/L; (c) 헤모글로빈 ≥ 9.0 gm/100 mL; (d) 총 빌리루빈 ≤ 1.5; (e) AST 및 ALT ≤ 2.5 X ULN; (f) 크레아티닌 ≤ 1.8 mg/mL; (g) 혈청 알부민 수준에 대하여 보정될 때 칼슘 ≤ 12 mg/dL; (h) 1회 이하의 선행 전신 요법에 의해 정의되는 정상적인 기관/골수 기능. 제외 기준은 하기와 같다: (1) 연구 시작 전 4주 이내의 화학요법 또는 방사선 요법; (2) 다른 연구 작용제의 동시 수용; (3) 사전의 악성 (기저 세포 암 또는 다른 암이 적절하게 치료되고, 그 동안에 환자가 2년간 질환이 없었던 경우는 제외함); (4) 중증 감염 또는 다른 비조절 내과 질병; (5) 유의한 정신과 질병; (6) 임신; (7) > 2 등급의 말초 신경병증. 아브락산®은 28일마다 4주 중 3주 동안 매주 150 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 30분에 걸쳐서 정맥내 볼루스를 통해 투여되었다.

[0354] 실시예 5: 절제불가능한 IV 병기 전이성 악성 흑색종 (BRAF V600E 음성)의 1차 요법으로서 AB (아브락산® + 베바시주맵) 대 이필리무맵의 무작위 II 단계 연구

[0355] 이 연구는 전이성 흑색종 (BRAF V600E 음성)에 대하여 1차 요법을 진행하는 환자에 있어서, 현재의 관리 표준법인 이필리무맵과 비교하여 아브락산® + 베바시주맵 (AB)의 조합 요법 효능의 무작위, 2군 II 단계 연구이다. 이 연구의 1차 목표는 아브락산® + 베바시주맵의 조합이 절제불가능한 IV 병기 흑색종을 갖는 환자의 일차 치료로서 이필리무맵과 비교하여 무진행 상태를 연장시키는지를 평가하는 것이다. 1차 종점은 무작위 추출할 때부터 RECIST 기준 (버전 1.1)에 의해 정의된 진행의 최초 기록 또는 진행이 기록되지 않았지만 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로서 정의되는 무진행 생존기간이다. 2차 종점은 전체 생존기간 (무작위 추출할 때부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간) 뿐만 아니라, 중앙 반응을 포함한다 (RECIST 기준 v. 1.1을 사용함).

[0356] 상관성이 있는 목표는 혈관신생의 생체지표 (A군) 및 면역성의 생체지표 (A군 및 B군)에 있어서의 변화를 조사하는 것 뿐만 아니라, 베바시주맵 요법과 조합되었을 때의 파클리탁셀의 약동학을 조사하는 것이다. 하기 혈관신생 매개체의 혈장 수준을 측정하였다: 안지오펌이에틴-2, BMP-9, EGF, 엔도글린, 엔도텔린-1, FGF-1, FGF-2, 폴리스타틴, G-CSF, HB-EGF, HGF, IL-8, 렙틴, PLGF, VEGF-A, VEGF-C, 및 VEGF-D. 말초 혈액의 샘플 (모든 사이클에서 예비처리)을 T 세포, B 세포, NK 세포, 및 수지상 세포 수 및 그의 활성화 상태에 대하여 분석하였고, 또한 말초 혈액 샘플을 CD3, CD4, CD8, CD20, CD69, CD4/25, CD8/25, CD16/56, CD80, CD86, 및 HLA-DR에 대하여 분석하였다.

[0357] 포함 기준은 하기와 같다: (1) 외과적으로 절제불가능한 IV 병기 악성 흑색종의 조직학적 증거; (2) 전이성 흑색종에 대한 선행 전신 요법을 받지 않았음; (3) 전이성 중앙 시편에서 BRAF V600E 야생형 돌연변이가 검출되지 않았음; (4) 최장 직경이 흉부 x선 촬영에서 ≥ 2.0 cm로, 또는 CT 스캔, MRI 스캔, 또는 PET/CT 스캔의 CT 요소에 의해 ≥ 1.0 cm로 정확하게 측정될 수 있는 하나 이상의 병변으로서 정의되는 측정가능한 질환; (5) ≥ 4개월의 예상 수명; (6) ≥ 18세의 연령; (7) ECOG 활동도 0 또는 1; (8) 등록 또는 무작위 추출 전 ≤ 14일에 취득된 하기 실험실 값: (a) ANC ≥ 1500 mL; (b) 혈소판 수치 ≥ 100,000 x 10<sup>9</sup>/L; (c) 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL; (d) 크레아티닌 ≤ 1.5 X ULN; (e) 총 빌리루빈 ≤ 1.5 mg/dL; (f) SGOT (AST) ≤ 2.5 X ULN; (g) 스크리닝시 단백질의 부재; (h) 혈청 임신 테스트 음성의 가입기 여성; (i) 실험 전체 기간 및 연구 약물의 최종 투여 후 12주 동안 피임법의 적절한 사용; 및 (j) 서명한 사전 동의서.

[0358] 제외 기준은 하기와 같다: (1) MRI 또는 CT에서 뇌 전이; (2) 등록 전 ≤ 4주 이내의 다른 시험용 작용제의 사용; (3) 등록 전 ≤ 4주 이내의 임의의 항암 요법의 사용; (4) 이필리무맵, 또는 탁산-기제의 화학요법, 또는 VEGF 활성을 방해하거나 VEGFR을 표적으로 하는 작용제에 의한 선행 치료; (5) 등록 전 ≤ 4주 이내의 주요 외과적 시술, 개방 생검, 또는 유의한 외상성 손상; (6) 다른 내과 병태; (7) ≥ 2의 말초 감각 신경병증 (임의의

원인으로 인한 것)의 존재; (8) 무작위 추출 전 ≤ 2주 이내의 고식적 방사선 요법; (9) 등록 전 ≤ 30일 이내의 객혈의 진행 또는 최근 과거력; (10) 이필리무맙, 베바시주맙, 또는 아브락산® 중 어느 하나의 성분에 대한 과민증이 확인됨; (11) 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론(Crohn) 궤양성 대장염)의 과거력; (12) 등록시 치료를 현재 받고 있는지 또는 그렇지 않은지의 여부에 상관없이, 자가면역 질환을 진단받은 환자; (13) 징후와 상관없이, 등록 전 ≤ 2주 이내의 코르티코스테로이드의 전신성 사용.

[0359] 표 5 및 6은 이 연구를 위한 2개의 군을 기재한다.

[0360] <표 5>

[0361] A군: 아브락산®/베바시주맙

작용제*	용량	스케줄	경로	재치료
베바시주맙	10 mg/kg	1 및 15일	90분**에 걸쳐서 IV	진행되기 전까지 28일(± 2일)마다
아브락산®	150 mg/m <sup>2</sup>	1, 8, 15일	30분에 걸쳐서 IV	
*약물은 상기 나열된 순서로 투여된다. 베바시주맙이 항상 먼저 주입된다.				
**베바시주맙의 후속 주입은 허용된다면, 60 또는 30분에 걸쳐서 투여된다. 1 치료 사이클 = 28일 ± 2일.				

[0362]

[0363] <표 6>

[0364] B군: 이필리무맙

약물	용량	스케줄	경로	재치료
이필리무맙	3 mg/kg	1일	90분에 걸쳐서 IV	최대 4 사이클 동안 21일마다
1 치료 사이클 = 21일 ± 2일.				

[0365]

[0366] 실시예 6: 전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 아브락산® + 이필리무맙의 II 단계 연구

[0367] 이 연구는 전이성 악성 흑색종을 갖는 화학요법 경험이 없는 환자에게 정맥내 투여되는 아브락산®-이필리무맙 조합의 효능 및 안전성을 결정하는 개방 표지, 단일군 II 단계 연구이다. 1차 목적은 아브락산®과 이필리무맙의 조합이 전이성 흑색종을 갖는 환자에 있어서 질환의 진행을 지연시킬 수 있는지를 결정하고, 또한 아브락산® + 이필리무맙 조합의 6개월째에 무진행 생존율을 결정하는 것이다. 2차 목적은 (1) 전이성 절제불가능한 III/IV 병기 흑색종을 갖는 환자에 있어서 완전 및 부분 반응률, 반응 기간, 및 전체 생존기간에 의해 측정되는 아브락산® + 이필리무맙 조합의 효능을 결정하고; (2) 전이성 흑색종을 갖는 환자의 치료를 위해 정맥내 제공될 때의 아브락산® + 이필리무맙 조합의 안전성을 결정하고; 또한 (3) 이 요법을 받은 환자의 면역학적 변화를 연구하는 것이다.

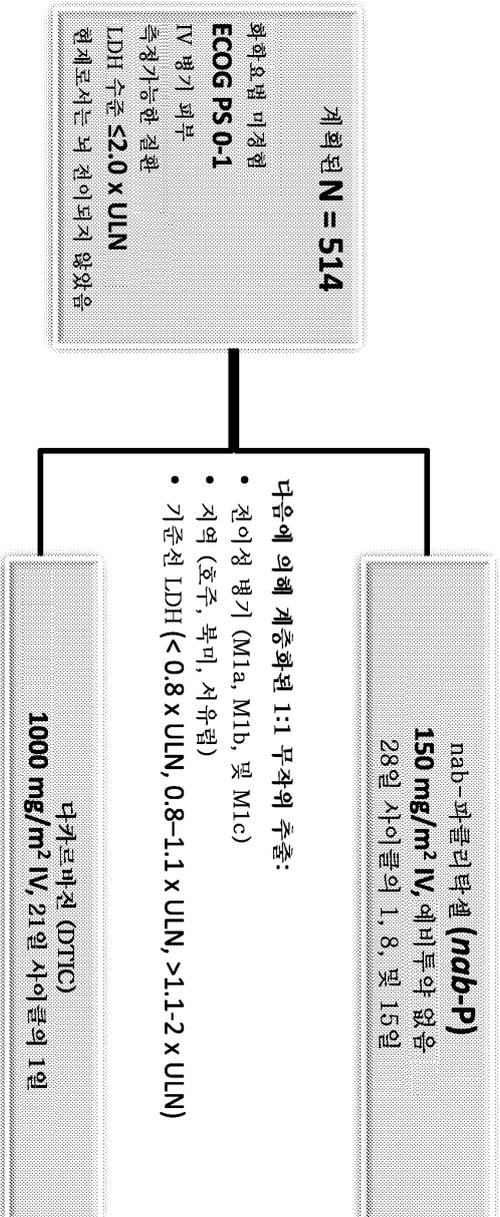
[0368] 이 실험에서 아브락산®의 출발 용량은 28일마다 1, 8 및 15일째에 투여되는 150 mg/m<sup>2</sup>였다. 아브락산®은 스테로이드 예비투약 없이, 또한 G-CSF 예방 없이, 대략 30분에 걸쳐서 정맥내 투여되었다. 이 실험에서 이필리무맙의 용량은 4회의 투여에 대해서 3주마다 정맥내로 3 mg/kg이었고; 이필리무맙의 상기 용량은 증가하지 않을 것이다.

[0369] 포함 기준은 하기와 같다: (1) 진행 IV 병기 또는 절제불가능한 III 병기의 점막성 또는 피부 흑색종의 조직학적으로 기록된 진단; (2) 면역-관련 반응 기준 (irRC)에 의해 치료에 대한 반응을 평가하기 위해, 1.0 cm 이상의 검출가능하거나 평가가능한 질환 부위를 갖는 재발 흑색종; (3) 절제불가능한 III 병기 또는 IV 병기 질환에 대한 세포독성 약물 및 면역요법제에 의한 선행 치료를 받지 않았음; (4) ECOG 활동도가 0 또는 1인, 12 내지 70세의 환자; (5) 3000/mm<sup>3</sup> 이상의 백혈구 수치, 1500 mm<sup>3</sup> 이상의 절대 호중구 수치 및 100,000/mm<sup>3</sup> 초과와 혈소판 수치, > 9.0 g/dL의 헤모글로빈을 갖는 정상 혈액 수치, 신장 기능의 손상 없음 (여성의 경우에 1.1 mg/dL 미만의 혈청 크레아티닌 및 남성의 경우에 1.4 mg/dL 미만의 혈청 크레아티닌), 간 기능의 손상 없음 (1.5 mg/dL 미만의 혈청 빌리루빈 수준, AST 및 ALT ≤ 2.5 X ULN, 간 전이되지 않았다면, 이 경우에 AST 및 ALT ≤

5 ULN도 허용됨), 및 유의한 심기능 또는 폐기능 장애의 증거 없음; (6) 유의한 동시발생 질병, 예컨대 항생제를 필요로 하는 24시간을 초과하여 지속되는 발열을 동반한 활동성 감염, 비조절 정신과 질병, 고칼슘혈증 (11 mg을 초과하는 칼슘), 또는 활동성 위장 출혈의 부재; (7) 허용가능한 피임법을 사용해야만 하고, 이 실험에서 치료를 시작하기 전 72시간 이내에 혈청 또는 요 임신 테스트 음성인 가임기 여성, 및 또한 연구 기간 동안에 피임법을 사용해야만 하는 성기능 가능 남성; (8) 서명한 사전 동의서.

[0370] 제외 기준은 하기와 같다: (1) 전이성 포도막 흑색종; (2) 단지 뼈 전이; (3) 증상성 뇌 또는 척수 전이, 스테로이드 요법 또는 연수막 질환; (4) 유의한 심장 질병; (5) FEV1 폐활량의 예상되는 정상 값의 75% 미만으로의 손상을 초래하는, 만성 기관지염, 폐기종 또는 만성 폐쇄성 폐 질환으로 인한 폐 기능의 유의한 손상; (6) 흑색종의 늑막, 심막 또는 복막 전이로 인한 증상성 삼출; (7) 지난 3년 이내의 일반적인 피부암 - 기저 및 편평 세포 암종 이외의 2차 악성 종양의 과거력; (8) 기준선에서  $\geq 2$  등급의 감각 신경병증.

[0371] 상기 발명이 명확한 이해를 위해 예시 및 실시예의 방식으로 어느 정도 자세히 설명되었지만, 발명의 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.



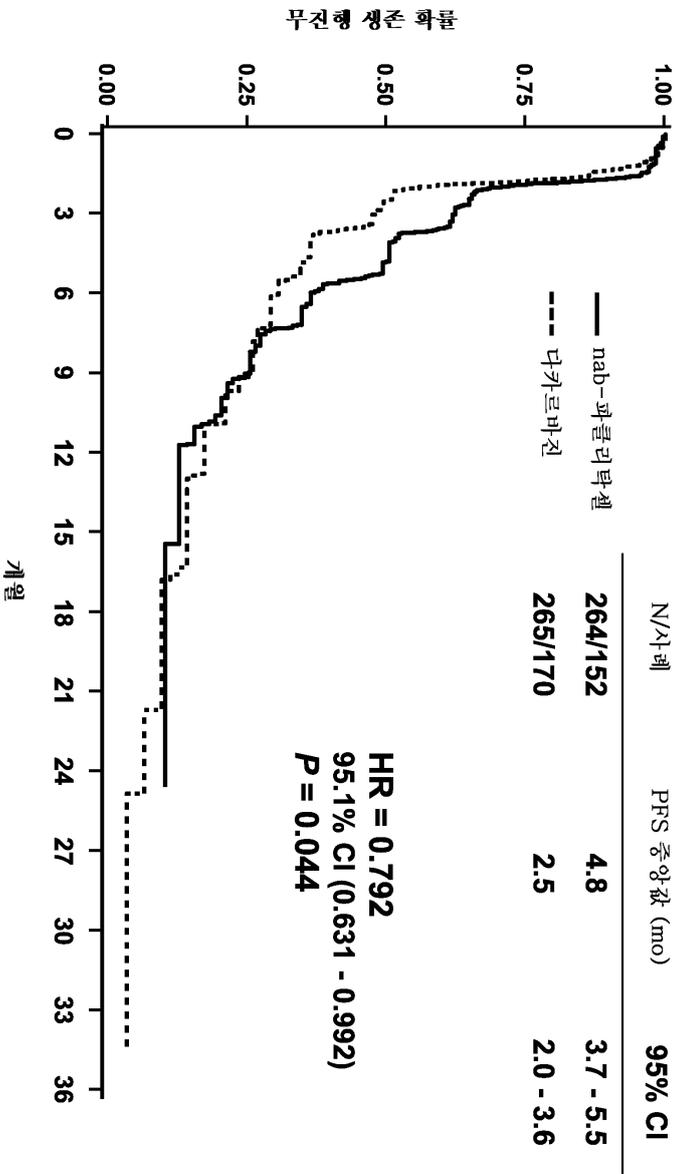
- 1차 효능 중점: 생존 방사선학 평가에 따른 PFS, RECIST v1.0
- 2차 효능 중점: OS
- 포함되는 다른 중점: ORR, DCR, 안전성/내약성

도면1  
 도면2

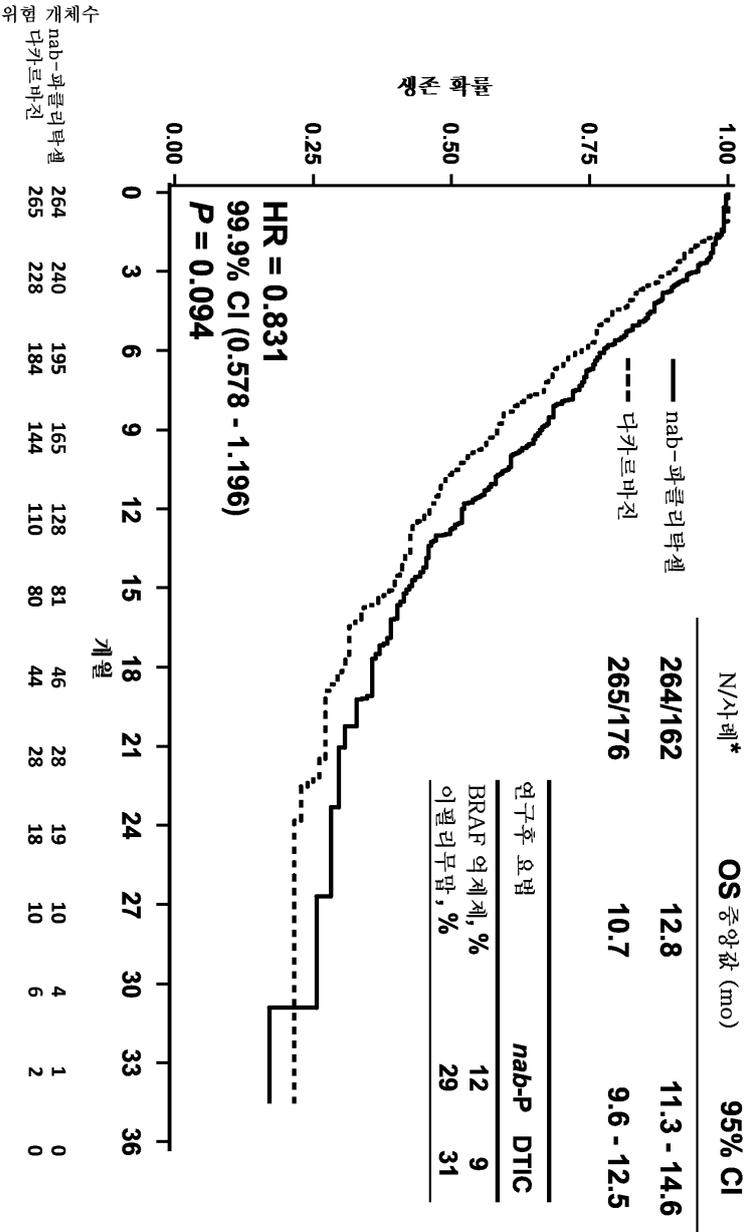
도면2

위험 계층수

nab-파클리탁셀 264 128 49 26 9 5 2 1 1 0 0 0 0  
 다카르바진 265 95 42 31 17 11 6 3 2 1 1 1 1 0



도면3



도면4

