



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201739451 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：106115205

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/337 (2006.01)

A61K31/282 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(71)申請人：亞伯辛生物科學有限責任公司 (美國) ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC (US)
美國

(72)發明人：德賽尼爾 P DESAI, NEIL P. (US)；宋 雄派翠克 SOON-SHIONG, PATRICK (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：0 共 140 頁

(54)名稱

癌症之治療方法

METHODS OF TREATING CANCER

(57)摘要

本發明提供用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之方法及組合物，其藉由投與 a)包含含有太平洋紫杉醇(paclitaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物及 b)鉑基藥劑(例如卡鉑(carboplatin))來進行。本發明亦提供治療前列腺癌之方法，其藉由向個體投與 a)有效量之包含含有多西他賽(docetaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物；及 b)有效量之類固醇來進行。

The present invention provides methods and compositions for treating non-small-cell lung cancer (NSCLC) by administering a) a composition comprising nanoparticles that comprise paclitaxel and an albumin and b) a platinum-based agent (e.g., carboplatin). The present application also provides methods of treating prostate cancer by administering to the individual a) an effective amount of a composition comprising nanoparticles comprising docetaxel and an albumin; and b) an effective amount of a steroid.



【發明摘要】

【中文發明名稱】

癌症之治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER

【中文】

本發明提供用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之方法及組合物，其藉由投與a)包含含有太平洋紫杉醇(paclitaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑(例如卡鉑(carboplatin))來進行。本發明亦提供治療前列腺癌之方法，其藉由向個體投與a)有效量之包含含有多西他賽(docetaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)有效量之類固醇來進行。

【英文】

The present invention provides methods and compositions for treating non-small-cell lung cancer (NSCLC) by administering a) a composition comprising nanoparticles that comprise paclitaxel and an albumin and b) a platinum-based agent (*e.g.*, carboplatin). The present application also provides methods of treating prostate cancer by administering to the individual a) an effective amount of a composition comprising nanoparticles comprising docetaxel and an albumin; and b) an effective amount of a steroid.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

癌症之治療方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER

【技術領域】

本發明係關於用於治療非小細胞肺癌(NSCLC)之方法及組合物，其藉由投與包含含有太平洋紫杉醇(paclitaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑(carboplatin))來進行。

本申請案主張2010年3月29日申請之美國臨時專利申請案第61/318,774號及2011年1月14日申請之美國臨時專利申請案第61/433,132號之優先權益，該等申請案各自之內容皆以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

在美國，肺癌為男性及女性癌症死亡之主要原因。在1998年，診斷出估計171,500例新病例，且約160,100例死亡由此疾病所致。死於肺癌之女性多於死於乳癌、卵巢癌及子宮癌之總和，且死於肺癌之男性為死於前列腺癌之4倍。大部分診斷患有NSCLC之患者無法用手術治癒且最終將死於其所患疾病。參見SEER Cancer Statistics Review 2001。未治療轉移性NSCLC之患者的中值存活時間僅為4至5個月，其中一年之存活率僅為10%。Rapp E.等人*J Clin Oncol.* 1988;6:633-41。

與最佳支持治療(best supportive care, BSC)相比，化學療法僅適

度提高患有局部晚期或轉移性NSCLC之患者的中值存活時間(median survival time, MST)。與BSC相比，第一代化學治療劑使患有IIIB期及IV期NSCLC之患者的存活時間延長10%至15%。若干綜合分析指示含有順鉑(cisplatin)之療法使得MST增加6至8週且1年存活率增加15%至25%。參見Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *Br Med J*. 1995;311:899-909；Grilli R.等人*J Clin Oncol*. 1993;11:1866-1872；Souquet P.J.等人*Lancet* 1993;342:19-21。最常用來治療NSCLC之藥劑包括卡鉑(反應率(RR)：20%-25%；參見Bonomi P.D.等人*J Clin Oncol*. 1989;7:1602-13)、Taxol®(RR：20%-25%；參見Gatzemeier U.等人*Lung Cancer*. 1995;12(增刊2):S101-S106；Hainsworth J.D.等人*J Clin Oncol*, 1995. 13(7):1609-1614)、多西他賽(docetaxel)(RR：23%-33%；參見Fossella F.V.等人*J Clin Oncol*. 1995;13(3):645-651；Cerny T.等人*Br J Cancer*. 1994;70:384-387)、吉西他濱(gemcitabine) (RR：20%-25%；參見Shepherd F.A. *Anticancer Drugs*. 1995;6(增刊6):9- 25；Sorensen J.B. *Lung Cancer*. 1995;12 (增刊1):S173-S175)及長春瑞濱(vinorelbine)(RR：29.4%；參見Depierre A.等人*Proc ASCO*, 1988. 7:201)。此等藥物之MST在7.5至9.5個月之範圍內變化。

迄今為止，大部分治療組合以使用鉑基療法為主。鉑基藥劑為烷基化劑，其共價結合於DNA且使DNA股交聯，導致抑制DNA合成及功能以及抑制轉錄。鉑基化學療法組合已證明在晚期NSCLC中與單藥劑療法相比具有改良。參見Dubey S.及Schiller J.H. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2004;18:101-114。舉例而言，每三週投與一次Taxol®(200-225 mg/m²)與卡鉑(AUC=6)之組合為用於NSCLC患者之常

用且公認的治療方案，其在第III期研究中產生17%、25%、29%、32%及37%之客觀反應率。參見 Schiller J.H.等人 *N Engl J Med.* 2002;346:92-98；Kelly K.等人 *J Clin Oncol.* 2001;19:3210-3218；Herbst R.S.等人 *J Clin Oncol.* 2004;22:785-794；Scagliotti G.V.等人 *J Clin Oncol.* 2002;20:4285-4291；Lilenbaum R.C.等人 *Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, 2002年6月。摘要2。與此療法相關之毒性在自然界中類似於與Taxol®及卡鉑個別相關之毒性，且該組合未表現新的或出乎意料的毒性。在每週100 mg/m² Taxol®持續4週中之3週及卡鉑AUC=6與各3週週期之第1天100 mg/m² Taxol®及卡鉑AUC=6之間功效參數類似。參見 Belani等人 *J Clin Oncol.* 2008;26(3):468-473。

比較卡鉑/Taxol®與其他成對物(順鉑/Taxol®相對於順鉑/吉西他濱相對於順鉑/多西他賽相對於卡鉑/Taxol®)之最新第III期研究表明所有組合均具有類似功效。參見 Schiller J.H.等人 *N Engl J Med.* 2002;346:92-98。然而，由於其更有利之安全概況，東部腫瘤協作組(Eastern Collaborative Oncology Group, ECOG)選擇卡鉑/Taxol®作為其未來研究之參考療法。參見 Schiller J.H.等人 *N Engl J Med.* 2002;346:92-98。

Taxol®(Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey)含有化學治療活性劑太平洋紫杉醇。太平洋紫杉醇結合於微管蛋白之β-次單元(其為微管之建構嵌段)，引起微管結構之過度穩定。所得太平洋紫杉醇/微管結構無法分解，藉此阻止有絲分裂並抑制血管生成。因為太平洋紫杉醇具有高疏水性，所以市售調配物包括能夠實現非經腸投

藥之合成溶劑：Taxol®含有Cremophor® EL(聚乙基化蓖麻油)與乙醇之組合作為太平洋紫杉醇媒劑。

Taxol®中所用之溶劑由於其固有負面性質而引起較大關注。出現之資料指示Cremophor為直接造成用Taxol®治療之患者中所觀察到之嚴重毒性的生物學及藥理學活性化合物。經充分表徵之溶劑相關毒性中包括嚴重過敏性反應(其可致死，即使預先給與類固醇)；組織胺釋放；及與脫髓鞘及軸突退化相關之長時間且有時不可逆的周邊神經病變。參見Gelderblom H.等人*Eur J Cancer*. 2001;37:1590-8. 回顧；Lorenz W.等人*Agents and Actions* 1977;7:63-67；Weiss R.B.等人*J Clin Oncol*. 1990;8:1263-1268。此外，此等增溶劑由於將活性藥物截留於血漿代謝區中所形成之微胞中而不利地影響功效。參見ten Tije A.J.等人*Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. 回顧。該截留改變藥物動力學(PK)，導致全身性藥物暴露高度增加、藥物清除率降低、非線性PK及缺乏劑量依賴性抗腫瘤活性。參見ten Tije A.J.等人*Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. 回顧；Winer E.等人*Proceedings of ASCO* 1998, 第17卷, 摘要388；Sparreboom A.等人*Cancer Res*.1999; 59(7):1454-1457；van Tellingen O.等人*Br J Cancer*. 1999;81:330-5。藥物截留不僅影響紫杉烷(taxane)，而且亦影響共投與之藥物(例如蒽環黴素(anthracycline)、鉑化合物)，且因此為設計組合療法之重要考慮因素。參見ten Tije A.J.等人*Clin Pharmacokinet*. 2003;42:665-85. 回顧。

因為出現之資料已指示Taxol®中所用之溶劑可能負面影響包含Taxol®之化學療法的功效及毒性概況，所以已開發新型太平洋紫杉醇

調配物。*Nab*-太平洋紫杉醇 (ABI-007 或 Abraxane® ; Abraxis BioScience, Los Angeles, California)為一種新穎的無溶劑、非結晶、非晶形、結合白蛋白之太平洋紫杉醇粒子，其平均尺寸為約130 nm且懸浮於生理食鹽水中。參見例如美國專利第5,916,596號、第6,506,405號、第6,749,868號、第6,537,579號及第7,820,788號以及美國專利公開案第2007/0082838號。*Nab*-太平洋紫杉醇為結合粒子技術且利用白蛋白(人類中親脂性分子之天然載體)之獨特性質的第一類新型抗癌劑。*Nab*-太平洋紫杉醇利用白蛋白受體(gp60)/小窩蛋白(caveolin)-1(CAV1)路徑，從而達成高腫瘤內太平洋紫杉醇累積。參見Desai等人*Clin Cancer Res* 2006; 12(4):1317-1324。關於降低毒性、更容易投藥、縮短藥物輸注時間及避免過敏性反應，與Taxol®相比，*Nab*-太平洋紫杉醇具有優點。

Nab-太平洋紫杉醇在每3週以260 mg/m²之劑量投與43位NSCLC患者作為第一線療法時可產生16%之客觀反應率，其中另外有49%患者達成疾病控制(定義為穩定疾病至少16週外加客觀反應)，且耐受性良好，其中在治療過程中之任何時間，無患者發展任何4級毒性。參見Green M.R.等人*Ann Oncol.* 2006;17:1263-8。當對於40歲以上之IV期NSCLC患者(中值年齡為70歲)每週以125 mg/m²之劑量給與*Nab*-太平洋紫杉醇3週，隨後停藥一週時，客觀反應率及疾病控制率分別為30%及50%。參見Rizvi N.A.等人*J Clin Oncol.*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 第24卷，第18S期 (6月20日增刊), 2006: 7105。

在第III期試驗中，高單一療法反應率不一定轉化為顯著較高組

合療法反應率，更不用說產生附加功效。參見Lynch等人*J Clin Oncol.* 2010;28(6):911-917(「 More than a dozen phase III trials have unsuccessfully investigated targeted approaches combined with platinum doublets.」)。

鑒於與Taxol®相比客觀反應率得到改良，將Nab-太平洋紫杉醇與卡鉑組合以評估在NSCLC中之功效及毒性。在每3週以225 mg/m²至340 mg/m²之劑量用卡鉑(AUC 6)外加Nab-太平洋紫杉醇治療之100位患者中，總體反應率為27%(參見Hawkins M.J.等人*J Clin Oncol.*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 第24卷，第18S期 (6月20日增刊), 2006: 7132)且據報導在NSCLC患者中使用每週100 mg/m² Nab-太平洋紫杉醇與卡鉑之組合獲得50%反應率(參見Allerton J.P.等人*J Clin Oncol.*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 第24卷，第18S期(6月20日增刊), 2006: 7127)。此外，在另一項研究中，接受每週Nab-太平洋紫杉醇與卡鉑之組合的組織學證實患有腺癌之NSCLC患者達成59% ORR，而組織學證實患有鱗狀細胞癌之NSCLC患者達成39% ORR。參見Socinski M.A.等人*IASLC, 第13屆世界肺癌研討會(13th Word Conference on Lung Cancer)*. San Francisco, CA; 2009年7月31日-8月4日。

出現其他資料，NSCLC為治療及存活結果通常視惡性疾病之組織學及NSCLC之分子概況而定的不同癌症。舉例而言，存活分析先前已顯示在非小細胞肺癌中基質SPARC (亦稱為黏骨素(osteonectin)及BM40)與低氧/酸性標記及與弱預後顯著相關。參見Koukourakis等人*Cancer Research.* 2003. 63:53756-5380。另外，先前研究亦已表明組

織學可為臨床反應之重要預測因素。舉例而言，在比較順鉑外加吉西他濱與順鉑外加培美曲唑(pemetrexed)之NSCLC第III期試驗中，在腺癌及大細胞癌患者中使用順鉑及培美曲唑可產生與順鉑及吉西他濱療法相比顯著更佳之存活率，而在鱗狀細胞癌中未觀察到顯著差異。參見Scagliotti等人*J Clin Oncol.* 2008;26(21)3543-3551。肺部鱗狀細胞癌佔主要肺癌之1/3且為具有弱預後之常見惡性腫瘤。在鱗狀細胞癌中，晚期病理期及弱預後與小窩蛋白-1表現增加有關。Yoo等人*Lung Cancer.* 2003 42:195-202。

急需對治療NSCLC之新方法的持續評估以提高NSCLC患者之存活率及生活品質。

本文所提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案的揭示內容以全文引用的方式併入本文中。本發明亦以全文引用的方式合併美國臨時專利申請案第61/318,777號。

【發明內容】

本文提供治療有需要之個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(下文亦稱為「奈米粒子組合物」或「太平洋紫杉醇奈米粒子組合物」)；及(b)有效量之鉑基藥劑。

在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌(亦即表皮樣癌)、大細胞癌、腺癌、腺鱗癌、具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤、類癌瘤或唾液腺癌。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，NSCLC為潛伏腫瘤(occult tumor)、0期腫瘤、I期腫瘤、II期腫瘤、IIIA期腫瘤、IIIB期腫瘤或IV期腫瘤。在一些實施例中，NSCLC

為早期NSCLC、非轉移性NSCLC、原發性NSCLC、晚期NSCLC、局部晚期NSCLC、轉移性NSCLC、緩解期NSCLC或復發性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為局部可切除、局部不可切除或不可切除。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。在一些實施例中，該方法作為第一線療法或第二線療法用於治療NSCLC。在一些實施例中，待治療之個體不適合VEGF引導療法，例如不適合用貝伐單抗(bevacizumab)治療。在一些實施例中，個體處於因VEGF引導療法而出血之風險中。

在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如50 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且鉑基藥劑的有效量為約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，每週投與有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約75 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=4.5。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=3。在一些實施例中，靜

脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑。

在一些實施例中，白蛋白為人類血清白蛋白。在一些實施例中，奈米粒子包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均粒徑不大於約200 nm(諸如小於約200 nm)。在一些實施例中，組合物包含白蛋白穩定之太平洋紫杉醇奈米粒子調配物(*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®))。在一些實施例中，組合物為*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®)。

在一些實施例中，鉑基藥劑共價結合於DNA且使各股交聯，抑制DNA合成，及/或抑制轉錄物。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑、順鉑或奧賽力鉑(*oxaliplatin*)。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為順鉑。

在一些實施例中，依序投與、並行投與或同時投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。

本文所述之方法可用於任一或多種以下目的：減輕NSCLC之一或多種症狀、延緩NSCLC之進展、縮小NSCLC患者之腫瘤尺寸、抑制NSCLC腫瘤生長、延長總體存活時間、延長無進展存活時間、防止或延緩NSCLC腫瘤轉移、減少(諸如根除)先前存在之NSCLC腫瘤轉移、降低先前存在之NSCLC腫瘤轉移的發生率或負擔、或防止NSCLC復發。

因此，舉例而言，本發明提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之卡鉑，其中包含含有太平洋

紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與 100 mg/m²且卡鉑之有效量為每三週投與一次AUC=6。

因此，亦本發明提供治療有需要之個體之晚期NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之卡鉑，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且卡鉑之有效量為每三週投與一次AUC=6，作為第一線療法。

因此，亦提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中該待治療之個體不適合VEGF引導療法，例如不適合用貝伐單抗治療。在一些實施例中，個體處於因VEGF引導療法而出血之風險中。

本文亦提供治療個體(例如人類)之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；b)有效量之鉑基藥劑；及c)輻射(例如胸部輻射)，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)，鉑基藥劑的有效量為每週投與約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=2)，且該胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術並行進行約25至約40(例如約33)個分次。在一些實施例中，包含以下之治療個體(例如人類)之NSCLC的方法進一步包含鞏固

療法(consolidation therapy)：向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；b)有效量之鉑基藥劑；及c)輻射(例如胸部輻射)，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)，鉑基藥劑的有效量為每週投與約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=2)，且胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術並行進行約25至約40(例如約33)個分次，其中該鞏固療法包含向個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如50 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且卡鉑之有效量為每三週投與一次約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

亦提供治療個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中治療係基於NSCLC具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii)SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相

關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

本文進一步提供治療個體之NSCLC的方法，其限制條件為已發現該NSCLC具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(a)鱗狀細胞癌、(b)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c) SPARC之差異含量、(d)低氧標記之差異含量、(e)腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60之差異含量、(g)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j)差異Kras突變、(k)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l)差異白蛋白攝取，該治療包含向該個體投與i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

本文亦提供治療NSCLC之方法，其包含：(a)選擇患有NSCLC之個體，其中該NSCLC具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

本文亦提供評估NSCLC個體是否會對治療有反應之方法，其包含評估該NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(a)鱗狀細胞癌、(b)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c) SPARC之差異含量、(d)

低氧標記之差異含量、(e)腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60之差異含量、(g)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j)差異Kras突變、(k)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l)差異白蛋白攝取，其中該NSCLC之一或多種特徵指示該個體會對該治療有反應且該治療包含i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

另外，本文提供鑑別可能對治療有反應之NSCLC個體的方法，該治療包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，該方法包含：(A)評估NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(B)鑑別具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵的個體：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

本文亦提供銷售用於NSCLC個別子群之組合療法的方法，該組合療法包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，該等方法包含告知目標受眾關於該組合療法用於治療個別子群之用途，該個別子群之特徵在於該子群之個體具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1 (CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

在任何方法之一些實施例中，腫瘤酸性之差異程度因碳酸酐酶-9(CA-9)之差異含量及/或LDH(例如LDH-5)之差異含量而明顯。在任何方法之一些實施例中，低氧標記之差異含量因HIF-1 α 之差異含量、HIF-2 α 之差異含量及/或分化胚胎軟骨細胞表現基因1(DEC-1)之差異含量而明顯。

在上述任何方法之一些實施例中，方法引起腫瘤尺寸或疾病或疾病進展跡象之可量測減小、完全反應、部分反應、穩定疾病、無進展存活時間增加或延長、總體存活時間增加或延長或毒性降低。

在上述任何方法之一些實施例中，與正常或對照細胞、指定患者群體或內部對照組之表現量相比，差異含量為過表現(高表現)或表現不足(低表現)。在一些實施例中，在個體與正常患者群體之間、在個體與具有不同NSCLC組織學之NSCLC患者群體之間或在個體與具

有相同NSCLC組織學之NSCLC患者群體之間比較差異含量。

在一些實施例中，在腫瘤組織、相鄰於該腫瘤之正常組織、遠離該腫瘤之正常組織或周邊血液淋巴細胞中測定差異含量。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌(亦即表皮樣癌)、大細胞癌、腺癌、腺鱗癌、具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤、類癌瘤或唾液腺癌。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。在本文所述之任何方法的一些實施例中，NSCLC為潛伏腫瘤、0期腫瘤、I期腫瘤、II期腫瘤、IIIA期腫瘤、IIIB期腫瘤或IV期腫瘤。在本文所述之任何方法的一些實施例中，NSCLC為早期NSCLC、非轉移性NSCLC、原發性NSCLC、晚期NSCLC、局部晚期NSCLC、轉移性NSCLC、緩解期NSCLC或復發性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為局部可切除、局部不可切除或不可切除。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。在本文所述之任何方法的一些實施例中，方法作為第一線療法或第二線療法用於治療NSCLC。

在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如50 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且鉑基藥劑的有效量為約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，每週投與有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=2至約AUC=6。在一

些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約 100 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約 $\text{AUC}=6$ 。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約 75 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約 $\text{AUC}=4.5$ 。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約 50 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約 $\text{AUC}=3$ 。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑。

在一些實施例中，白蛋白為人類血清白蛋白。在一些實施例中，奈米粒子包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均粒徑不大於約 200 nm (諸如小於約 200 nm)。在一些實施例中，組合物包含白蛋白穩定之太平洋紫杉醇奈米粒子調配物(*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®))。在一些實施例中，組合物為*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®)。

在一些實施例中，鉑基藥劑共價結合於DNA且使各股交聯，抑制DNA合成，及/或抑制轉錄物。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑、順鉑或奧賽力鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為順鉑。

在一些實施例中，依序投與、並行投與或同時投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。

亦提供適用於本文所述之方法的組合物(諸如醫藥組合物)、藥物、套組及單位劑量。

本發明之此等及其他態樣及優點將自隨後之詳細描述及隨附申請專利範圍而明瞭。應瞭解本文所述之各種實施例的一種、一些或所有性質可組合形成本發明之其他實施例。

【實施方式】

本發明提供用於治療NSCLC之組合療法的方法，其藉由投與a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑(諸如卡鉑)來進行。在另一態樣中，提供一種治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之鉑基藥劑。

亦提供適用於本文所述之方法的組合物(諸如醫藥組合物)、藥物、套組及單位劑量。

定義

如本文中所使用，「治療」為一種獲得有益或所需結果(包括臨床結果)之方法。出於本發明之目的，有益或所需臨床結果包括(但不限於)以下一或多者：減輕一或多種由疾病產生之症狀、減弱疾病程度、穩定疾病(例如防止或延緩疾病惡化)、防止或延緩疾病擴散(例如轉移)、防止或延緩疾病復發、延緩或減慢疾病進展、改善疾病病況、提供疾病緩解(部分或全部)、減少治療疾病所需之一或多種其他藥物的劑量、延緩疾病進展、提高生活品質及/或延長存活時間。「治療」亦涵蓋減少NSCLC之病理學後果。本發明之方法涵蓋治療之此等態樣中之任一或多者。

術語「個體」係指哺乳動物且包括(但不限於)人類、牛、馬、貓、犬、齧齒動物或靈長類動物。個體較佳為人類。

如本文中所使用，「處於風險中」之個體為處於發展NSCLC之風險中的個體。「處於風險中」之個體可能具有或可能不具有可偵測之疾病，且在本文所述之治療方法之前可能已顯示或可能尚未顯示可偵測之疾病。「處於風險中」表示個體具有一或多種所謂風險因素，其為本文所述之與NSCLC發展有關之可量測參數。相較於無此等風險因素之個體，具有一或多種此等風險因素之個體具有較高發展癌症之機率。

「輔助治療(adjuvant setting)」係指個體具有NSCLC病史且一般(而非一定)對療法有反應之臨床治療，該療法包括(但不限於)手術(例如切除手術)、放射線療法及化學療法。然而，由於其NSCLC病史，故認為此等個體處於發展疾病之風險中。「輔助治療」中之治療或投藥係指後續治療模式。風險程度(例如當認為輔助治療中之個體處於「高風險」或「低風險」時)視若干因素而定，最通常為初次治療時之疾病程度。

「新輔助治療(neoadjuvant setting)」係指在主要/確定療法之前進行方法的臨床治療。

如本文中所使用，「延緩」NSCLC之發展意謂延遲、阻止、減慢、阻礙、穩定及/或推遲疾病之發展。此延緩可具有不同時間長度，視疾病之病史及/或所治療之個體而定。如對於熟習此項技術者顯而易知，足夠或顯著延緩實際上可涵蓋預防，亦即個體不發展疾病。「延緩」NSCLC之發展的方法為與不使用該方法相比，在指定時間範圍內降低疾病發展之機率及/或在指定時間範圍內降低疾病程度之方法。該等比較通常基於使用統計上顯著數目之個體進行的臨床研

究。NSCLC發展可使用標準方法偵測，包括(但不限於)電腦軸向斷層攝影術(CAT掃描)、磁共振成像(MRI)、腹部超音波、凝結測試、動脈造影術或活組織檢查。發展亦可指最初偵測不到之NSCLC進展且包括出現、復發及發作。

如本文中所使用，「組合療法」意謂聯合另一藥劑投與第一藥劑。「聯合」係指除另一治療模態外亦投與一種治療模態，諸如除向同一個體投與另一藥劑外亦投與本文所述之奈米粒子組合物。因此，「聯合」係指在向個體傳遞另一治療模態之前、期間或之後投與一種治療模態。該等組合視為單一治療方案或療法之一部分。

本文中所使用之術語「有效量」係指化合物或組合物足以治療指定病症、病狀或疾病，諸如改善、緩和、減輕及/或延緩其一或多種症狀之量。關於NSCLC，有效量包含足以使腫瘤縮小及/或降低腫瘤生長速率(諸如抑制腫瘤生長)或防止或延緩NSCLC之其他不當細胞增殖之量。在一些實施例中，有效量為足以延緩NSCLC發展之量。在一些實施例中，有效量為足以防止或延緩復發之量。有效量可以一或多次投藥來投與。在NSCLC之情況下，有效量之藥物或組合物可：(i)減少NSCLC細胞之數目；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)在一定程度上抑制、阻礙、減慢且較佳阻止NSCLC癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制(亦即在一定程度上減慢且較佳阻止)腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)防止或延緩腫瘤之發生及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解一或多種與NSCLC相關之症狀。

如本文中所使用，術語「同時投藥」意謂組合療法中之第一療法及第二療法以不超過約15分鐘(諸如不超過約10、5或1分鐘中之任

一者)之時間間隔投與。當第一及第二療法同時投與時，第一及第二療法可含於同一組合物(例如包含第一與第二療法兩者之組合物)或各別組合物中(例如第一療法含於一種組合物中且第二療法含於另一種組合物中)。

如本文中所使用，術語「依序投藥」意謂組合療法中之第一療法及第二療法以超過約15分鐘(諸如超過約20、30、40、50、60或更多分鐘中之任一者)之時間間隔投與。可首先投與第一療法或第二療法。第一及第二療法含於各別組合物中，該組合物可含於同一或不同包裝或套組中。

如本文中所使用，術語「並行投藥」意謂組合療法中第一療法之投與與第二療法之投與彼此重疊。

如本文中所使用，「醫藥學上可接受」或「藥理學上可接受」意謂不為生物學或其他方面不合需要之物質，例如該物質可併入投與患者之醫藥組合物中而不引起任何顯著不合需要的生物學作用或以有害方式與含有該物質之組合物的任何其他組分相互作用。醫藥學上可接受之載劑或賦形劑較佳符合毒理學及製造測試之所需標準及/或包括在美國食品與藥品管理局(U.S. Food and Drug administration)所制定之無活性成分指南(Inactive Ingredient Guide)上。

如本文中所使用，「不良事件」或「AE」係指接受所銷售醫藥產品之患者或參與臨床試驗並接受研究性或非研究性醫藥劑之患者中發生的任何不適當醫學事件。AE不一定與患者治療具有因果關係。因此，AE可為時間上與使用醫學產品相關之任何不利及未預計病徵、症狀或疾病，不管是否認為與醫學產品有關。許多AE可能與患者潛

在惡性疾病之進展有關。AE包括(但不限於)：先前存在之疾病惡化；先前存在之偶發事件或病狀之發生率或強度提高；投與研究藥物後偵測或診斷到病狀，即使該病狀在研究開始之前可能已存在；及在基線時存在連續持續性疾病或症狀並在研究開始後惡化。AE一般不包括：醫學或手術程序(例如手術、內視鏡檢法、拔牙或輸血)；然而，引起該程序之病狀為不良事件；在研究開始時存在或偵測到但並未惡化之先前存在之疾病、病狀或實驗室異常；出於選擇目的進行且與不適當醫學事件無關之住院或程序(例如住院以便進行美容或選擇手術或社會/便利性入院)；所研究之疾病或與該疾病相關之病徵/症狀，除非比關於該患者病狀所預料的更嚴重；及無任何臨床病徵或症狀的研究藥物用藥過量。

如本文中所使用，「嚴重不良事件」或(SAE)係指任何劑量下之任何不適當醫學事件，包括(但不限於)：a)致死；b)危及生命(定義為因所發生之事件而導致死亡之即刻風險)；c)導致持續性或重大殘疾或失能；d)需要患者住院或延長現有住院時間(例外為：因選擇治療在研究期間未惡化之先前存在之病狀的住院並不視為不良事件。在住院期間出現之併發症為AE且若併發症延長住院時間，則該事件為嚴重事件)；e)在接受藥物治療之患者的後代中發生先天性異常/出生缺陷；或f)不包括在上述定義內但可能危及患者或可能需要介入以防止以上所列結果之一的病狀，除非明顯與患者潛在疾病有關。「缺乏功效」(進行性疾病)並不視為AE。若由缺乏功效引起之病徵及症狀或臨床後遺症滿足AE或SAE定義，則應對其進行報導。

以下定義可用於基於目標病變評估反應：「完全反應」或「CR」

係指所有目標病變消失；「部分反應」或「PR」係指目標病變之最長直徑總和(SLD)至少降低30%，將基線SLD作為參照；「穩定疾病」或「SD」係指目標病變既不縮小至足以符合PR，亦不增加至足以符合PD，將自治療開始後之SLD最低點作為參照；「進行性疾病」或「PD」係指目標病變之SLD至少增加20%，將自治療開始後所記錄之SLD最低點作為參照，或存在一或多個新病變；「無法評估」或「UE」係指在基線時存在之目標病變無法量測或無法評估，從而導致無法確定特定腫瘤在所述時間點之狀態(若無法在一定時間點測定SLD且PD規則不適用，則無法在彼時間點確定CR、PR或SD之反應且該時間點反應將為UE)；「不適用」或「NA」係指在基線時未鑑別到目標病變(無法評估在基線時未鑑別到目標病變之患者的反應。將僅評估此等患者之進展)；及「未進行」或「ND」係指在此時間點未進行評估目標病變之掃描。

反應評估之以下定義可用於評估非目標病變：「完全反應」或「CR」係指所有非目標病變消失；「穩定疾病」或「SD」係指不符合CR或PD之一或多個非目標病變的持續；「進行性疾病」或「PD」係指現有非目標病變之「明確進展」或出現一或多個新病變視為進行性疾病(若僅基於非目標病變之進展在一定時間點對個體評估PD，則需要滿足其他準則。在此情況下，必須自基線(或最低點)追溯評估進行PD評估所針對之病變且與所述時間點作比較。在此情況下，當病變之SLD已增加20%或更多且在進展時量測之病變的最長維度(LD)大於或等於10 mm時，可評估非目標病變之PD。若非目標病變不符合所述定量準則，則其不評估為已出現進展。對於肋膜液、腹水、心包積液

及其他流體集合，當經估算流體增加大於500 cc.且不可歸因於用放射線攝影術鑑別之良性原因時，將在其他穩定或反應個體中評估進展。)；「無法評估」或「UE」係指在基線時存在之任何非目標病變無法量測或無法評估，從而導致無法確定特定腫瘤在所述時間點之狀態；「不適用」或「NA」係指在基線時未鑑別到非目標病變；及「未進行」或「ND」係指在此時間點未進行評估非目標病變之掃描。

如本文中所使用，「在開始治療時」或「基線」係指在初次暴露於包含以下的治療之時或之前的時期：a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)鉑基藥劑。在一些實施例中，「在開始治療時」或「基線」為在包含以下之治療之前約6個月、3個月、2個月、1個月或數天中之任一者：a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)鉑基藥劑。在一些實施例中，「在開始治療時」為在即將初次暴露於包含以下之治療之前或同時：a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)鉑基藥劑。

如本文中所使用，「基於」包括評估、測定或量測如本文所述之患者特徵(且較佳選擇適於接受治療之患者)。

如本文中所使用，「有可能反應」或「反應性」係指各種改善或陽性反應(臨床或非臨床)，選自(但不限於)腫瘤尺寸或疾病或疾病進展跡象之可量測減小、完全反應、部分反應、穩定疾病、無進展存活時間增加或延長或、總體存活時間增加或延長。

「無進展存活時間」(PFS)指示在治療期間及之後癌症不生長的時間長度。無進展存活時間包括患者已經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者已經歷穩定疾病之時間量。

對療法之「完全反應」(CR)定義患有可評估但不可量測疾病之患者，其腫瘤及所有疾病跡象均已消失。

對療法之「部分反應」(PR)定義將具有低於完全反應之任何反應的患者簡單地歸類為說明部分反應。

「穩定疾病」(SD)指示患者為穩定的。

當患者之健康相關生活品質「用作投與本文所述之治療方法或選擇本文所述之治療方法的基礎」時，在治療之前及/或期間評估患者之健康相關生活品質或限制，且臨床醫師使用所獲得之結論來評估以下任一者：(a)個體可能適合於初始接受治療；(b)個體可能不適合於初始接受治療；(c)對治療之反應性；(d)個體可能適合於繼續接受治療；(e)個體可能不適合於繼續接受治療；(f)調整劑量；或(g)預測臨床益處之可能性。如熟習此項技術者應充分瞭解，在臨床環境中評估患者之健康相關生活品質可明確指示使用此參數作為起始、繼續、調整及/或停止投與本文所述之治療的基礎。

「細胞」、「宿主細胞」或「重組宿主細胞」為在本文中可互換使用之術語。應瞭解該等術語不僅指特定個體細胞，而且亦指該種細胞之子代或潛在子代。因為某些修飾可能由於突變或環境影響而發生於隨後各代中，因此該子代實際上可能不與親本細胞一致，但仍包括於如本文中所使用之該術語的範疇內。

應瞭解本文所述之本發明之態樣及實施例包括「由態樣及實施例組成」及/或「基本上由態樣及實施例組成」。

提及「約」，本文中之值或參數包括(及描述)針對該值或參數本身之變化。舉例而言，提及「約X」之描述包括描述「X」。

除非本文另外明確規定，否則如本文中及隨附申請專利範圍中所使用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。

如對於熟習此項技術者顯而易知，所評估、所選擇及/或接受治療之個體為需要該等行為之個體。

治療NSCLC之方法

本發明提供治療個體(例如人類)之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)有效量之鉑基藥劑。

本文方法適用於多種組織學類型之NSCLC。該NSCLC可為鱗狀細胞癌(亦即表皮樣癌)、大細胞癌、腺癌、腺鱗癌、具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤、類癌瘤或唾液腺癌。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該鱗狀細胞癌為乳頭狀、透明細胞、小細胞或基底樣(basaloid)癌。在一些實施例中，NSCLC為腺癌。在一些實施例中，該腺癌為腺泡性、乳頭狀、細支氣管肺泡癌(例如非黏液性、黏液性、黏液性與非黏液性混合型或不定細胞類型)、具有黏蛋白之實體腺癌、混合亞型腺癌、充分分化胎兒型腺癌、黏液性(膠樣)腺癌、黏液性囊腺癌、印環狀腺癌或透明細胞腺癌。在一些實施例中，大細胞癌為大細胞神經內分泌癌、複合型大細胞神經內分泌癌、基底樣癌、淋巴上皮癌樣癌(lymphoepithelioma-like carcinoma)、透明細胞癌或大細胞癌伴橫紋肌樣表型(large cell carcinoma with rhabdoid phenotype)。在一些實施例中，具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤為梭形及/或巨細胞癌、梭形細胞癌、巨細胞癌、癌肉瘤或肺母細胞瘤。在一些實施例中，唾液腺類型之癌瘤為

黏液表皮樣癌或腺樣囊性癌。

本文任何方法之NSCLC可為潛伏腫瘤、0期腫瘤、I期腫瘤(IA期(T1、N0、M0)或IB期(T2、N0、M0))、II期腫瘤(IIA期(T1、N1、M0)及IIB期(T2、N1、M0))、IIIA期腫瘤(T1、N2、M0、T2、N2、M0、T3、N1、M0或T3、N2、M0)、IIIB期腫瘤(任何T、N3、M0或T4、任何N、M0)或IV期腫瘤(任何T、任何N、M1)。在本文所述之任何方法的一些實施例中，NSCLC為早期NSCLC、非轉移性NSCLC、原發性NSCLC、晚期NSCLC、局部晚期NSCLC、轉移性NSCLC、緩解期NSCLC或復發性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為局部可切除、局部不可切除或不可切除。在一些實施例中，NSCLC為不可切除的IV期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。

本文所提供之方法可在輔助治療中實施。在一些實施例中，方法在新輔助治療中實施，亦即方法可在主要/確定療法之前進行。在一些實施例中，方法用於治療先前已治療之個體。本文所提供之任何治療方法可用於治療先前未治療之個體。在一些實施例中，方法用作第一線療法。在一些實施例中，方法用作第二線療法。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，組合物包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子，其中該等奈米粒子中之太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。在一些實施例中，組合物中之奈米粒子的平均粒徑不大於約200 nm(諸如小於約200 nm)。在一些實施例中，組合物包含Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。在一些實施例中，組合物為Nab-太平洋紫杉醇(Abraxane®)。在一些實施例中，奈

米粒子組合物及鉑基藥劑對治療NSCLC具有協同效應。

鉑基藥劑共價結合於DNA且使各股交聯，抑制DNA合成，及/或抑制轉錄物。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑、順鉑或奧賽力鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為順鉑。

在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如50 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且鉑基藥劑的有效量為約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，每週投與有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約75 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=4.5。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=3。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約40 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每週投與約AUC=2。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑。在

一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑。

在一些實施例中，依序投與、並行投與或同時投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。

在一些實施例中，在無任何類固醇預先給藥及/或無G-CSF預防下投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物。

舉例而言，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫

杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇

經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)之有效量為每週投與100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)；及(b)有效量之卡鉑，其中*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)之有效量為每週投與100 mg/m²且卡鉑之有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)且每三週投與一次卡鉑。在一些實施例中，靜脈內投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)及卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。

亦提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及

b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與 100 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為 $\text{AUC}=6$ 。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與 100 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為 $\text{AUC}=6$ 。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約 200 nm ；及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。

在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與 100 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為 $\text{AUC}=6$ 。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約 200 nm ；及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與 100 mg/m^2 且鉑基藥劑的有效量為 $\text{AUC}=6$ 。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®)及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®)之有效量為每週投與 100 mg/m^2 且鉑基

藥劑的有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。

在一些實施例中，提供治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)及b)有效量之卡鉑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)之有效量為每週投與100 mg/m²且卡鉑之有效量為AUC=6。在一些實施例中，每週投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)且每三週投與一次卡鉑。在一些實施例中，靜脈內投與*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®)及卡鉑。在一些實施例中，NSCLC為晚期NSCLC。在一些實施例中，該方法用作第一線療法。

在任何方法之一些實施例中，治療NSCLC之方法進一步包含輻射。在一些實施例中，方法進一步包含胸部輻射。舉例而言，治療個體(例如人類)之NSCLC的方法可包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(諸如包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-太平洋紫杉醇(Abraxane®))；b)有效量之鉑基藥劑(諸如卡鉑)；及c)輻射(例如胸部輻射)。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)，鉑基藥劑的有效量為約AUC=2至AUC=6(例如AUC=2)，且胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術進行約25至約40(例如約33)個分次。在一些實施例

中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每週投與鉑基藥劑。在一些實施例中，治療時間為七週且胸部輻射為並行。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，包含以下之治療個體(例如人類)之NSCLC的方法進一步包含鞏固療法：向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(諸如包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abbraxane*®)；b)有效量之鉑基藥劑(諸如卡鉑)；及c)輻射(例如胸部輻射)。在一些實施例中，鞏固療法包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(諸如包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abbraxane*®))及b)有效量之鉑基藥劑(諸如卡鉑)。在鞏固療法之一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如50 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且鉑基藥劑的有效量在約AUC=2與約AUC=6之間(例如AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與一次鉑基藥劑。在一些實施例中，鞏固療法包含兩個週期。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

本文進一步提供治療個體(例如人類)之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(諸如包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®))；及b)有效量之輻射(例如胸部輻射)。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)且胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術進行約25至約40(例如約33)個分次。在一些實施例中，治療時間為七週且胸部輻射為並行。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV 1>800 ml。

本文進一步提供治療個體(例如人類)之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物(諸如包含太平洋紫杉醇經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-太平洋紫杉醇(*Abraxane*®))；及b)有效量之輻射(例如胸部輻射)。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)且胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術進行約25至約40(例如約33)個分次。在一些實施例中，治療時間為七週且胸部輻射為並行。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及

白蛋白之奈米粒子的組合物。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為不宜動手術的IIIA期及/或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml。

本文所述之方法適用於NSCLC治療之各種態樣。在任何方法之一些實施例中，該方法包含抑制個體之NSCLC細胞增殖(諸如NSCLC腫瘤生長)的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，抑制至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)細胞增殖。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含抑制個體之NSCLC腫瘤轉移的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，抑制至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)轉移。在一些實施例中，提供抑制轉移至淋巴結之方法。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含減小個體之NSCLC腫瘤尺寸的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，腫瘤尺寸減小至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含延長個體之無進展存活時間的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。在一些實施

例中，該方法使出現疾病進展之時間延長至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12週中之任一者。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含延長患NSCLC個體之存活時間的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，該方法使個體之存活時間延長至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24個月中之任一者。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含減輕患NSCLC個體之一或多種症狀的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑。

在任何方法之一些實施例中，該方法包含減少患NSCLC個體之AE及SAE的方法，其包含向該個體投與a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，其中該減少係基於與由向個體投與a)Taxol®及b)鉑基藥劑所產生之AE及SAE進行比較。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，治療方法引起客觀反應(諸如部分反應或完全反應)。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，治療方法使得生活品質得到改善。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，可治療已診斷患有或懷疑患有NSCLC之個體(例如人類)。在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，個體為至少約35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85歲中之任一者。在一些實施例中，個體為男性。在一些實施例中，個體為女性。在一些實施例中，個體患有本文所述之任

何類型之NSCLC。在一些實施例中，個體在顯現處具有單一病變。在一些實施例中，個體在顯現處具有多個病變。在一些實施例中，個體對用其他藥劑(諸如紫杉烷之非奈米粒子調配物，例如Taxol®或Taxotere®)治療NSCLC具有抗性。在一些實施例中，個體最初對用其他藥劑(諸如紫杉烷之非奈米粒子調配物，例如Taxol®或Taxotere®)治療NSCLC有反應，但在治療後疾病出現進展。

在任何方法之一些實施例中，該方法進一步包括投與有效量之抗血管生成劑(例如血管生成抑制劑)。在一些實施例中，該抗血管生成劑為貝伐單抗、舒尼替尼(sunitinib)或甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate)。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量在約5 mg/kg與約15 mg/kg之間。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量為約5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg中之任一者。

在一些實施例中，與一般用於個別療法之量相比，使用較低量之各醫藥活性化合物作為組合療法之一部分。在一些實施例中，與單獨使用任何個別化合物相比，使用組合療法達成相同或較大治療益處。在一些實施例中，與一般用於個別療法之量相比，使用較小量(例如較低劑量或頻率較低之給藥時程)之醫藥活性化合物達成相同或較大治療益處。舉例而言，使用少量醫藥活性化合物可使得一或多種與該化合物相關之副作用的數目、嚴重程度、出現率降低及/或持續時間縮短。

本文所述之方法可用於任一或多種以下目的：減輕NSCLC之一或多種症狀、延緩NSCLC之進展、縮小NSCLC患者之腫瘤尺寸、抑

制NSCLC腫瘤生長、延長總體存活時間、延長無進展存活時間、防止或延緩NSCLC腫瘤轉移、減少(諸如根除)先前存在之NSCLC腫瘤轉移、降低先前存在之NSCLC腫瘤轉移之發生率或負擔、或防止NSCLC復發。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，個體為展現一或多種與NSCLC相關之症狀的人類。在一些實施例中，個體在遺傳上或在其他方面易(例如具有風險因素)發展NSCLC。此等風險因素包括(但不限於)年齡、性別、種族、飲食、先前疾病病史、前驅疾病之存在、遺傳學(例如遺傳性)考慮因素及環境暴露(例如抽香菸、菸斗或雪茄菸、暴露於二手菸、氡、砷、石棉、鉻酸鹽、氯甲基醚、鎳、多環芳族烴、氫子系、其他藥劑或空氣污染)。在一些實施例中，處於患NSCLC風險中之個體包括例如具有已經歷NSCLC之親屬的個體及藉由分析遺傳學或生物化學標記而確定風險之個體。

亦提供治療個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中治療係基於NSCLC具有一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

本文進一步提供治療個體之NSCLC的方法，其限制條件為已發現該NSCLC具有一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、10、11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(a)鱗狀細胞癌、(b)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c) SPARC之差異含量、(d)低氧標記之差異含量、(e)腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60之差異含量、(g)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j)差異Kras突變、(k)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l)差異白蛋白攝取，該治療包含向該個體投與i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

本文亦提供治療NSCLC之方法，其包含：(a)選擇患有NSCLC之個體，其中該NSCLC具有一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1 (CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

本文亦提供評估NSCLC個體是否會對治療有反應之方法，其包含評估該NSCLC之一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、

11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(a)鱗狀細胞癌、(b)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c) SPARC之差異含量、(d)低氧標記之差異含量、(e)腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60之差異含量、(g)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j)差異Kras突變、(k)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l)差異白蛋白攝取，其中該NSCLC之一或多種特徵指示該個體會對該治療有反應，且該治療包含i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

另外，本文提供鑑別可能對治療有反應之NSCLC個體的方法，該治療包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，該方法包含：(A)評估NSCLC之一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(B)鑑別具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵的該個體：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋

白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

本文亦提供銷售用於NSCLC個別子群之組合療法的方法，該組合療法包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，該等方法包含告知目標受眾關於該組合療法用於治療個別子群之用途，該個別子群之特徵在於該子群之個體具有NSCLC之一或多種(諸如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種中之任一者)選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

在任何方法之一些實施例中，NSCLC之一或多種特徵包括NSCLC之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12種特徵。在一些實施例中，一或多種特徵包括例如至少兩種或兩種以上特徵、至少三種或三種以上特徵、至少四種或四種以上特徵或至少五種或五種以上特徵。舉例而言，在一些實施例中，NSCLC之特徵為CAV-1之差異含量及鱗狀細胞癌。在一些實施例中，NSCLC之特徵為CAV-1之差異含量、鱗狀細胞癌及SPARC之差異含量。在一些實施例中，NSCLC之特徵為CAV-1之差異含量、鱗狀細胞癌、SPARC之差異含量及低氧標

記之差異含量。在一些實施例中，NSCLC之特徵為(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1 (CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

腫瘤酸性之差異程度的證據可為例如碳酸酐酶-9(CA-9)之差異含量及/或LDH(例如LDH-5)之差異含量。

低氧標記之差異含量的證據可為例如HIF-1 α 之差異含量、HIF-2 α 之差異含量及/或分化胚胎軟骨細胞表現基因1 (DEC-1)之差異含量。

在一些實施例中，NSCLC之一或多種特徵包含SPARC之差異含量。SPARC(富含半胱胺酸之酸性分泌蛋白質)為在若干種侵襲性癌症中上調之基質細胞蛋白質。參見Porter等人, *J. Histochem. Cytochem.* 1995;43:791。人類SPARC基因編碼303個胺基酸之SPARC蛋白質，而成熟SPARC為285個胺基酸之醣蛋白。裂解信號序列後，產生32 kD分泌形式，其由於糖基化而在SDA-PAGE上遷移至43 kD。在一些實施例中，在腫瘤組織、相鄰於該腫瘤之正常組織、遠離該腫瘤之正常組織或周邊血液淋巴細胞中測定差異含量。在一些實施例中，藥物攝取能力係基於腫瘤基質上SPARC之量。

在任何方法之一些實施例中，在腫瘤組織、相鄰於該腫瘤之正常組織、遠離該腫瘤之正常組織或周邊血液淋巴細胞中測定差異含量。

在應用於基因時，「差異含量」或「差異」可指核酸序列、甲基化狀態或甲基化程度，或由該基因轉錄之核酸或由該基因編碼之蛋白質產物的產生之變化。在一些實施例中，與正常或對照細胞、指定患者群體之表現量或與內部對照組相比，差異表現之基因可過表現(高表現)或表現不足(低表現)。在一些實施例中，差異為在對照樣品中所偵測到之表現量的約1.5倍、2.0倍、2.5倍、3.0倍、5.0倍、10倍、50倍或100倍中之任一者。在一些實施例中，差異為在對照樣品中所偵測到之表現量的約1/1.5、1/2.0、1/2.5、1/3.0、1/5.0、1/10、1/50或1/100中之任一者。在一些實施例中，細胞或組織中之核苷酸序列當在對照細胞中靜止時表現，或當在對照細胞中表現時不表現。

在一些實施例中，藉由量測指定患者群體之所關注基因的表現量，測定群體之該基因的中值表現量，及比較單個患者之同一基因的表現量與指定患者群體之中值表現量來測定表現量。舉例而言，若單個患者之所關注基因的表現量經測定高於患者群體之中值表現量，則確定該患者具有所關注基因之高表現。或者，若單個患者之所關注基因的表現量經測定低於患者群體之中值表現量，則確定該患者具有所關注基因之低表現。在一些實施例中，單個患者患有NSCLC且患者群體不具有癌症(亦即正常)。在一些實施例中，單個患者具有一種組織學類型之NSCLC(例如鱗狀細胞癌)且患者群體具有第二組織學類型之NSCLC(例如腺癌)。在一些實施例中，單個患者及患者群體具有相同組織學類型之NSCLC(例如鱗狀細胞癌)。

為實施此方法，樣品為含有腫瘤組織、相鄰於該腫瘤之正常組織、遠離該腫瘤之正常組織或周邊血液淋巴細胞之患者樣品。用於上

述方法中之樣品核酸可自個體之任何細胞類型或組織獲得。舉例而言，個體之體液(例如血液)可藉由已知技術(例如靜脈穿刺)來獲得。或者，可對乾樣品(例如毛髮或皮膚)進行測試。

在一些實施例中，方法包含分離待測試之含有遺傳物質的樣品。在一些實施例中，方法包含當場測定差異含量。因此，本申請案之方法並不限於需要在分析之前分離遺傳物質。

此等鑑別表現量之方法不受用於鑑別所關注基因之表現量的技術限制。可量測所關注基因之核酸(例如RNA或DNA)或蛋白質含量。量測基因表現及/或測定序列以便偵測多形現象的方法為所屬領域所熟知且包括(但不限於)免疫檢定、核酸酶保護檢定、北方墨點法(northern blots)、原位雜交、ELISA、反轉錄酶聚合酶鏈反應(RT-PCR)、即時聚合酶鏈反應、表現序列標籤(EST)定序、cDNA微陣列雜交或基因晶片分析、消滅選殖(subtractive cloning)、基因表現系列分析(Serial Analysis of Gene Expression, SAGE)、大規模平行信號定序(Massively Parallel Signature Sequencing, MPSS)及邊合成邊定序(Sequencing-By-Synthesis, SBS)。診斷程序亦可在自活組織檢查或切除術獲得患者組織的組織切片(固定及/或冷凍)後直接當場進行。

聚核苷酸之擴增包括諸如PCR、連接擴增(或連接酶鏈反應，LCR)及擴增方法之方法。此等方法為此項技術中所已知且廣泛實施。一般而言，PCR程序描述一種基因擴增方法，其包含(i)引子與DNA樣品(或文庫)中之特定基因的序列特異性雜交；(ii)隨後使用DNA聚合酶擴增，涉及多輪黏接、延伸及變性；及(iii)篩選PCR產物中具有正確尺寸之條帶。所用引子為具有足夠長度及適當序列以提供

聚合起始之寡核苷酸，亦即各引子特別設計成與待擴增之基因組基因座的各股互補。

用於進行PCR之試劑及硬體可購得。適用於由特定基因區域擴增序列之引子較佳與目標區域或其側接區域中之序列互補及特異性雜交。藉由擴增所產生之核酸序列可直接定序。或者，可先選殖所擴增之序列，隨後進行序列分析。酶促擴增之基因組區段之定向選殖及序列分析的方法為此項技術中所已知。

在本文任何方法之一些實施例中，該等方法引起腫瘤尺寸或疾病或疾病進展跡象之可量測減小、完全反應、部分反應、穩定疾病、無進展存活時間增加或延長、或總體存活時間增加或延長。在上述任何方法之一些實施例中，患者可能有反應，證據為腫瘤尺寸或疾病或疾病進展跡象之可量測減小、完全反應、部分反應、穩定疾病、無進展存活時間增加或延長、總體存活時間增加或延長。在一些實施例中，抑制至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)細胞增殖。在一些實施例中，抑制至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)轉移。在一些實施例中，提供抑制轉移至淋巴結之方法。在一些實施例中，腫瘤尺寸減小至少約10%(包括例如至少約20%、30%、40%、60%、70%、80%、90%或100%中之任一者)。在一些實施例中，方法使無進展存活時間延長至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12週中之任一者。在一些實施例中，方法使個體之無進展存活時間延長至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24個月中之任一者。在一些實施例中，方法使個體之存

活時間延長至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18或24個月中之任一者。

在本文任何方法之一些實施例中，方法使得生活品質得到改善。

本文方法適用於多種組織學類型之NSCLC。NSCLC可為鱗狀細胞癌(亦即表皮樣癌)、大細胞癌、腺癌、腺鱗癌、具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤、類癌瘤或唾液腺癌。在一些實施例中，NSCLC為鱗狀細胞癌。在一些實施例中，該鱗狀細胞癌為乳頭狀、透明細胞、小細胞或基底樣癌。在一些實施例中，NSCLC為腺癌。在一些實施例中，該腺癌為腺泡、乳頭狀、細支氣管肺泡癌(例如非黏液性、黏液性、黏液性與非黏液性混合型或不定細胞類型)、具有黏蛋白之實體腺癌、混合亞型腺癌、充分分化胎兒型腺癌、黏液性(膠樣)腺癌、黏液性囊腺癌、印環狀腺癌或透明細胞腺癌。在一些實施例中，大細胞癌為大細胞神經內分泌癌、複合型大細胞神經內分泌癌、基底樣癌、淋巴上皮癌樣癌、透明細胞癌或大細胞癌伴橫紋肌表型。在一些實施例中，具有多形態、肉瘤樣或肉瘤成分之癌瘤為梭形及/或巨細胞癌、梭形細胞癌、巨細胞癌、癌肉瘤或肺母細胞瘤。在一些實施例中，唾液腺類型之癌瘤為黏液表皮樣癌或腺樣囊性癌。

本文任何方法之NSCLC可為潛伏腫瘤、0期腫瘤、I期腫瘤(IA期(T1、N0、M0)或IB期(T2、N0、M0))、II期腫瘤(IIA期(T1、N1、M0)及IIB期(T2、N1、M0))、IIIA期腫瘤(T1、N2、M0、T2、N2、M0、T3、N1、M0或T3、N2、M0)、IIIB期腫瘤(任何T、N3、M0或T4、任何N、M0)或IV期腫瘤(任何T、任何N、M1)。在本文所述之任何方法

的一些實施例中，NSCLC為早期NSCLC、非轉移性NSCLC、原發性NSCLC、晚期NSCLC、局部晚期NSCLC、轉移性NSCLC、緩解期NSCLC或復發性NSCLC。在一些實施例中，NSCLC為局部可切除、局部不可切除或不可切除。

本文所提供之方法可在輔助治療中實施。在一些實施例中，方法在新輔助治療中實施，亦即方法可在主要/確定療法之前進行。在一些實施例中，方法用於治療先前已治療之個體。本文所提供之任何治療方法可用於治療先前未治療之個體。在一些實施例中，方法用作第一線療法。在一些實施例中，方法用作第二線療法。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，組合物包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子，其中該等奈米粒子中之太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。在一些實施例中，組合物中之奈米粒子的平均粒徑不大於約200 nm(諸如小於約200 nm)。在一些實施例中，組合物包含*Nab*-太平洋紫杉醇(**Abraxane®**)。在一些實施例中，組合物為*Nab*-太平洋紫杉醇(**Abraxane®**)。在一些實施例中，奈米粒子組合物及鉑基藥劑對治療NSCLC具有協同效應。

鉑基藥劑共價結合於DNA且使各股交聯，抑制DNA合成，及/或抑制轉錄物。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑、順鉑或奧賽力鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。在一些實施例中，鉑基藥劑為順鉑。

在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為約40 mg/m²至約125 mg/m²或約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如40 mg/m²、50 mg/m²、60 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)

且鉑基藥劑的有效量為約AUC=2至約AUC=6(例如AUC=2、AUC=3、AUC=4.5或AUC=6)。在一些實施例中，每週投與有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每三週投與有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，每週投與有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物且每週投與有效量之鉑基藥劑。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約40 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每週投與約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約100 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=6。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約75 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=4.5。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約50 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每三週投與一次約AUC=3。在一些實施例中，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每週投與約40 mg/m²且鉑基藥劑的有效量為每週投與約AUC=2。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑。

在任何方法之一些實施例中，在無任何類固醇預先給藥及/或無

G-CSF預防下投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物。

在任何方法之一些實施例中，方法進一步包括投與有效量之抗血管生成劑(例如血管生成抑制劑)。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗、舒尼替尼或甲苯磺酸索拉非尼。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量在約5 mg/kg與約15 mg/kg之間。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量為約5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg中之任一者。

前列腺癌

本發明提供治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松(prednisone))。本發明提供治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合

物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體(例如人類)之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之*Nab*-多西他賽，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)。

亦提供治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)，其中治療係基於前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)，其中治療係基於前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)，其中治療係基於前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包

含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)，其中治療係前列腺癌基於具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與a)有效量之*Nab*-多西他賽及b)有效量之類固醇(例如潑尼松)，其中治療係基於前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取。

本文亦提供治療前列腺癌之方法，其包含：(a)選擇患有前列腺癌之個體，其中該前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之類固醇。在一些實施例中，提供一種治療前列腺癌之方法，其包含：(a)選擇患有前列腺癌之個體，其中該前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物及ii)有效量之類固醇。在一些實施例中，提供一種治療前列腺癌之方法，其包含：(a)選擇患有前列腺癌之個體，其中該前列腺癌具有一或多種選自由以下

組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1 (CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及ii)有效量之類固醇。在一些實施例中，提供一種治療前列腺癌之方法，其包含：(a)選擇患有前列腺癌之個體，其中該前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之包含含有多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子的組合物，其中該奈米粒子組合物中之奈米粒子的平均尺寸不大於約200 nm；及ii)有效量之類固醇。在一些實施例中，提供一種治療前列腺癌之方法，其包含：(a)選擇患有前列腺癌之個體，其中該前列腺癌具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)腺癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv) gp60之差異含量、及(v)差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之個體投與i)有效量之*Nab*-多西他賽及ii)有效量之類固醇。

在任何方法之一些實施例中，前列腺癌之一或多種特徵包括前列腺癌之1、2、3、4或5種特徵。在一些實施例中，一或多種特徵包括例如至少兩種或兩種以上特徵、至少三種或三種以上特徵或至少四種或四種以上特徵。舉例而言，在一些實施例中，前列腺癌之特徵為CAV-1之差異含量。舉例而言，在一些實施例中，前列腺癌之特徵為CAV-1及gp60之差異含量。在一些實施例中，前列腺癌之特徵為小窩

蛋白-1(CAV1)之差異含量、SPARC之差異含量、gp60之差異含量、及差異白蛋白攝取。

在任何方法之一些實施例中，前列腺癌為腺癌。在一些實施例中，前列腺癌為肉瘤、神經內分泌腫瘤、小細胞癌、導管癌或淋巴瘤。提供治療根據朱厄特分期系統(Jewett staging system)處於A、B、C或D四期中之任一者的前列腺癌之方法。在一些實施例中，前列腺癌為A期前列腺癌(在直腸檢查期間不能感覺到癌症。)。在一些實施例中，前列腺癌為B期前列腺癌(腫瘤涉及前列腺中之較多組織，其可在直腸檢查期間感覺到，或其可利用由於高PSA含量而進行之活組織檢查發現。)。在一些實施例中，前列腺癌為C期前列腺癌(癌症已擴散至前列腺外部到達附近組織。)。在一些實施例中，前列腺癌為D期前列腺癌。

在任何方法之一些實施例中，前列腺癌可為雄激素非依賴性前列腺癌(AIPC)。在一些實施例中，前列腺癌可為雄激素依賴性前列腺癌。在一些實施例中，前列腺癌可難以用激素療法治療。在一些實施例中，前列腺癌可實質上難以用激素療法治療。在一些實施例中，個體可為具有與前列腺癌相關之基因、遺傳突變或多形現象(例如RNASEL/ HPC1、ELAC2/HPC2、SR-A/MSR1、CHEK2、BRCA2、PON1、OGG1、MIC-1、TLR4及/或PTEN)或具有與前列腺癌相關之基因之一或多個額外複本的人類。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，前列腺癌為早期前列腺癌、非轉移性前列腺癌、原發性前列腺癌、晚期前列腺癌、局部晚期前列腺癌、轉移性前列腺癌、緩解期前列腺癌或復發性前列腺癌。

在一些實施例中，前列腺癌為局部可切除、局部不可切除或不可切除。

本文所提供之方法可在輔助治療中實施。在一些實施例中，方法在新輔助治療中實施，亦即方法可在主要/確定療法之前進行。在一些實施例中，方法用於治療先前已治療之個體。本文所提供之任何治療方法可用於治療先前未治療之個體。在一些實施例中，方法用作第一線療法。在一些實施例中，方法用作第二線療法。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，組合物包含含有多西他賽及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子，其中該等奈米粒子中之多西他賽經白蛋白包覆。在一些實施例中，組合物中之奈米粒子的平均粒徑不大於約200 nm (諸如小於約200 nm)。在一些實施例中，組合物包含*Nab*-多西他賽。在一些實施例中，組合物為*Nab*-多西他賽。在一些實施例中，多西他賽奈米粒子組合物及類固醇對治療前列腺癌具有協同效應。在一些實施例中，類固醇為潑尼松。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為約30 mg/m²至約200 mg/m²(例如60 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)且類固醇之有效量為約2.5 mg至約20 mg(例如2.5 mg、5 mg或10 mg)。在本文所述之任何方法的一些實施例中，每三週投與一次有效量之包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物且每天投與兩次有效量之類固醇。在一些實施例中，包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物之有效量為每三週投與一次約30 mg/m²至約200 mg/m²且類固醇之有效量為每天投與兩次約2.5 mg至約20 mg。在一些實施例中，包含含有多西他賽及白蛋白

之奈米粒子的組合物之有效量為每三週投與一次約75 mg/m²且類固醇之有效量為每天投與兩次約5 mg。在一些實施例中，靜脈內投與多西他賽奈米粒子組合物。在一些實施例中，經口投與類固醇。在一些實施例中，依序投與、並行投與或同時投與包含含有多西他賽及白蛋白之奈米粒子的組合物及類固醇。

因此，舉例而言，在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與：a)約30 mg/m²至約200 mg/m²(例如60 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)包含多西他賽及白蛋白之奈米粒子(諸如包含多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-多西他賽)及b)約2.5 mg至約20 mg(例如2.5 mg、5 mg或10 mg)類固醇(諸如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與：a)約30 mg/m²至約200 mg/m²(例如60 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)每三週一次包含多西他賽及白蛋白之奈米粒子(諸如包含多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-多西他賽)；及b)每天兩次約2.5 mg至約20 mg(例如2.5 mg、5 mg或10 mg)類固醇(諸如潑尼松)。在一些實施例中，提供一種治療個體之前列腺癌的方法，其包含向該個體投與：a)靜脈內每三週一次約30 mg/m²至約200 mg/m²(例如60 mg/m²、75 mg/m²或100 mg/m²)包含多西他賽及白蛋白之奈米粒子(諸如包含多西他賽經白蛋白包覆之奈米粒子，例如*Nab*-多西他賽)；及b)經口每天兩次約2.5 mg至約20 mg(例如2.5 mg、5 mg或10 mg)類固醇(諸如潑尼松)。

在本文所述之任何方法的一些實施例中，可治療已診斷患有或懷疑患有前列腺癌之個體(例如人類)。在一些實施例中，個體為人

類。在一些實施例中，個體為至少約35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85歲中之任一者。在一些實施例中，個體為男性。在一些實施例中，個體具有本文所述之任何類型之前列腺癌。在一些實施例中，個體在顯現處具有單一病變。在一些實施例中，個體在顯現處具有多個病變。在一些實施例中，個體對用其他藥劑(諸如紫杉烷之非奈米粒子調配物，例如Taxol®或Taxotere®)治療前列腺癌具有抗性。在一些實施例中，個體初始對用其他藥劑(諸如紫杉烷之非奈米粒子調配物，例如Taxol®或Taxotere®)治療前列腺癌有反應，但在治療後疾病出現進展。

在一些實施例中，與一般用於個別療法之量相比，使用較低量之各醫藥活性化合物作為組合療法之一部分。在一些實施例中，與單獨使用任何個別化合物相比，使用組合療法達成相同或較大治療益處。在一些實施例中，與一般用於個別療法之量相比，使用較小量(例如較低劑量或頻率較低之給藥時程)之醫藥活性化合物達成相同或較大治療益處。舉例而言，使用少量醫藥活性化合物可使得一或多種與該化合物相關之副作用的數目、嚴重程度、出現率降低或持續時間縮短。

本文所述之方法可用於任一或多種以下目的：減輕前列腺癌之一或多種症狀、延緩前列腺癌之進展、縮小前列腺癌患者之腫瘤尺寸、抑制前列腺癌腫瘤生長、延長總體存活時間、延長無進展存活時間、防止或延緩前列腺癌腫瘤轉移、減少(諸如根除)先前存在之前列腺癌腫瘤轉移、降低先前存在之前列腺癌腫瘤轉移之發生率或負擔、或防止前列腺癌復發。

投與奈米粒子組合物之給藥及方法

儘管本章節著重於使用包含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物治療NSCLC之方法，但應瞭解該描述亦適用於治療本文所述之其他癌症，例如使用包含多西他賽之奈米粒子治療前列腺癌。

投與個體(諸如人類)之太平洋紫杉醇奈米粒子組合物的劑量隨特定組合物、投藥方式及所治療NSCLC之類型而變化。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量有效引起客觀反應(諸如部分反應或完全反應)。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以引起個體之完全反應。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以引起個體之部分反應。在一些實施例中，與單獨太平洋紫杉醇奈米粒子組合物、單獨Taxol®、單獨鉑基藥劑(例如卡鉑)及/或Taxol®與鉑基藥劑(例如卡鉑)之組合相比，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以引起個體之較高客觀反應(諸如完全反應或部分反應)。可例如基於RECIST等級判定個體對本文所述方法之治療的反應。

在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以增加個體之無進展存活時間。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以延長個體之總體存活時間。在一些實施例中，與單獨太平洋紫杉醇奈米粒子組合物、單獨Taxol®、單獨鉑基藥劑(例如卡鉑)及/或Taxol®與鉑基藥劑(例如卡鉑)之組合相比，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以增加個體之無進展存活時

間。

在一些實施例中，與開始治療時同一個體之相應腫瘤尺寸、NSCLC細胞數目或腫瘤生長速率相比或與未接受治療之其他個體的相應活性相比，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量為足以使腫瘤尺寸減小、癌細胞數目減少或腫瘤生長速率降低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者之量。在一些實施例中，與單獨太平洋紫杉醇奈米粒子組合物、單獨Taxol®、單獨鉑基藥劑(例如卡鉑)及/或Taxol®與鉑基藥劑(例如卡鉑)之組合相比，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及鉑基藥劑(例如卡鉑)之量足以使開始治療時之腫瘤尺寸減小、癌細胞數目減少或腫瘤生長速率降低大於至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或100%中之任一者。可使用標準方法來量測此作用之量值。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的量低於誘發毒理學作用(亦即超過臨床上可接受程度之毒性的作用)之量或為當向個體投與奈米粒子組合物時潛在副作用可得到控制或可耐受之量。

在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之量及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)之量接近根據相同給藥方案組合物之最大耐受劑量(MTD)。在一些實施例中，組合物之量大於MTD之約80%、90%、95%或98%中之任一者。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的量包括在任何以下範圍內：約0.1 mg至約500 mg、約0.1 mg至約2.5 mg、約

0.5至約5 mg、約5至約10 mg、約10至約15 mg、約15至約20 mg、約20至約25 mg、約20至約50 mg、約25至約50 mg、約50至約75 mg、約50至約100 mg、約75至約100 mg、約100至約125 mg、約125至約150 mg、約150至約175 mg、約175至約200 mg、約200至約225 mg、約225至約250 mg、約250至約300 mg、約300至約350 mg、約350至約400 mg、約400至約450 mg或約450至約500 mg。在一些實施例中，有效量之奈米粒子組合物(例如單位劑型)中太平洋紫杉醇之量在約5 mg至約500 mg之範圍內，諸如約30 mg至約300 mg或約50 mg至約200 mg。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的濃度為稀的(約0.1 mg/ml)或濃的(約100 mg/ml)，包括例如約0.1 mg/ml至約50 mg/ml、約0.1 mg/ml至約20 mg/ml、約1 mg/ml至約10 mg/ml、約2 mg/ml至約8 mg/ml、約4 mg/ml至約6 mg/ml或約5 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，太平洋紫杉醇之濃度為至少約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或50 mg/ml中之任一者。

奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的例示性有效量包括(但不限於)至少約25 mg/m²、30 mg/m²、50 mg/m²、60 mg/m²、75 mg/m²、80 mg/m²、90 mg/m²、100 mg/m²、120 mg/m²、125 mg/m²、150 mg/m²、160 mg/m²、175 mg/m²、180 mg/m²、200 mg/m²、210 mg/m²、220 mg/m²、250 mg/m²、260 mg/m²、300 mg/m²、350 mg/m²、400 mg/m²、500 mg/m²、540 mg/m²、750 mg/m²、1000 mg/m²或1080 mg/m²太平洋紫杉醇中之任一者。在各種實施例中，組

合物包括少於約350 mg/m²、300 mg/m²、250 mg/m²、200 mg/m²、150 mg/m²、120 mg/m²、100 mg/m²、90 mg/m²、50 mg/m²或30 mg/m²太平洋紫杉醇中之任一者。在一些實施例中，每次投與之太平洋紫杉醇的量少於約25 mg/m²、22 mg/m²、20 mg/m²、18 mg/m²、15 mg/m²、14 mg/m²、13 mg/m²、12 mg/m²、11 mg/m²、10 mg/m²、9 mg/m²、8 mg/m²、7 mg/m²、6 mg/m²、5 mg/m²、4 mg/m²、3 mg/m²、2 mg/m²或1 mg/m²中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的有效量包括在任何以下範圍內：約1 mg/m²至約5 mg/m²、約5 mg/m²至約10 mg/m²、約10 mg/m²至約25 mg/m²、約25 mg/m²至約50 mg/m²、約50 mg/m²至約75 mg/m²、約75 mg/m²至約100 mg/m²、約100 mg/m²至約125 mg/m²、約125 mg/m²至約150 mg/m²、約150 mg/m²至約175 mg/m²、約175 mg/m²至約200 mg/m²、約200 mg/m²至約225 mg/m²、約225 mg/m²至約250 mg/m²、約250 mg/m²至約300 mg/m²、約300 mg/m²至約350 mg/m²或約350 mg/m²至約400 mg/m²。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的有效量為約5 mg/m²至約300 mg/m²，諸如約20 mg/m²至約60 mg/m²、約100 mg/m²至約150 mg/m²、約120 mg/m²、約130 mg/m²或約140 mg/m²。

在任何上述態樣之一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的有效量包括至少約1 mg/kg、2.5 mg/kg、3.5 mg/kg、5 mg/kg、6.5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg或60 mg/kg中之任一者。在各種實施例中，奈米粒子組合物中

之太平洋紫杉醇的有效量包括小於約350 mg/kg、300 mg/kg、250 mg/kg、200 mg/kg、150 mg/kg、100 mg/kg、50 mg/kg、25 mg/kg、20 mg/kg、10 mg/kg、7.5 mg/kg、6.5 mg/kg、5 mg/kg、3.5 mg/kg、2.5 mg/kg或1 mg/kg太平洋紫杉醇中之任一者。

投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之例示性給藥頻率包括(但不限於)每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週不間斷、每四週投與三週、每三週一次、每兩週一次或每三週投與兩週。在一些實施例中，約每2週一次、每3週一次、每4週一次、每6週一次或每8週一次投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物每週投與至少約1次、2次、3次、4次、5次、6次或7次(亦即每天)中之任一者。在一些實施例中，每週投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔小於約6個月、3個月、1個月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中之任一者。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔超過約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月或12個月中之任一者。在一些實施例中，給藥時程中不存在間斷。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔不超過約一週。

在一些實施例中，給藥頻率為每兩天一次，持續一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次及十一次。在一些實施例中，給藥頻率為每兩天一次，持續五次。在一些實施例中，經至少十天之時期投與含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物，其中每次投藥之間的時間間隔不超過約兩天，且其中每次投藥時太平洋紫杉醇

之劑量為約 0.25 mg/m^2 至約 250 mg/m^2 、約 0.25 mg/m^2 至約 150 mg/m^2 、約 0.25 mg/m^2 至約 75 mg/m^2 ，諸如約 0.25 mg/m^2 至約 25 mg/m^2 、約 20 mg/m^2 至約 60 mg/m^2 或約 25 mg/m^2 至約 50 mg/m^2 。

太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之投與可延續較長時期，諸如約一個月至約七年。在一些實施例中，經至少約2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、18、24、30、36、48、60、72或84個月中之任一者投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量當按3週時程給與時可在 $5\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ 之範圍內，或當按每週時程給與時可在 $5\text{-}250 \text{ mg/m}^2$ 之範圍內(諸如 $40\text{-}100 \text{ mg/m}^2$ 、 $50\text{-}125 \text{ mg/m}^2$ ，例如 $50\text{-}100 \text{ mg/m}^2$)。舉例而言，太平洋紫杉醇之量為按每週時程(例如每週無間斷)約 50 mg/m^2 至約 125 mg/m^2 (例如約 100 mg/m^2)。

投與含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物的其他例示性給藥時程包括(但不限於)每週不間斷 100 mg/m^2 ；每週不間斷 75 mg/m^2 ；每週不間斷 50 mg/m^2 ；每4週投與3週每週 100 mg/m^2 ；每4週投與3週每週 75 mg/m^2 ；或每4週投與3週每週 50 mg/m^2 。組合物之給藥頻率可在治療過程中基於投藥醫師之判斷進行調整。

在任何上述態樣之一些實施例中，所投與奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的累積劑量包括至少約 1000 mg/m^2 、 1100 mg/m^2 、 1200 mg/m^2 、 1300 mg/m^2 、 1400 mg/m^2 、 1450 mg/m^2 、 1500 mg/m^2 、 1600 mg/m^2 或 1700 mg/m^2 中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的累積劑量為約 1000 mg/m^2 至 1700 mg/m^2 、 1100 mg/m^2 至 1600 mg/m^2 、 1200 mg/m^2 至 1600 mg/m^2 、 1300 mg/m^2 至 1600

mg/m²或1400 mg/m²至1500 mg/m²中之任一者。

在一些實施例中，治療個體持續至少約一、兩、三、四、五、六、七、八、九或十個治療週期中之任一者。

本文所述之太平洋紫杉醇奈米粒子組合物允許經短於約24小時之輸注時間向個體輸注太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。舉例而言，在一些實施例中，經少於約24小時、12小時、8小時、5小時、3小時、2小時、1小時、30分鐘、20分鐘或10分鐘中之任一者的輸注期投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。在一些實施例中，經約30分鐘之輸注期投與組合物。

在一些實施例中，鉑基藥劑(例如卡鉑)的量為約AUC=1至AUC=10、AUC=2至AUC=8或AUC=3至AUC=6中之任一者。在一些實施例中，鉑基藥劑(例如卡鉑)的量為約AUC=2、AUC=2.5、AUC=3、AUC=3.5、AUC=4、AUC=4.5、AUC=5、AUC=5.5、AUC=6、AUC=6.5或AUC=7中之任一者。投與鉑基藥劑(例如卡鉑)之例示性給藥頻率包括(但不限於)每天、每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天、每週不間斷、每四週投與三週、每三週一次、每兩週一次或每三週投與兩週。在一些實施例中，約每2週一次、每3週一次、每4週一次、每6週一次或每8週一次投與鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔小於約6個月、3個月、1個月、20天、15天、14天、13天、12天、11天、10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天中之任一者。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔大於約1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月或12個月中之任一者。在一些實施例中，給藥時程中不存

在間斷。在一些實施例中，每次投藥之間的時間間隔不超過約一週。

在一些實施例中，鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量當按3週時程給與時可為約AUC=2至約AUC=6(諸如約AUC=2、AUC=3、AUC=4.5或AUC=6中之任一者)，當按每4週投與3週時程給與時可為AUC=2至約AUC=6(諸如約AUC=2、AUC=3、AUC=4.5或AUC=6中之任一者)。舉例而言，按每週時程，例如每週無間斷，太平洋紫杉醇之量為約50 mg/m²至約125 mg/m²(例如約100 mg/m²)。在一些實施例中，鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量可為按每週時程約AUC=2至約AUC=6(諸如約AUC=2、AUC=3、AUC=4.5或AUC=6中之任一者)。

奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)可使用相同投藥途徑或不同投藥途徑投與。太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)可經由各種途徑投與個體(諸如人類)，例如靜脈內、動脈內、腹膜內、肺內、經口、吸入、囊泡內、肌肉內、氣管內、皮下、眼內、鞘內、經黏膜及經皮。在一些實施例中，可使用太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑之持續連續釋放調配物。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，門靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，動脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，腹膜內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，藉由吸入投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。

在一些實施例中，同時投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。當同時投與藥物時，含太平洋紫杉醇之奈米粒子及鉑基藥劑含於同一組合物(例如包含奈米粒子與鉑基藥劑兩者的組合物)或各別組合物中(例如奈米粒子含於一種組合物中且鉑基藥劑(例如卡鉑)含於另一種組合物中)。

在一些實施例中，依序投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。可首先投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物或鉑基藥劑(例如卡鉑)。太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)含於各別組合物中，其可含於同一或不同包裝中。

在一些實施例中，並行投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)，亦即奈米粒子組合物之投藥期與鉑基藥劑(例如卡鉑)之投藥期彼此重疊。在一些實施例中，在投與鉑基藥劑之前，投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物至少一個週期(例如至少2、3或4個週期中之任一者)。在一些實施例中，投與鉑基藥劑(例如卡鉑)至少一、兩、三或四週中之任一者。在一些實施例中，大約同時(例如在1、2、3、4、5、6或7天中之任一者內)開始投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，大約同時(例如在1、2、3、4、5、6或7天中之任一者內)結束投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，在結束投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物後，繼續投與鉑基藥劑(例如卡鉑)(例如持續約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月中之任一者)。在一些實施例中，在開始投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物後(例如在約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月中之任一者後)開始投

與鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，大約同時開始及結束投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，大約同時開始投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)且在結束投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物後繼續投與鉑基藥劑(例如卡鉑)(例如持續約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月中之任一者)。在一些實施例中，大約同時停止投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)且在開始投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物後(例如在約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個月中之任一者後)開始投與鉑基藥劑(例如卡鉑)。

在一些實施例中，不並行投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。舉例而言，在一些實施例中，在投與鉑基藥劑(例如卡鉑)之前結束投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。在一些實施例中，在投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之前結束投與鉑基藥劑(例如卡鉑)。此兩次非並行投藥之間的時期可在約兩週至八週之範圍內，諸如約四週。

鉑基藥劑(例如卡鉑)的給藥頻率可與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物相同或不同。含有太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)的給藥頻率可在治療過程中基於投藥醫師之判斷進行調整。當分開投與時，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)可以不同給藥頻率或時間間隔投與。舉例而言，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物可每週投與，而鉑基藥劑(例如卡鉑)可以較高或較低頻率投與。在一些實施例中，可使用含有藥物之奈米粒子及/或鉑基藥劑的持續連續釋放調配物。用於達成持續釋放之各種調配物及裝置為此項

技術中所已知。亦可使用本文所述之投藥配置的組合。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量為約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量為每週約50 mg/m²至約125 mg/m²且鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為每三週一次約AUC=2至約AUC=6。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量為每週約100 mg/m²且鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為每三週一次約AUC=6。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量為每週約75 mg/m²且鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為每三週一次約AUC=4.5。在一些實施例中，奈米粒子組合物中之太平洋紫杉醇的劑量為每週約50 mg/m²且鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為每三週一次約AUC=3。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，鉑基藥劑為卡鉑。

太平洋紫杉醇及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)所需之劑量可(但不一定)低於當單獨投與各藥劑時通常所需之劑量。因此，在一些實施例中，投與次治療量之含藥物之奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑。「次治療量」或「次治療含量」係指小於治療量，亦即小於當單獨投與含藥物之奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)時通常所用之量的量。就以指定投藥方式所投與之量及/或經指定時期投與之量而言，可反映降低(頻率降低)。

在一些實施例中，投與足夠的鉑基藥劑(例如卡鉑)以使得實現相

同程度的治療所需之含藥物之奈米粒子組合物的正常劑量降低至少約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中之任一者。在一些實施例中，投與足夠的含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物以使得實現相同程度的治療所需之鉑基藥劑(例如卡鉑)的正常劑量降低至少約5%、10%、20%、30%、50%、60%、70%、80%、90%或更多中之任一者。

在一些實施例中，與單獨投與時各自的相應正常劑量相比，含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物與鉑基藥劑的劑量皆降低。在一些實施例中，以次治療(亦即降低)量投與含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物與鉑基藥劑。在一些實施例中，奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑的劑量實質上小於確定之最大中毒劑量(MTD)。舉例而言，奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑的劑量小於MTD之約50%、40%、30%、20%或10%。

在任何方法之一些實施例中，方法進一步包括投與有效量之抗血管生成劑。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗、舒尼替尼或甲苯磺酸索拉非尼。在一些實施例中，抗血管生成劑為貝伐單抗。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量在約5 mg/kg與約15 mg/kg之間。在一些實施例中，貝伐單抗之有效量為約5 mg/kg、7.5 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg中之任一者。

可使用本文所述之投藥配置的組合。本文所述之組合療法方法可單獨進行或聯合另一療法進行，諸如化學療法、輻射療法、手術、激素療法、基因療法、免疫療法、化學免疫療法、基於肝動脈之療法、冷凍療法、超音波療法、局部切除療法、射頻切除療法、光動力

療法及其類似療法。另外，具有較大發展NSCLC風險之人員可接受治療以抑制或及/或延緩疾病發展。

在一些實施例中，與輻射療法(例如胸部輻射)並行投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，與輻射療法(例如胸部輻射)並行投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物。本文中所涵蓋之輻射包括例如 γ 射線、X射線(外束(external beam))及放射性同位素定向傳遞至腫瘤細胞。亦涵蓋其他形式之DNA損傷因素，諸如亦涵蓋微波及UV照射。輻射可以單次劑量給與或在分次劑量時程中以一系列小劑量給與。本文中所涵蓋之輻射量在約1 Gy至約100 Gy之範圍內，包括例如約5 Gy至約80 Gy、約10 Gy至約50 Gy或約10 Gy。總劑量可以分次療法施用。舉例而言，療法可包含2 Gy之分次個別劑量。放射性同位素之劑量範圍廣泛變化，且視同位素之半衰期及所發射輻射之強度及類型而定。在一些實施例中，輻射可藉由3D順形或強度調節技術以25-40(例如約33)個分次進行。在一些實施例中，太平洋紫杉醇奈米粒子組合物之劑量為每週20 mg/m²至約60 mg/m²(例如40 mg/m²)，鉑基藥劑(例如卡鉑)的劑量為每週約AUC=2至AUC=6(例如AUC=2)，且胸部輻射之劑量為藉由3D順形或強度調節技術並行進行約25至約40(例如約33)個分次。

當輻射包含使用放射性同位素時，同位素可與將放射性核苷酸帶至目標組織之靶向劑(諸如治療性抗體)結合。適合放射性同位素包括(但不限於)砷²¹¹、¹⁴碳、⁵¹鉻、³⁶氯、⁵⁷鐵、⁵⁸鈷、銅⁶⁷、¹⁵²Eu、鎂⁶⁷、³氫、碘¹²³、碘¹³¹、銥¹¹¹、⁵⁹鐵、³²磷、銻¹⁸⁶、⁷⁵硒、³⁵硫、鎢^{99m}及/或釷⁹⁰。

奈米粒子組合物

本文所述之奈米粒子組合物包含含有太平洋紫杉醇(或多西他賽)及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)(在各種實施例中基本上由其組成)之奈米粒子。弱水溶性藥物(諸如太平洋紫杉醇)之奈米粒子已揭示於例如美國專利第5,916,596號、第6,506,405號、第6,749,868號、第6,537,579號及第7,820,788號以及美國專利公開案第2006/0263434號及第2007/0082838號；PCT專利申請案WO 08/137148中，其中每一者均已全文引用的方式併入本文中。儘管以下描述著重於包含太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物，但該描述亦適用於包含多西他賽之奈米粒子組合物。

在一些實施例中，組合物包含平均直徑不大於約1000奈米(nm)之奈米粒子，諸如不大於約900、800、700、600、500、400、300、200及100 nm中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑不大於約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑不大於約150 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑不大於約100 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約20 nm至約400 nm。在一些實施例中，奈米粒子之平均直徑為約40 nm至約200 nm。在一些實施例中，奈米粒子可無菌過濾。

在一些實施例中，本文所述之組合物中的奈米粒子之平均直徑不大於約200 nm，包括例如不大於約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60 nm中之任一者。在一些實施例中，組合物中之奈米粒子的至少約50%(例如至少約60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者)之直徑不大於約200 nm，

包括例如不大於約190、180、170、160、150、140、130、120、110、100、90、80、70或60 nm中之任一者。在一些實施例中，組合物中之奈米粒子的至少約50%(例如60%、70%、80%、90%、95%或99%中之至少任一者)處於約20 nm至約400 nm之範圍內，包括例如約20 nm至約200 nm、約40 nm至約200 nm、約30 nm至約180 nm，及約40 nm至約150 nm、約50 nm至約120 nm及約60 nm至約100 nm中之任一者。

在一些實施例中，白蛋白具有可形成二硫鍵之巯基。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中之白蛋白的至少約5%(包括例如至少約10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%中之任一者)經交聯(例如經由一或多個二硫鍵交聯)。

在一些實施例中，奈米粒子包含太平洋紫杉醇經白蛋白(例如人類血清白蛋白)包覆。在一些實施例中，組合物包含呈奈米粒子與非奈米粒子形式之太平洋紫杉醇，其中組合物中之太平洋紫杉醇的至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者呈奈米粒子形式。在一些實施例中，奈米粒子中之太平洋紫杉醇以重量計構成大於奈米粒子之約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者。在一些實施例中，奈米粒子具有非聚合基質。在一些實施例中，奈米粒子包含實質上不含聚合物質(諸如聚合基質)之太平洋紫杉醇核心。

在一些實施例中，組合物在組合物之奈米粒子與非奈米粒子部分中包含白蛋白，其中組合物中之白蛋白的至少約50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%中之任一者在組合物之非奈米粒子部分

中。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中白蛋白(諸如人類血清白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比為約18:1或更小，諸如約15:1或更小，例如約10:1或更小。在一些實施例中，組合物中白蛋白(諸如人類血清白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比處於約1:1至約18:1、約2:1至約15:1、約3:1至約13:1、約4:1至約12:1或約5:1至約10:1中之任一者的範圍內。在一些實施例中，組合物之奈米粒子部分中白蛋白與太平洋紫杉醇之重量比為約1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:11、1:12、1:13、1:14、1:15或更小中之任一者。在一些實施例中，組合物中白蛋白(諸如人類血清白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比為以下任一者：約1:1至約18:1、約1:1至約15:1、約1:1至約12:1、約1:1至約10:1、約1:1至約9:1、約1:1至約8:1、約1:1至約7:1、約1:1至約6:1、約1:1至約5:1、約1:1至約4:1、約1:1至約3:1、約1:1至約2:1或約1:1至約1:1。

在一些實施例中，奈米粒子組合物包含一或多種上述特徵。

本文所述之奈米粒子可存在於無水調配物(諸如凍乾組合物)中或懸浮於生物相容性介質中。適合生物相容性介質包括(但不限於)水、緩衝水性介質、生理食鹽水、緩衝生理食鹽水、視情況緩衝之胺基酸溶液、視情況緩衝之蛋白質溶液、視情況緩衝之糖溶液、視情況緩衝之維生素溶液、視情況緩衝之合成聚合物溶液、含有脂質之乳液及其類似物。

在一些實施例中，醫藥學上可接受之載劑包含人類血清白蛋白。人類血清白蛋白(HSA)為 M_r 65K之高度可溶性球狀蛋白質且由

585個胺基酸組成。HSA為血漿中之最豐富蛋白質且佔人類血漿之膠體滲透壓的70-80%。HSA之胺基酸序列含有總共17個二硫橋、1個游離硫醇(Cys 34)及單個色胺酸(Trp 214)。已指示靜脈內使用HSA溶液來預防及治療低血容量性休克(hypovolumic shock)(參見例如Tullis, *JAMA*, 237, 355-360, 460-463, (1977))及Houser等人, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 150, 811-816 (1980)), 且聯合交換輸血術治療新生兒高膽紅素血症(參見例如Finlayson, *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 6, 85-120, (1980))。涵蓋其他白蛋白, 諸如牛血清白蛋白。使用該等非人類白蛋白可為適當的, 例如在此等組合物用於非人類哺乳動物中之情形中, 諸如獸醫(包括馴養寵物及農業情形)。

人類血清白蛋白(HSA)具有多個疏水性結合位點(總共8個用於脂肪酸, 其為HSA之內源性配位體)且結合一組不同紫杉烷, 尤其中性及帶負電疏水性化合物(Goodman等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 第9版, McGraw-Hill New York (1996))。已提出在HSA之子域IIA及IIIA中存在兩個高親和力結合位點, 其為在表面附近具有充當極性配位體特徵之連接點的帶電離胺酸及精胺酸殘基之非常細長的疏水性袋(參見例如Fehske等人, *Biochem. Pharmacol.*, 30, 687-92 (198a), Vorum, *Dan. Med. Bull.*, 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, *Dan. Med. Bull.*, 1441, 131-40 (1990), Curry等人, *Nat. Struct. Biol.*, 5, 827-35 (1998), Sugio等人, *Protein. Eng.*, 12, 439-46 (1999), He等人, *Nature*, 358, 209-15 (199b), 及Carter等人, *Adv. Protein. Chem.*, 45, 153-203 (1994))。已顯示太平洋紫杉醇結合HSA(參見例如Paal等人, *Eur. J. Biochem.*, 268(7), 2187-91 (200a))。

組合物中之白蛋白(諸如人類血清白蛋白)一般用作太平洋紫杉醇之載體，亦即與不包含白蛋白之組合物相比，組合物中之白蛋白使得太平洋紫杉醇更容易懸浮於水性介質中或幫助維持懸浮液。此可避免使用毒性溶劑(或界面活性劑)來溶解太平洋紫杉醇，並藉此可減少向個體(諸如人類)投與太平洋紫杉醇之一或多種副作用。因此，在一些實施例中，本文所述之組合物實質上不含(諸如不含)界面活性劑，諸如Cremophor(包括Cremophor EL[®](BASF))。在一些實施例中，奈米粒子組合物實質上不含(諸如不含)界面活性劑。若當向個體投與奈米粒子組合物時，組合物中Cremophor或界面活性劑的量不足以在個體中引起一或多種副作用，則組合物「實質上不含Cremophor」或「實質上不含界面活性劑」。在一些實施例中，奈米粒子組合物含有少於約20%、15%、10%、7.5%、5%、2.5%或1%中之任一者的有機溶劑或界面活性劑。

本文所述之組合物中白蛋白的量將視組合物中之其他組分而變化。在一些實施例中，組合物包含之白蛋白的量足以在水性懸浮液中穩定太平洋紫杉醇，例如呈穩定膠態懸浮液形式(諸如奈米粒子之穩定懸浮液)。在一些實施例中，白蛋白之量使得太平洋紫杉醇在水性介質中之沈降速率降低。對於含有粒子之組合物而言，白蛋白之量亦視太平洋紫杉醇之奈米粒子的尺寸及密度而定。

若太平洋紫杉醇保持長時期(諸如至少約0.1、0.2、0.25、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、24、36、48、60或72小時中之任一者)懸浮於水性介質中(諸如無可見沈澱或沈降)，則其在水性懸浮液中「穩定」。懸浮液一般(但不一定)適合於投與個體(諸如人

類)。懸浮液之穩定性一般(但不一定)在儲存溫度(諸如室溫(諸如20-25°C)或冷藏條件(諸如4°C))下評估。舉例而言，若在製備懸浮液後約15分鐘，懸浮液未顯示肉眼可見或在1000倍光學顯微鏡下檢視時可見之絮凝或粒子聚結，則其在儲存溫度下穩定。穩定性亦可在加速測試條件下評估，諸如在高於約40°C之溫度下。

在一些實施例中，白蛋白之存在量足以在水性懸浮液中以某一濃度穩定太平洋紫杉醇。舉例而言，組合物中之太平洋紫杉醇的濃度為約0.1 mg/ml至約100 mg/ml，包括例如約0.1 mg/ml至約50 mg/ml、約0.1 mg/ml至約20 mg/ml、約1 mg/ml至約10 mg/ml、約2 mg/ml至約8 mg/ml、約4 mg/ml至約6 mg/ml、約5 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，太平洋紫杉醇之濃度為至少約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及50 mg/ml中之任一者。在一些實施例中，白蛋白存在之量使得避免使用界面活性劑(諸如Cremophor)，以使得組合物不含或實質上不含界面活性劑(諸如Cremophor)。

在一些實施例中，液體形式之組合物包含約0.1%至約50%(w/v)(例如約0.5%(w/v)、約5%(w/v)、約10%(w/v)、約15%(w/v)、約20%(w/v)、約30%(w/v)、約40%(w/v)或約50%(w/v))白蛋白。在一些實施例中，液體形式之組合物包含約0.5%至約5%(w/v)白蛋白。

在一些實施例中，奈米粒子組合物中白蛋白(例如白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比使得足夠量之太平洋紫杉醇結合於細胞或由細胞轉

運。雖然白蛋白與太平洋紫杉醇之重量比將必須針對不同白蛋白及太平洋紫杉醇組合進行最佳化，但白蛋白(例如白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比(w/w)一般為約0.01:1至約100:1、約0.02:1至約50:1、約0.05:1至約20:1、約0.1:1至約20:1、約1:1至約18:1、約2:1至約15:1、約3:1至約12:1、約4:1至約10:1、約5:1至約9:1或約9:1。在一些實施例中，白蛋白與太平洋紫杉醇之重量比為約18:1或更小、15:1或更小、14:1或更小、13:1或更小、12:1或更小、11:1或更小、10:1或更小、9:1或更小、8:1或更小、7:1或更小、6:1或更小、5:1或更小、4:1或更小及3:1或更小中之任一者。在一些實施例中，組合物中白蛋白(諸如人類血清白蛋白)與太平洋紫杉醇之重量比為以下任一者：約1:1至約18:1、約1:1至約15:1、約1:1至約12:1、約1:1至約10:1、約1:1至約9:1、約1:1至約8:1、約1:1至約7:1、約1:1至約6:1、約1:1至約5:1、約1:1至約4:1、約1:1至約3:1、約1:1至約2:1或約1:1至約1:1。

在一些實施例中，白蛋白允許組合物投與個體(諸如人類)而無顯著副作用。在一些實施例中，白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之量使得有效減少向人類投與太平洋紫杉醇之一或多種副作用。術語「減少投與太平洋紫杉醇之一或多種副作用」係指減少、減輕、消除或避免由太平洋紫杉醇引起之一或多種不當作用，以及由用於傳遞太平洋紫杉醇之傳遞媒劑(諸如使得太平洋紫杉醇適合於注射之溶劑)引起之副作用。在一些實施例中，一或多種副作用為不良副作用(AE)。在一些實施例中，一或多種副作用為嚴重不良副作用(SAE)。該等副作用包括例如骨髓抑制、神經毒性、過敏症、炎症、靜脈刺激、靜脈炎、疼痛、皮膚刺激、周邊神經病變、中性白血球減少性發熱、過敏性反

應、靜脈血栓形成、外滲及其組合。然而，此等副作用僅為例示性的且可減少與太平洋紫杉醇相關之其他副作用或副作用之組合。

在一些實施例中，奈米粒子組合物包含Abraxane[®](Nab-太平洋紫杉醇)。在一些實施例中，奈米粒子組合物為Abraxane[®](Nab-太平洋紫杉醇)。Abraxane[®]為由人類白蛋白USP穩定之太平洋紫杉醇之調配物，其可分散於可直接注射之生理溶液中。當分散於適合水性介質(諸如0.9%氯化鈉注射液或5%右旋糖注射液)中時，Abraxane[®]形成穩定的太平洋紫杉醇膠態懸浮液。膠態懸浮液中之奈米粒子的平均粒徑為約130奈米。因為HSA在水中可自由溶解，所以Abraxane[®]可以在稀(0.1 mg/ml太平洋紫杉醇)至濃(20 mg/ml太平洋紫杉醇)之範圍內的各種濃度(包括例如約2 mg/ml至約8 mg/ml、約5 mg/ml)復原。

製備奈米粒子組合物之方法為此項技術中所已知。舉例而言，含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子可在高剪切力條件下(例如音波處理、高壓均質化或其類似方法)製備。此等方法揭示於例如美國專利第5,916,596號、第6,506,405號、第6,749,868號、第6,537,579號及第7,820,788號以及美國專利公開案第2007/0082838號、第2006/0263434號及PCT申請案WO 08/137148中。

簡言之，將太平洋紫杉醇溶解於有機溶劑中，且可將該溶液添加至白蛋白溶液中。使混合物經受高壓均質化。可接著藉由蒸發移除有機溶劑。可進一步凍乾所得分散液。適合有機溶劑包括例如酮、酯、醚、氯化溶劑及此項技術中已知之其他溶劑。舉例而言，有機溶劑可為二氯甲烷或氯仿/乙醇(例如比率為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或9:1)。

奈米粒子組合物中之其他組分

本文所述之奈米粒子可存在於包括其他藥劑、賦形劑或穩定劑之組合物中。舉例而言，為藉由增加奈米粒子之負性 ζ 電位來增強穩定性，可添加某些帶負電組分。該等帶負電組分包括(但不限於)由甘胺膽酸、膽酸、鵝去氧膽酸、牛磺膽酸、甘胺鵝去氧膽酸、牛磺鵝去氧膽酸、石膽酸、熊去氧膽酸、去氫膽酸及其他酸組成之膽汁酸的膽汁鹽；磷脂，包括基於以下磷脂醯膽鹼之磷脂的卵磷脂(蛋黃)：棕櫚醯基油醯基磷脂醯膽鹼、棕櫚醯基亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯基亞油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯基油醯基磷脂醯膽鹼、硬脂醯基花生醯基磷脂醯膽鹼及二棕櫚醯基磷脂醯膽鹼。其他磷脂包括L- α -二肉豆蔻醯基磷脂醯膽鹼(DMPC)、二油醯基磷脂醯膽鹼(DOPC)、二硬脂醯基磷脂醯膽鹼(DSPC)、氫化大豆磷脂醯膽鹼(HSPC)及其他相關化合物。帶負電界面活性劑或乳化劑亦適合作為添加劑，例如膽固醇基硫酸鈉及其類似物。

在一些實施例中，組合物適合於投與人類。在一些實施例中，組合物適合於投與哺乳動物，諸如在獸醫情形中投與馴養寵物及農用牲畜。存在奈米粒子組合物之多種適合調配物(參見例如美國專利第5,916,596號及第6,096,331號)。以下調配物及方法僅為例示性的且決無限制性。適合於經口投藥之調配物可由以下組成：(a)液體溶液，諸如有效量之化合物溶解於稀釋劑中，該等稀釋劑諸如水、生理食鹽水或橙汁；(b)膠囊、藥囊或錠劑，各含有預定量之活性成分，呈固體或顆粒形式；(c)於適當液體中之懸浮液；及(d)適合乳液。錠劑形式可包括以下一或多者：乳糖、甘露糖醇、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、

微晶纖維素、阿拉伯膠、明膠、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸及其他賦形劑、著色劑、稀釋劑、緩衝劑、潤濕劑、防腐劑、調味劑及藥理學上相容之賦形劑。口含錠形式可包含於調味劑中之活性成分，該調味劑通常為蔗糖及阿拉伯膠或黃耆膠，以及片劑包含於惰性基劑中之活性成分，該基劑諸如明膠及甘油、或蔗糖及阿拉伯膠，乳液、凝膠及其類似物除活性成分外亦含有諸如此項技術中所已知之賦形劑。

適合載劑、賦形劑及稀釋劑的實例包括(但不限於)乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯樹膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、水、生理食鹽水溶液、糖漿、甲基纖維素、羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯、滑石、硬脂酸鎂及礦物油。調配物可另外包括潤滑劑、濕潤劑、乳化劑及懸浮劑、防腐劑、甜味劑或調味劑。

適合於非經腸投藥之調配物包括水性及非水性、等張無菌注射溶液，其可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使得調配物與預定接受者之血液相容之溶質；及水性及非水性無菌懸浮液，其可包括懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。調配物可於單位劑量或多次劑量密封容器(諸如安瓿及小瓶)中提供，且可儲存於凍乾條件下，其僅需要在即將使用之前添加無菌液體賦形劑(例如注射用水)。臨時注射溶液及懸浮液可由先前所述種類之無菌散劑、顆粒及錠劑製備。可注射調配物較佳。

在一些實施例中，將組合物調配至具有約4.5至約9.0之pH值範圍，包括例如約5.0至約8.0、約6.5至約7.5及約6.5至約7.0中之任一者

的pH值範圍。在一些實施例中，將組合物之pH值調配至不小於約6，包括例如不小於約6.5、7或8中之任一者(諸如約8)。亦可藉由添加適合張力調節劑(諸如甘油)使組合物與血液等張。

套組、藥物及組合物

本發明亦提供用於本文所述之任何方法中的套組、藥物、組合物及單位劑型。

本發明之套組包括一或多個包含含有太平洋紫杉醇之奈米粒子組合物(或單位劑型及/或製品)及/或鉑基藥劑的容器，且在一些實施例中，進一步包含關於根據本文所述之任何方法使用的說明書。該套組可進一步包含選擇適合於治療之個體的描述。本發明之套組中所供應的說明書通常為標籤或包裝插頁(例如包括於套組中之紙片)上之書面說明書，但亦可接受機器可讀取之說明書(例如載於磁儲存碟或光儲存碟上之說明書)。

舉例而言，在一些實施例中，套組包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子的組合物；b)有效量之鉑基藥劑；及c)關於投與奈米粒子組合物及鉑基藥劑以供治療NSCLC之說明書。奈米粒子及鉑基藥劑可存在於各別容器或單個容器中。舉例而言，套組可包含一種不同組合物或兩種或兩種以上組合物，其中一種組合物包含奈米粒子且一種組合物包含鉑基藥劑。

本發明之套組在適合包裝中。適合包裝包括(但不限於)小瓶、瓶子、罐子、可撓性包裝(例如Mylar或塑膠袋)及其類似物。套組可視情況提供其他組分(諸如緩衝劑)及說明性資訊。因此，本發明亦提供製品，其包括小瓶(諸如密封小瓶)、瓶子、罐子、可撓性包裝及其類

似物。

與使用太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)有關的說明書一般包括關於用於預定治療之劑量、給藥時程及投藥途徑的資訊。在一些實施例中，說明書指示應投與約 50 mg/m^2 至約 125 mg/m^2 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及約 $\text{AUC}=2$ 至約 $\text{AUC}=6$ 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示預定治療應每週投與約 50 mg/m^2 至約 125 mg/m^2 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及每三週投與一次約 $\text{AUC}=2$ 至約 $\text{AUC}=6$ 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示預定治療應每週投與約 100 mg/m^2 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及每三週投與一次約 $\text{AUC}=6$ 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示預定治療應每週投與約 75 mg/m^2 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及每三週投與一次約 $\text{AUC}=4.5$ 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示預定治療應每週投與約 50 mg/m^2 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及每三週投與一次約 $\text{AUC}=3$ 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示每週投與 20 mg/m^2 至約 60 mg/m^2 (例如 40 mg/m^2) 之劑量的太平洋紫杉醇奈米粒子組合物，每週投與約 $\text{AUC}=2$ 至 $\text{AUC}=6$ (例如 $\text{AUC}=2$) 之劑量的鉑基藥劑(例如卡鉑)，及藉由3D順形或強度調節技術同時進行約25至約40(例如約33)個分次之劑量的胸部輻射。在一些實施例中，說明書指示靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及/或鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示靜脈內投與太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑(例如卡鉑)。在一些實施例中，說明書指示鉑基藥劑為卡鉑。

在一些實施例中，套組提供表示(亦即指示)太平洋紫杉醇奈米粒子組合物及鉑基藥劑指定用於治療具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵之個體的標籤：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

容器可為單位劑量、散裝包裝(例如多次劑量包裝)或次單位劑量。舉例而言，可提供含有足夠劑量之如本文所揭示之太平洋紫杉醇以提供長時間對個體之有效治療的套組，諸如1週、8天、9天、10天、11天、12天、13天、2週、3週、4週、6週、8週、3個月、4個月、5個月、7個月、8個月、9個月或更久中之任一者。

套組亦可包括多次單位劑量之太平洋紫杉醇及醫藥組合物及使用說明書，且以藥劑學(例如醫院藥劑學及混配藥劑學)上足以儲存及使用之量包裝。

亦提供適用於本文所述之方法的藥物、組合物及單位劑型。在一些實施例中，提供一種用於聯合鉑基藥劑治療NSCLC之藥物(或組合物或單位劑型)，其包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子。在一些實施例中，提供一種用於治療NSCLC之藥物(或組合物或單位劑型)，其包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白(諸如人類血清白蛋白)之奈米粒子及鉑基藥劑。

例示性實施例

1.一種治療有需要之個體之非小細胞肺癌(NSCLC)的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中該NSCLC為鱗狀細胞癌。

2.一種治療個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)有效量之鉑基藥劑，其中治療係基於該NSCLC具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii)SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

3.一種治療個體之NSCLC的方法，其限制條件為已發現該NSCLC具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(a)鱗狀細胞癌、(b)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c)SPARC之差異含量、(d)低氧標記之差異含量、(e)腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60之差異含量、(g)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j)差異Kras突變、(k)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l)差異白蛋白攝取，該治療包含向該個體投與i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

4.一種治療NSCLC之方法，其包含：(a)選擇患有NSCLC之個

體，其中該 NSCLC 具有一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i) 鱗狀細胞癌、(ii) 小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC 之差異含量、(iv) 低氧標記之差異含量、(v) 腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60 之差異含量、(vii) 胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S 期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix) 單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x) 差異 Kras 突變、(xi) 腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii) 差異白蛋白攝取；及(b)向如此選擇之該個體投與 i) 有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及 ii) 有效量之鉑基藥劑。

5. 一種評估 NSCLC 個體是否會對治療有反應之方法，其包含評估 NSCLC 之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(a) 鱗狀細胞癌、(b) 小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(c) SPARC 之差異含量、(d) 低氧標記之差異含量、(e) 腫瘤酸性之差異程度、(f) gp60 之差異含量、(g) 胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(h) S 期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(i) 單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(j) 差異 Kras 突變、(k) 腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(l) 差異白蛋白攝取，其中該 NSCLC 之一或多種特徵指示該個體會對該治療有反應且該治療包含 i) 有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及 ii) 有效量之鉑基藥劑。

6. 一種鑑別可能會對治療有反應之 NSCLC 個體的方法，該治療包含 a) 包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及 b) 鉑基藥劑，該方法包含：(A) 評估 NSCLC 之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i) 鱗狀細胞癌、(ii) 小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii)

SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(B)鑑別具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵的該個體：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

7.一種銷售用於NSCLC個別子群之組合療法的方法，該組合療法包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，該方法包含告知目標受眾關於該組合療法用於治療該個別子群之用途，該個別子群之特徵在於該子群之個體具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)鱗狀細胞癌、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

8.如實施例2至7中任一者之方法，其中該等低氧差異含量為碳酸酐酶-9(CA-9)之差異含量或LDH(例如LDH-5)之差異含量。

9.如實施例2至7中任一者之方法，其中該等腫瘤酸性之差異程度為HIF-1 α 之差異含量、HIF-2 α 之差異含量或分化胚胎軟骨細胞表現基因1(DEC-1)之差異含量。

10.如實施例1至9中任一者之方法，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量在約50 mg/m²與約125 mg/m²之間。

11.如實施例10之方法，包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之該有效量為約50 mg/m²、約75 mg/m²或約100 mg/m²。

12.如實施例1至11中任一者之方法，其中每週投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物。

13.如實施例1至11中任一者之方法，其中該鉑基藥劑的該有效量在約AUC=2與約AUC=6之間。

14.如實施例13之方法，其中該鉑基藥劑的該有效量為AUC=3、AUC=4.5或AUC=6。

15.如實施例1至14中任一者之方法，其中每三週投與一次該鉑基藥劑。

16.一種治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與(a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；及(b)有效量之鉑基藥劑，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之該有效量為每週投與100 mg/m²且該鉑基藥

劑的該有效量為每三週投與一次AUC=6。

17.一種治療有需要之個體之NSCLC的方法，其包含向該個體投與a)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物；b)有效量之鉑基藥劑；及c)胸部輻射，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之該有效量為每週投與40 mg/m²或60 mg/m²，鉑基藥劑的該有效量為每週投與AUC=2，且該胸部輻射為藉由3D順形或強度調節技術並行進行33個分次。

18.如實施例1至17中任一者之方法，其中該等奈米粒子中之太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。

19.如實施例1至18中任一者之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。

20.如實施例19之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑小於約200 nm。

21.如實施例1至20中任一者之方法，其中該NSCLC為早期NSCLC、非轉移性NSCLC、原發性NSCLC、晚期NSCLC、局部晚期NSCLC、轉移性NSCLC、緩解期NSCLC、復發性NSCLC、在輔助治療中之NSCLC或在新輔助治療中之NSCLC。

22.如實施例1至21中任一者之方法，其中該NSCLC為潛伏NSCLC、0期NSCLC、I期NSCLC、II期NSCLC、IIIA期NSCLC、IIIB期NSCLC或IV期NSCLC。

23.如實施例22之方法，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC或IV期NSCLC。

24.如實施例1至23中任一者之方法，其中該方法為第一線療法。

25.如實施例1至24中任一者之方法，其中非經腸投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及鉑基藥劑。

26.如實施例25之方法，其中靜脈內投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及鉑基藥劑。

27.如實施例1至26中任一者之方法，其中在無任何類固醇預先給藥及/或無G-CSF預防下投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物。

28.如實施例1至27中任一者之方法，其中經30分鐘投與包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物。

29.如實施例1至28中任一者之方法，其中該鉑基藥劑為卡鉑。

30.如實施例1至29中任一者之方法，其中該個體為人類。

熟習此項技術者將認識到，若干實施例在本發明之範疇及精神內為可能的。現將參考以下非限制性實例更詳細地描述本發明。以下實例進一步說明本發明，但是當然不應視為以任何方式限制其範疇。

實例

實例1. 在晚期非小細胞肺癌(NSCLC)患者中作為第一線療法，*Nab*-太平洋紫杉醇及Carboplatin®與Taxol®及Carboplatin®之比較的隨機化第III期試驗

臨床研究比較在晚期NSCLC患者中作為第一線療法時*Nab*-太平洋紫杉醇加卡鉑(AUC=6)與Taxol®及卡鉑(AUC=6)之疾病反應(使用RECIST準則)的比較。臨床研究亦比較使用CTCAE之毒性級別的出現率；無進展存活時間(PFS)；患者存活時間；反應患者之反應持續時間；所評估之藥物動力學參數；及腫瘤組織及周邊血液中所評估之富

含半胱胺酸之酸性分泌蛋白質(SPARC)及其他分子生物標記，且確定其與功效結果之可能相關性。

治療設計

此為設計成評估在NSCLC患者中作為第一線療法時靜脈內投與之*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑組合療法的安全性/耐受性及抗腫瘤作用與Taxol/卡鉑組合療法之比較的受控、隨機化、多中心第III期研究。將患者隨機化至兩個治療組中之一組中。

對所有患者進行基線評估以確定研究適合性。此等評估在隨機化之28天以內完成。

在基線時進行以下臨床評估，包括：a)病史(包括關於任何先前療法及心臟異常之特定資訊)；b)在第一次投與研究藥物之72小時以內進行血清 β -hCG妊娠測試(僅用於育齡女性)以確定患者適合性；c)12導聯ECG；d)收集血液樣品以評估分子生物標記；e)胸部、肝臟及腹部之CT掃描及腫瘤成像所需之任何其他研究；f)在基線時對具有可能骨轉移之臨床症狀的任何患者進行核醫學骨掃描；g)頭部CT掃描或腦部MRI(若存在腦轉移症狀)；h)身高、體重及BSA之計算；i)身體檢查及ECOG(Zubrod)機能狀態量表；j)伴隨藥物治療評估(僅記錄在基線訪問前30天內服用之藥物)；k)周邊神經病變評估(醫師及患者評估)；l)生命徵象；m)CBC、差異及血小板計數；及n)臨床化學組(最低限度包括血清轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸酶、葡萄糖、BUN及肌酐)。在基線時且在整個研究中使用相同成像模式。按照RECIST準則中所提供之說明進行CT影像製備。

治療期評估-患者在隨機化之7天以內返回以開始第1週期研究藥

物給藥。不進行反應評估之訪問在計劃訪問日前後2天以內進行。每6週，在第6週內之任何時間進行反應評估。若在一個週期內由於毒性而錯過劑量，則不彌補該劑量且將其記錄為錯過劑量。

在給藥之前或在各週期之第1天進行以下評估，包括：a)身體檢查(在各週期之第1天或在各週期之第1天前的1週以內)及ECOG機能狀態量表；b)收集血液樣品以評估分子生物標記(第3、5、7等週期之第1天)；c)體重；d)伴隨藥物治療評估；e)周邊神經病變評估(在各週期之第1天或在各週期之第1天前的1週以內)；f)生命徵象；g)不良事件評估(各劑量)；h)CBC、差異及血小板計數；及i)臨床化學組(最低限度包括血清轉胺酶、膽紅素、鹼性磷酸酶、葡萄糖、BUN及肌酐)。

在各週期期間每週(第8及15天)進行以下評估，包括：a)伴隨藥物治療評估；b)不良事件評估；及c)CBC、差異及血小板計數。在治療的同時每6週進行胸部、肝臟及腹部之CT掃描及腫瘤成像所需之任何其他研究。

研究終點評估-當不論出於何種原因完成治療時，進行研究終點評估。進行實驗室及臨床評估以評估治療結束時之不良事件。在結束治療之前未發展進行性疾病之患者每6週進行腫瘤成像研究直至證明有腫瘤進展。

治療終點評估包括以下：a)身體檢查及ECOG機能狀態量表；b)胸部、肝臟及腹部之CT掃描及腫瘤成像所需之任何其他研究(僅當根據確定之研究成像時程需要時)；c)體重；d)伴隨藥物治療評估；e)周邊神經病變評估；f)生命徵象；g)不良事件評估；h)CBC、差異及血小板計數；及i)臨床化學組(最低限度包括血清轉胺酶、膽紅素、鹼性

磷酸酶、葡萄糖、BUN、肌酐)。

不良事件(AE)追蹤評估-收集在第一次給與研究藥物至最後研究藥物或EOS(無論何者在後)後30天之間發作的任何AE或嚴重不良事件(SAE)。如下進行AE追蹤：a)追蹤除神經病變外之非嚴重AE持續患者最後一劑研究藥物後30天；b)追蹤神經病變直至改善至1級，經過至少3個月而無改善或惡化，或患者在追蹤期間開始任何其他抗癌療法；及c)追蹤所有SAE(不考慮與研究藥物之關係)直至解決。

追蹤評估包括證明任何未解決AE之解決或持續所必需之研究且包括例如：a)身體檢查及ECOG機能狀態量表；b)胸部、肝臟及腹部之CT掃描及腫瘤成像所需之任何其他研究；c)體重；d)伴隨藥物治療評估；e)周邊神經病變評估；f)生命徵象；g)AE事件評估；及h)CBC、差異、血小板計數及臨床化學組。

對患者存活時間之研究後追蹤-在研究後每月用電話繼續評估患者狀況持續6個月，且在其後接著每3個月進行評估持續12個月(總共追蹤18個月)，以獲得研究後存活時間資料。

退出-若發生以下任一者，則患者自此項研究退出：a)進行性疾病；b)產生研究者認為不可接受之毒性；c)患者拒絕繼續治療；d)在第二次劑量降低後復發4級嗜中性白血球減少症，或3級或4級任何其他血液毒性，或任何3級或4級非骨髓抑制性AE，除非根據研究者之判斷，有證據表明繼續治療對患者之益處超過復發毒性之風險；d)開始其他抗癌療法；或e)依研究者之判斷，中斷研究對患者最有利。

研究方案之概述提供於表1中。
表1.時間及事件時程

評估	基線	第1、3、5等週期			第2、4、6等週期			每6週	EOS ^A	AE追蹤 ^B	研究後進展/存活時間
		第1天	第8天	第15天	第1天	第8天	第15天				
知情同意	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病史	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清β-hCG ^C	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電圖(ECG) ^D	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
同意使用診斷性腫瘤活組織檢查來進行SPARC分析	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
收集血液樣品以評估其他分子生物標記 ^E	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PK取樣(組A)	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-
胸部/肝臟/腹部之CT掃描 ^F 及腫瘤成像所需之任何其他研究	X	-	-	-	-	-	-	X ^G	X ^H	-	X
頭部CT掃描或腦部MRI ^I	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
骨掃描 ^J	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BSA計算及身高 ^K	X	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
體重	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
身體檢查 ^L ； ECOG狀態	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
伴隨藥物治療評估	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
周邊神經病變評估 ^M	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
生命徵象	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
不良事件評估	-	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
CBC、差異、血小板計數	X	X	X	X	X	X	X	-	X	X	-
臨床化學組	X	X	-	-	X	-	-	-	X	X	-
進展/存活時間追蹤 ^N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X

A EOS=研究終點。當患者完成研究時，進行所指示之測試。僅當根據確定之研究成像時程需要時，重複對腫瘤反應之研究。

B 在患者中斷研究藥物或EOS(無論何者在後)後30天內繼續報導AE/SAE。追蹤在此期間開始之任何AE/SAE。若在EOS訪問時不存在進行中的AE或SAE，則每週向患者打電話進行追蹤直至自治療之最後劑量起30天。

C 僅育齡女性需要妊娠測試。在第一次投與研究藥物之72小時內進行血清 β -hCG妊娠測試以評估患者適合性。

D 在基線時及在週期內如研究者判定為臨床上重要之任何其他階段進行ECG。

E 在第一次投與研究藥物前2週內(包括在投與研究化學療法前第1週期之第1天)獲得分子生物標記之樣品。在投與研究藥物前之奇數週期(第3、5、7等週期)之第1天收集所有後續樣品。

F 所有患者已用放射線攝影術證明根據RECIST準則有可量測之腫瘤：在基線、在治療的同時每6週(在第6週內之任何時間)及在EOS(僅當根據確定之研究成像時程需要時)時進行胸部、腹部及肝臟之CT掃描。在基線時所選追蹤腫瘤之評估方法應在整個研究持續時間內保持一致。

G 在治療的同時每6週獲得掃描以進行反應評估。

H 僅當根據確定之研究成像時程需要時，亦在EOS訪問時進行再分期(restaging)研究，除非另外存在明顯的臨床進展跡象。

I 若存在腦轉移症狀，則進行頭部CT掃描或腦部MRI。

J 在基線時對具有可能骨轉移之臨床症狀的任何患者進行核醫

學骨掃描。接著對骨掃描鑑別為可能轉移之所有區域(其為非決定性的)進行平片(plain film)X射線以驗證其確實為轉移。此等證實X射線研究僅在基線時進行，且無需後續骨掃描時重複。每12週且在初始證明或初始證實客觀反應時重複骨掃描。

K 在基線時計算BSA且若體重自基線之變化大於10%則重新計算。

L 在各週期之第1天或在各週期之第1天前的1週內。

M 在各週期之第1天或在各週期之第1天前的1週內。研究者根據方案將周邊神經病變之發生報導為AE或SAE。

N 研究後追蹤提供患者存活時間。每月進行電話追蹤持續6個月且在其後每3個月追蹤持續12個月(總共追蹤18個月)。對於自研究開始後尚未進展之患者，藉由重複腫瘤成像所需之研究每6週進行無進展存活時間追蹤。若用於證明非目標病變，則每12週進行骨掃描。

包括/排除準則

僅當符合所有以下標準時，患者方適合於入選此項研究：1)組織學或細胞學證實為IIIB期或IV期NSCLC；2)男性或非懷孕及非哺乳女性，且 ≥ 18 歲(若如由規律經期證明，女性患者為育齡者，則其必須證明在第一次投與研究藥物之72小時以內為陰性血清妊娠測試(β hCG)，且若有性活動，則患者必須同意使用研究者認為充分且適當之避孕措施)；3)無其他當前活動性惡性疾病；4)經放射線攝影術證明有可量測疾病(由存在至少一種經放射線攝影術證明有可量測病變定義)；5)患者必須未接受用於治療轉移性疾病之先前化學療法(允許提供細胞毒性化學療法之輔助化學療法在開始研究前12個月完成)；6)

預期存活時間>12週；7) ECOG機能狀態為0或1；8)患者在基線時具有以下血球計數：a) $ANC \geq 1.5 \times 10^9$ 個細胞/公升；b)血小板 $\geq 100 \times 10^9$ 個細胞/公升；及c) $Hgb \geq 9$ g/dL；及9)患者在基線時具有以下血液化學物質含量：a) AST(SGOT)、ALT (SGPT) ≤ 2.5 倍正常範圍上限(ULN)或 ≤ 5.0 倍ULN(若肝臟轉移)；b)總膽紅素 $\leq$ ULN；及c)肌酐 ≤ 1.5 mg/dL。

若任一以下準則適用，則患者不適合於入選此項研究：1)有活動性腦轉移之跡象，包括軟腦膜涉及(腦轉移之前期跡象僅當經治療且中斷治療時穩定至少1個月方允許)；2)疾病之唯一跡象不可量測；3)患者患有先前已存在2、3或4級(根據CTCAE)周邊神經病變；4)在最近4週內患者接受放射線療法，除了僅針對非目標病變以外(僅當自輻射完成後存在明顯病變進展時，方允許針對目標病變之前期輻射)；5)患者患有臨床上明顯之併發疾病；6)在先前4週內患者已接受用任何研究性藥物治療；7)患者對任一研究藥物具有過敏或過敏症病史；8)患者具有涉及任一主要器官系統之嚴重醫學風險因素以使得研究者認為患者接受實驗性研究藥物不安全；或9)患者參與涉及投與實驗性療法及/或治療性裝置之任何其他臨床方案或研究性試驗。

劑量及投藥

將NSCLC患者隨機化至2個治療組中之一組中。治療組A指定投與*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑且治療組B指定投與*Taxol*/卡鉑。每組有約525位意向治療(intent-to-treat, ITT)患者。

在此項研究中僅與卡鉑組合投與*Nab*-太平洋紫杉醇或*Taxol*®，亦即不與研究藥物一起投與其他額外化學治療劑。患者不可在參與此項研究的同時參與涉及出於治療目的投與實驗性療法及/或使用研究

性裝置之任何其他臨床方案或研究性試驗。

可投與支持治療，諸如止吐及止痛藥物及紅血球生成素。允許用雙膦酸鹽並行治療。根據本文所述之準則投與G-CSF。

患者可在無進行性疾病及不可接受之毒性存在下繼續治療，只要其治療醫師覺得如此對其最有利即可。一般而言，假設方案之耐受性適當，則鼓勵患者接受至少6個週期之治療以允許對治療方案進行適當評估。追蹤在發展進行性疾病之前停止治療之患者而不進一步治療直至證明存在進行性疾病或直至治療醫師覺得需要另外治療。

治療組A(*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑)

在治療期期間，隨機化至此組之患者在無任何類固醇預先給藥及無G-CSF預防(除非如本文所述經修改)下經約30分鐘靜脈內接受每週投與 100 mg/m^2 *Nab*-太平洋紫杉醇(各週期之第1、8及15天)，隨後在各週期之第1天接受AUC=6之卡鉑，每3週重複。在*Nab*-太平洋紫杉醇輸注後經30-60分鐘靜脈內輸注卡鉑。

允許自最初劑量兩次劑量降低之最大值：a)第1次劑量降低：*Nab*-太平洋紫杉醇降至 75 mg/m^2 且卡鉑降至AUC為4.5(降低25%)；及b)第2次劑量降低：*Nab*-太平洋紫杉醇降至 50 mg/m^2 且卡鉑降至AUC為3.0(降低50%)。

在研究開始時或在週期之第1天不投與*Nab*-太平洋紫杉醇給藥直至絕對嗜中性白血球計數恢復至 $\geq 1.5 \times 10^9$ 個細胞/公升且血小板計數恢復至 $\geq 100 \times 10^9$ 個細胞/公升。對於*Nab*-太平洋紫杉醇之各後續每週給藥，患者之ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升且血小板 $> 50 \times 10^9$ 個細胞/公升。若ANC及血小板不適於該週治療，則給藥將暫停並在下週恢復，其限

制條件為ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 個細胞/公升且血小板 $> 50 \times 10^9$ 個細胞/公升。僅當符合以下準則時，降低後續劑量。若肝功能參數超出關於參與研究所確定之範圍，則不投與*Nab*-太平洋紫杉醇。

治療組B(*Taxol*/卡鉑)

在治療期間，隨機化至此組之患者在標準預先給藥下靜脈內接受經3小時投與200 mg/m² *Taxol*®，隨後接受AUC=6之卡鉑，每3週重複(兩種藥物皆在各週期之第1天給與)。經30-60分鐘靜脈內輸注卡鉑。

允許自最初劑量2次劑量降低之最大值：a)第1次劑量降低：*Taxol*®降至150 mg/m²且卡鉑降至AUC為4.5(降低25%)；及b)第2次劑量降低：*Taxol*®降至100 mg/m²且卡鉑降至AUC為3.0(降低50%)。

在各週期開始時不投與*Taxol*®及卡鉑直至絕對嗜中性白血球計數恢復至 $\geq 1.5 \times 10^9$ 個細胞/公升且血小板計數恢復至 $> 100 \times 10^9$ 個細胞/公升。若肝功能參數超出關於參與研究所確定之範圍，則在週期開始時不投與任一藥物。

Nab-太平洋紫杉醇

各單一用途50 mL小瓶含有100 mg太平洋紫杉醇及作為穩定劑之人類白蛋白(HA)。藉由經不少於1分鐘之時期使用50或60 cc無菌注射器將20 mL 0.9%氯化鈉注射液或等效物注入各小瓶中來復原各*Nab*-太平洋紫杉醇小瓶(5 mg/mL懸浮液)。一般不必使用在線過濾器；若使用，則不使用孔徑 < 15 微米(15 μ m)之在線過濾器。

紫杉醇

關於描述及調配物，請參見*Taxol*®包裝插頁(研究手冊中提供處

方資訊之當前版本)。用以下將Taxol®(太平洋紫杉醇)稀釋至0.3至1.2 mg/mL之最終濃度：0.9%氯化鈉注射液，USP；5%右旋糖注射液，USP；5%右旋糖及0.9%氯化鈉注射液，USP；或含5%右旋糖之林格氏注射液(Ringer's Injection)。經由微孔膜不大於0.22微米之在線過濾器投與Taxol®。

卡鉑

卡鉑之化學名稱為順二胺(環丁烷-1,1-二甲酸-O,O')鉑(II)。使用如包裝插頁中所指示之適當稀釋劑及體積復原卡鉑凍乾粉末以用於靜脈內輸注。基於卡佛特式(Calvert formula)給與卡鉑：卡鉑劑量(mg)=(目標AUC)×(GFR + 25)。出於此方案之目的，認為GFR相當於肌酐清除率(藉由Cockcroft及Gault, 1976之方法計算)。為計算卡鉑之劑量(總mg，而非mg/m²)：卡鉑mg=(6)×(CrCl + 25)。對於定義為身體質量指數(BMI)>30 kg/m²之肥胖患者而言，在上述式中使用瘦體重(以公斤計)來計算肌酐清除率，而非實際體重。

劑量修改(所有組)

劑量遺漏規則-錯過第1天劑量：若將在下一週期之第1天給與暫停或錯過之劑量，則考慮不開始下一週期直至向患者實際投與第一次劑量之日(亦即D1-D8-D15、X-D1-D8-D15等)。錯過第8天劑量：根據方案以未給與之一次劑量繼續週期(亦即D1-D8-D15、D1-X-D15、D1-D8-D15等)。若計數及化學允許，則根據週期日程表投與第15天劑量。錯過第15天劑量：根據方案以未給與之一次劑量繼續週期(亦即D1-D8-D15、D1-D8-X、D1-D8-D15等)。若計數及化學允許，則根據週期日程表投與第1天劑量。

血液學毒性-若肝功能在根據適合性準則確定之參數範圍內，則僅投與研究藥物。可因紫杉烷產生肝毒性，但其不常見。因此，當患者處於研究時所出現之肝功能障礙促使進行評估以確定原因，包括因並行藥物引起進行性轉移性疾病及肝毒性之可能性。下表提供對兩個研究組針對血液學毒性實施劑量降低及生長因子治療之準則：

表2.針對血液學毒性使用G-CSF及劑量降低

不良事件	出現	所採取之行動
ANC<500個細胞/立方毫米(計數最低點)且中性白血球減少性發熱>38°C 或 由於持續性嗜中性白血球減少症而延緩下一週期**(ANC<1500個細胞/立方毫米) 或 嗜中性白血球減少症<500個細胞/立方毫米持續>1週	第1次出現	一旦ANC≥1500個細胞/立方毫米，則後續週期需要劑量降至下一較低量。
	第2次出現	一旦ANC≥1500個細胞/立方毫米，則後續週期需要劑量降至下一較低量。
血小板減少症 3級或4級*	第1次出現	劑量降至下一較低量；延緩下一週期之起始直至血小板計數為100,000個細胞/立方毫米。
	第2次出現	中斷治療

* 參見定義3級及4級事件之NCI CTCAE量表。

** 預定下一週期之第1天劑量後7天之最大值。

群落刺激因子投藥-可根據治療與嗜中性白血球減少症相關之中性白血球減少性發熱或感染的慣例準則來給與群落刺激因子。

過敏性反應-諸如潮紅、皮膚反應、呼吸困難、低血壓或心動過速之次要症狀可能需要短暫中斷輸注。然而，諸如需要治療之低血壓、需要支氣管擴張劑之呼吸困難、血管性水腫或全身蕁麻疹之嚴重反應需要即刻中斷研究藥物投與及侵襲性症狀療法。不用藥物再激發

對任何研究藥物發展嚴重過敏性反應之患者。僅繼續用剩餘藥物治療。

針對非血液學毒性之劑量降低-表3提供針對非血液學毒性之劑量降低的準則。

表3.針對非血液學毒性之劑量降低

不良事件	出現	所採取之行動
2級或3級皮膚毒性	第1次出現	中斷治療直至毒性改善至0級或1級。當恢復治療時，降低1個劑量水準。
	第2次出現	
	第3次出現	中斷治療
4級皮膚毒性	第1次出現	中斷治療
3級黏膜炎或腹瀉	第1次出現	中斷治療直至毒性改善至0級或1級。當恢復治療時，降低1個劑量水準。
	第2次出現	
	第3次出現	中斷治療
4級黏膜炎或腹瀉	第1次出現	中斷治療
任何其他3級或4級非血液學毒性，不包括禿髮	第1次出現	中斷治療直至毒性改善至0級、1級或2級。*當恢復治療時，降低1個劑量水準。
	第2次出現	
	第3次出現	中斷治療

* 此判斷視所見非血液學毒性之類型而定且該過程依醫師研究者之判斷在醫學上最合理。

周邊神經病變-對於經歷≥3級周邊神經病變之患者停止治療。在周邊神經病變改善至≤1級後，可在後續週期中以下一較低劑量水準(參見上述劑量降低)恢復治療。消退至≤1級之時間為用於不良事件報導之不良事件持續時間。

皮膚毒性-發展2級或3級皮膚毒性之患者的劑量降低1個劑量水準。若患者繼續經歷此等反應，則即使劑量降低，亦中斷治療。發展4級皮膚毒性之患者中斷治療。

腸胃毒性-若出現3級黏膜炎或腹瀉，則停止研究藥物直至消退至 ≤ 1 級，接著以下一較低劑量水準(參見劑量降低)重新開始。發展4級黏膜炎或腹瀉之患者中斷治療。

其他毒性-若毒性 ≤ 2 級，則儘可能控制毒性症狀，且重新治療患者而無需降低劑量。若毒性 ≥ 3 級，則停止治療直至消退至0級、1級或2級，或若基線大於1級，則消退至基線，接著若醫學上適當，則以下一較低劑量水準(參見劑量降低)重新開始。在2次劑量降低後復發3級或4級毒性必需中斷治療。

劑量延緩-由於持續性毒性而延緩下一治療 ≥ 3 週之患者降低後續劑量1個劑量水準。

中斷研究-若需要劑量降低之不良事件在劑量已降低兩次後仍復發，則患者一般中斷治療，除非根據研究者之判斷，有證據表明繼續治療對患者之益處超過復發毒性之風險。

功效終點

主要功效終點為基於不知情放射學評述使用RECIST反應準則達成經證實之客觀完全或部分反應之患者的百分比。關鍵第二功效終點包括a)無進展存活時間(PFS)；b)患者存活時間；c)具有穩定疾病 ≥ 16 週或經證實之完全或部分反應之患者的百分比(亦即疾病控制率)；d)反應患者之反應持續時間；及e)SPARC及其他分子生物標記與功效結果之相關性。

在研究中，在治療期間每6週(在第6週內之任何時間)藉由成像研究來評估腫瘤。對於治療終點時無進展之患者，每6週進行重複成像直至證明有腫瘤進展。第二分析包括無進展存活時間、反應患者之反

應持續時間、疾病控制率及患者存活時間。經由報導不良事件及嚴重不良事件、實驗室異常及經歷劑量修改、劑量中斷及/或過早中斷研究藥物之患者的發生率來監測安全性及耐受性。若根據RECIST準則患者達成客觀完全或部分反應，則其視為反應者。不替換較早中斷研究或隨機化但未接受治療之患者。

可量測及不可量測之病變

在基線時可量測病變的定義視用於評估患者之成像研究的技術因素而定。成像參數之建議係基於美國放射學學會(American College of Radiology, ACR)實施準則及技術標準。提出將在基線時可量測病變之尺寸修改為基線/篩選研究之重建間隔的兩(2)倍與RECIST關於可量測病變之定義一致。當以十(10) mm或更小之重建間隔進行習知掃描時，可用習知技術在至少一(1)個維度上準確量測且最長直徑(LD)≥二十(20) mm之病變為可量測病變。可在至少一(1)個維度上準確量測且最長直徑(LD)為螺旋CT掃描之重建間隔(RI)的兩(2)倍之病變。可量測病變之最小尺寸為十(10)mm。目標疾病之定義不改變且基於基線掃描來確定。

不符合如上文所述之可量測疾病之準則的所有其他病變以及其他真正不可量測病變視為不可量測。

目標及非目標病變反應

以目標與非目標反應之組合以及新病變之存在評估每個時間點之反應。

在研究過程中選擇至多十(10)個目標病變且每種器官最多五(5)個進行量測。此等目標病變之分佈代表個體之全部疾病。目標病變不選

自先前經照射之區域，除非彼等區域中之病變已證明出現進展。目標病變在基線時可量測。對於任何時間點之任何目標病變，進行量測且進行單向記錄。量測並記錄各目標病變之最長維度。將目標病變之最長維度加總以獲得最長直徑(SLD)之總和。使用基線SLD作為參照以進一步表徵目標病變之客觀腫瘤反應。考慮到進行性疾病，使用目標病變之SLD最低點作為參照。

對於未鑑別到目標病變之情況，基於非目標病變評估或新病變發展進行腫瘤進展評估。不對在基線時未鑑別到目標病變之個體評估反應(PR或CR)及SD。

在已接受先前輻射療法之患者中選擇目標病變時應用以下慣例：a)先前腋窩輻射(亦即先前輻射史，包括術語「腋窩」或其他相關術語)不妨礙在胸壁或胸部中選擇可量測病變作為目標病變)；b)先前乳房輻射(亦即先前輻射史，包括術語「乳房」)或胸壁輻射(亦即先前輻射史，包括術語「胸壁」或其他相關術語)妨礙在與胸壁輻射部位同側之胸壁病變中選擇胸壁病變作為目標疾病；c)先前骨輻射(例如椎骨、肋骨、骨盆、股骨等)不妨礙在相鄰結構中選擇可量測病變，除非輻射損傷之病徵明顯(例如瘢痕)；及d)先前軟組織輻射(例如鎖骨上輻射、乳內淋巴結輻射等)妨礙在輻射部位選擇可量測疾病，除非該等病變為自輻射完成後新出現之病變。

在基線時存在之未歸類為目標病變的所有疾病部位均歸類為非目標病變。在各後續時間點定性評估非目標病變。非目標病變之實例包括：a)所有骨病變，與用於評估其之模態無關；b)軟腦膜疾病；c)皮膚或肺之淋巴管炎；d)膀胱病變；e)未顯示進展之經照射病變；f)

超過最大數目10之可量測病變；g)小且為數眾多的病變組；及h)肋膜積液/心包積液/腹水。

明確的新病變為在基線時不存在之病變。在各時間點，確定新病變之存在。任何尺寸之新多灶性或粟粒性疾病視為新病變。在基線時未掃描之解剖位置處所遇到(在基線後)之病變視為新病變且代表進行性疾病。存在、隨後消除、接著復發之病變視為新病變且代表進行性疾病。

反應

根據實體腫瘤反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)之準則判定反應。Therasse P.等人*J Natl Cancer Inst.* 2000, 92:205-216。研究使用RECIST準則且基於醫學界之當前實踐進行調整。由Icon Medical Imaging進行之不知情放射學評述的憲章概述對原始RECIST準則之修改。

抗腫瘤反應定義為達成經證實之客觀反應(完全或部分反應)之患者的百分比。亦報導疾病控制率(SD至少16週或經證實之CR或PR)。主要功效終點為基於對反應之不知情放射學評估達成經證實之客觀完全或部分反應之患者的百分比。當pA/pT之95.1% CI的下限>1.0時，確定Nab-太平洋紫杉醇/卡鉑相對於Taxol/卡鉑之優勢。除反應率比率(pA/pT)及其95.1% CI外，對於各治療方案提供以下內容：樣品規模、總體反應率及反應率之95% CI。使用卡方檢驗(chi-square test)檢驗反應率之治療方案比較。

由下式評估SLD之變化百分比：1)當確定完全反應或部分反應時： $((\text{後值}-\text{基線值})/\text{基線值})\times 100$ ；及2)當確定進行性疾病時：(後值-

自治療開始後之最低點值)/(自治療開始後之最低點值) $\times 100$ 。

使用以下定義基於基線後各時間點之目標病變來評估反應：完全反應(CR)：所有目標病變消失。部分反應(PR)：目標病變之SLD至少降低30%，取基線SLD作為參照。穩定疾病(SD)：目標病變既不縮小至足以符合PR，亦不增加至足以符合PD，取自治療開始後之SLD最低點作為參照。進行性疾病(PD)：目標病變之SLD至少增加20%，取自治療開始後所記錄之SLD最低點作為參照，或存在一或多個新病變。無法評估(UE)：在基線時存在之目標病變無法量測或無法評估，從而導致無法確定特定腫瘤在所述時間點之狀態。若無法在一定時間點確定SLD且PD規則不適用，則無法在彼時間點確定CR、PR或SD之反應且該時間點反應將為UE。不適用(NA)：在基線時未鑑別到目標病變。無法評估在基線時未鑑別到目標病變之患者的反應。僅評估此等患者之進展。未進行(ND)：在此時間點未進行評估目標病變之掃描。

在各時間點定性評估各非目標病變。相對於基線狀態，評估在各時間點各病變之反應。相對於非目標病變之最低點尺寸評估進展。評估各時間點之總體非目標病變反應作為非目標病變在該特定時間點之最壞情況。若非目標病變歸類為UE/ND，則非目標反應為UE/ND，除非在可獲得之非目標病變中鑑別到進展。如下定義反應評估：完全反應(CR)：所有非目標病變消失。穩定疾病(SD)：不符合CR或PD之一或多個非目標病變的持續。進行性疾病(PD)：現有非目標病變之「明確進展」或出現一或多個新病變視為進行性疾病。若僅基於非目標病變之進展在一定時間點評估個體之PD，則需要滿足其他準則。

在此情況下，進行PD評估所針對之病變必須自基線(或最低點)追溯評估且與所述時間點作比較。在此情況下，當病變之SLD已增加20%或更多且在進展時量測之病變的最長維度(LD)大於或等於10 mm時，則評估非目標病變之PD。若非目標病變不符合所述定量準則，則其不評估為已出現進展。對於肋膜液、腹水、心包積液及其他流體集合，當估計流體增加大於500 cc且不可歸因於用放射線攝影術鑑別之良性原因時，將在另外穩定或反應個體中評估進展。無法評估(UE)：在基線時存在之任何非目標病變無法量測或無法評估，從而導致無法確定特定腫瘤在所述時間點之狀態。不適用(NA)：在基線時未鑑別到非目標病變。未進行(ND)：在此時間點未進行評估非目標病變之掃描。

以與客觀反應相同之方式分析疾病控制率(SD $\geq$ 16週或經證實之CR或PR)。

無進展存活時間

一旦70%之患者具有疾病進展或死亡事件(出於任何原因)，則進行PFS之最終分析。此相當於735個事件，其提供85%效力，其中雙向1型誤差為0.049，以偵測Nab-太平洋紫杉醇/卡鉑與Taxol/卡鉑之危險比率(HRA/T)為0.80。

使用卡普蘭-邁耶方法(Kaplan-Meier method)分析PFS。PFS定義為基於反應之不知情放射學評述評估自隨機化之日起至開始疾病進展或死亡(出於任何原因)(無論何者先發生)之時間。達成經證實之客觀完全或部分反應的患者之PFS以反應持續時間之量度提供。

在患者無進展之最後已知時間檢查不出現疾病進展或未死亡之患者。在對病變部位進行緩解性放射線療法或手術之情況下，在未證

明在放射線療法或手術之日前出現進展的最後評估時檢查患者。在追蹤時，在證明患者無進展之最後評估時檢查在證明出現進展之前開始新抗癌療法(除放射線療法外)的患者。

為評估未在定期預定評估時間進行反應評估對PFS之影響，對各治療方案提供此等非預定/計劃外評估的頻率。另外，當在除定期預定評估之外的時間出現事件及進行檢查之患者基於下一定期預定評估之日而非實際計劃外之日具有PFS時間時，進行證實性敏感性分析。為評估在證明出現疾病進展之訪問前單個錯過反應評估的影響，錯過反應評估的頻率由治療方案提供。另外，進行兩個證實性敏感性分析。在第一敏感性分析中，在證明患者無進展之最後訪問時檢查此等患者。在第二敏感性分析中，認為此等患者在錯過反應評估時已出現進展。

評估*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑與*Taxol*/卡鉑之危險比率(HRA/T)及其PFS之95.1% CI。亦對各治療方案評估以下內容：樣品規模、出現疾病進展或死亡之患者的數目及百分比、中值PFS及中值PFS之95% CI。對各治療方案評估PFS之卡普蘭-邁耶曲線且使用對數等級檢驗來檢驗曲線差異。

患者存活時間

一旦70%之患者死亡，則進行患者存活時間之最終分析。此相當於735例死亡，其提供85%效力，其中雙向1型誤差為0.049，以偵測*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑與*Taxol*/卡鉑之危險比率(HRA/T)為0.80。患者存活時間定義為自隨機化之日至患者死亡(出於任何原因)之時間。以與PFS類似之方式分析患者存活時間。

安全性/耐受性終點

安全性/耐受性終點為治療中出現AE及SAE的發生率、實驗室異常，及經歷劑量修改、劑量中斷及/或過早中斷研究藥物之患者的發生率。

適當時，根據NCI不良事件常見術語準則v3.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)(參見<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>)對研究期間發生之AE分級。不包括在毒性量表上之AE指定為1級=輕度、2級=中度、3級=嚴重、4級=危及生命及5級=死亡。判定不可能、可能或明確與研究藥物有關之AE不需要進一步評估，但進行記錄。根據研究者之判斷，可因AE中斷研究藥物。如藉由事件嚴重程度所指示，評估需要毒性控制之患者且至少每週進行評估。

根據不良事件分級之NCI CTCAE系統，3級或4級之實驗室值描述為「嚴重」或「危及生命」。舉例而言， $<500/\text{mm}^3$ 之嗜中性白血球計數將符合實驗室準則4級(「危及生命」)。此描述並不總是將AE之「嚴重」準則評估為「危及生命」的同義詞。本文提供AE及SAE之定義。

為使AE根據「危及生命」準則視為嚴重的，其在醫學上判斷為具有「因所發生之事件而導致死亡之即刻風險」，並非因為危及生命後果之理論可能性。在嗜中性白血球計數 $<500/\text{mm}^3$ 之情況下，AE將記錄為4級嗜中性白血球減少症之AE，但並非自動視為SAE，除非研究醫師判定此代表患者之即刻危急生命事件。具體而言，簡單型4級嗜中性白血球減少症並不報導為SAE。與發熱、感染或住院相關之嗜

中性白血球減少症報導為SAE。

使用柯爾倫-曼特爾-哈茲爾檢驗(Cochran-Mantel-Haenszel test)比較*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑與Taxol/卡鉑之間的差異。

自研究藥物起始至研究結束或治療結束後30天(無論何者更久)追蹤治療群體中之患者的AE發展。僅明顯證明未投與研究藥物之患者可自治療群體中排除。

用根據NCI CTCAE之級別報導周邊神經病變(PN)(感覺或運動)。當PN級別改變(亦即增加或降低)時，應記錄現有AE之停止日期且開始新的AE，從而反映新的級別。

藥物動力學終點

在輸注結束時間點後約0.25、3.5及24小時對俄羅斯(Russia)、烏克蘭(Ukraine)、美國(the United States)及加拿大(Canada)之隨機化接受*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑之患者(約100位患者)進行*Nab*-太平洋紫杉醇之PK量測。藥物動力學參數為最大血漿藥物濃度(C_{max})、血漿濃度相對於時間曲線下面積(AUC及AUC_{inf})、濃度相對於時間曲線之明顯末端部分的半衰期($T_{1/2}$)、總體身體清除率(CL)及分佈體積(V_z)。

使用稀疏藥物動力學(PK)取樣法結合三隔室模型分析確定PK參數。AUC為藥物可用性或存在之代謝物總量的重要指標。

為評估藥物暴露與安全性之間的關係，利用PK參數在模型中之作用，使用線性回歸分析來評估ANC最低點與PK參數估計(例如絕對AUC_{inf})之相關性。若ANC最低點資料為非常態分佈，則考慮轉換此等資料。為評估藥物暴露與功效之間的關係，利用PK參數在模型中之作用，使用邏輯回歸分析來評估經證實之客觀反應(基於不知情放

射學評述)與PK參數估計之相關性。為評估藥物暴露與生物標記之間的關係，對於具有二元結果之生物標記，利用PK參數在模型中之作用，使用邏輯回歸分析評估各生物標記與PK參數估計之相關性，且對於具有連續結果之生物標記，利用PK參數在模型中之作用，使用線性回歸分析來進行評估。

實驗室評估

血液學參數-為研究最大骨髓抑制程度，由治療第一週期之最嚴重級別及由各治療方案在治療期間任何時間之最嚴重級別概述WBC、ANC、血小板計數及血紅蛋白濃度之CTCAE級別；使用CMH測試檢驗治療方案差異。對於各組提供在第一次給與研究藥物後出現3級或4級CTCAE血液學值之患者的發生率。列出3級或4級血液學值之患者的資料。

臨床化學-使用CTCAE針對ALT、AST、總膽紅素及肌酐概述肝功能及腎功能。由治療第一週期之最嚴重級別及由各治療方案在治療期間任何時間之最嚴重級別概述具有各CTCAE級別之患者的數目及百分比；使用CMH測試檢驗治療方案差異。對於各組提供在第一次給與研究藥物後出現3級或4級CTCAE化學值之患者的發生率。列出3級或4級化學值之患者的資料。

分子生物標記之評估

研究腫瘤生物標記(mRNA及DNA)以評估在鑑別兩個治療組中之反應者及無反應者中的預後性效用。對參與試驗之患者的入檔石蠟包埋(PE)腫瘤組織評估分子生物標記。在開始治療前之兩週內收集用於評估分子生物標記之血液樣品，且接著每隔一個週期(第3、5、7等週

期之第1天)進行收集。若患者參與藥物動力學取樣與視情況選用之生物標記血液收集，則在第1天前之至少2天抽取基線血液用於生物標記評估以減少每次靜脈穿刺抽取之血液的量。在各取樣點收集約25 mL血液以用於分子生物標記評估。

此等生物標記將包括使用基於PCR之定量檢定進行之RNA與DNA分析。對於DNA生物標記，檢查腫瘤組織與血液之單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的損失、Kras突變、及腫瘤相關基因之啟動子區域的甲基化。針對mRNA表現及特定表觀遺傳(啟動子基因甲基化)狀況評估PE腫瘤組織中諸如SPARC之分子生物標記的表現以確定其與用Nab-太平洋紫杉醇治療有關之可能臨床病理學效用。目的在於評估用於上調及下調之特定腫瘤相關基因及鑑別與治療反應及疾病結果有關之特定基因表現型態或特定生物標記。另外，自腫瘤活組織檢查獲得PE組織切片用於評估SPARC之免疫組織化學(IHC)及用於分子腫瘤生物標記確認。自試驗之兩個隨機化組收集組織。使用可自活組織檢查得到之腫瘤組織。不出於獲得腫瘤組織用於分子生物標記分析之目的進行其他程序。

另外，檢定在治療期間在監測患者中顯示預後性效用的血液生物標記[循環腫瘤細胞(CTC)及循環DNA(cDNA)]。此等檢定可提供較好預測轉移性疾病復發、疾病反應且幫助肺癌患者控制疾病之替代方法。為測試此等生物標記，在基線時及隨後每隔一個週期之第1天，在用於血球計數及化學(參見事件時程)之常規取樣時要求患者提供另一體積之血液(約25 mL)。

自在此項研究中接受治療之患者收集腫瘤樣品以獲得關於

SPARC表現及反應與*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑或*Taxol*/卡鉑之組合療法之間的潛在相關性之初步資料。在可獲得來自在此項研究中接受治療之患者的腫瘤樣品之彼等情況下，將腫瘤樣品提交至中心實驗室進行SPARC分析。在對治療分配及患者對治療之反應不知情下操作樣品。

分析SPARC及其他分子生物標記與功效結果之相關性。對於各治療方案進行以下分析。使用描述性統計概述反應者相對於無反應者之生物標記。利用樣品規模、平均值、中值、S.D.、最小值及極大值概述連續量度。利用各類別中患者之數目及百分比來概述類別量度。為評估客觀腫瘤反應與生物標記之間的關係，利用生物標記在模型中之作用進行邏輯回歸分析。以類似方式分析與疾病控制之關係。為評估PFS與生物標記之關係，利用生物標記在模型中之作用使用Cox回歸分析。另外，對於具有二元量度之SPARC及其他生物標記，利用各生物標記類別之中值PFS時間(包括95% CI)以及危險比率(包括95% CI)來概述PFS。對各生物標記類別以圖形方式呈現PFS之卡普蘭-邁耶曲線且使用對數等級檢驗來檢驗曲線差異。

結果

基線及組織學特徵在兩組中平衡良好。在*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑組中太平洋紫杉醇之劑量強度相比於*Taxol*/卡鉑組較高(每週82 mg/m²相對於每週65 mg/m²)。根據獨立放射學評述(IRR)(33%相對於25%，P=0.005)、31%改善及根據研究者評述(37%相對於30%，P=0.008)、26%改善，*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑總體反應率(ORR)優於*Taxol*/卡鉑。組織學分析揭露在鱗狀細胞癌患者中*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑相比於*Taxol*/卡鉑具有顯著改良之ORR(41%相對於24%，

$P<0.001$ ，IRR)，67%改善，且*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑在非鱗狀細胞癌患者中與紫杉醇/卡鉑同樣有效(ORR 26%相對於25%)。*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑耐受性良好，且相對於Taxol/卡鉑，安全概況得到顯著改良，即使在無預先給藥下亦傳遞較高累積太平洋紫杉醇劑量(1442 mg/m²相對於1131 mg/m²)：

統計上顯著之事件	<i>Nab</i> -太平洋紫杉醇/卡鉑 n=514	Taxol/卡鉑 n=524	<i>P</i> 值
G≥3 非血液學，n(%)			
神經病變	15 (3)	56 (11)	<0.001
肌痛	1 (<1)	10 (2)	0.011
關節痛	0	8 (2)	0.008
G 4 血液學，n(%)			
嗜中性白血球減少症	49 (11)	98 (22)	<0.001
血小板減少症	23 (5)	5 (1)	0.001
貧血	21 (5)	4 (1)	0.001

作為晚期NSCLC之第一線療法，相對於Taxol/卡鉑，*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑顯著改良ORR及安全概況。*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑在難以治療之鱗狀細胞癌子集中尤其有效，其可部分歸因於在鱗狀癌細胞中經由gp60-CAV1路徑傳遞之腫瘤內*Nab*-太平洋紫杉醇/卡鉑增加(Yoo等人*Lung Cancer*. 2003 42:195-202)及異常CAV1過表現。

實例2.肺癌之治療

此實例提供第3期試驗之結果，該試驗研究Abraxane® (*Nab*-太平洋紫杉醇或*nab*-P)相對於Taxol®(P)與卡鉑之組合(*nab*-PC相對於PC)在所有組織學類型之晚期非小細胞肺癌(NSCLC)中之功效。

方法：將第一線IIIB期或IV期NSCLC患者(ECOG 0/1)隨機化至C AUC6 q3w且在無預先給藥下每週給與100 mg/m² *nab*-P(n=521)或在有預先給藥下每三週一次給與200 mg/m² P(n=531)。主要終點：根據獨

立放射學評述(IRR)之ORR。

結果：基線及組織學特徵平衡良好。在 nab-PC 中，太平洋紫杉醇之劑量強度相比於 PC 較高(每週 82 mg/m² 相對於每週 65 mg/m²)。根據 IRR(33% 相對於 25%，P=0.005)、31% 改善(1.313 反應比率(RR)，95% CI：1.082、1.593)及根據研究者評述(37% 相對於 30%，P=0.008)、26% 改善(1.259 RR，CI：1.060、1.496)，nab-PC 優於 PC。組織學分析顯示在鱗狀細胞癌(SQC)患者中 nab-PC 相對於 PC 具有顯著改良之 ORR(41% 相對於 24%，P<0.001，IRR)，67% 改善(1.669 RR，CI：1.262、2.208)。nab-PC 在非 SQC 患者中與 PC 同樣有效(ORR 26% 相對於 25%)。nab-PC 耐受性良好，且相對於 PC，安全概況得到顯著改良，即使傳遞較高太平洋紫杉醇劑量(1338 mg/m² 相對於 1100 mg/m²)。

統計上顯著之事件	nab-PC n=514	PC n=524	P值
G≥3 非血液學，n(%)			
神經病變	15 (3)	56 (11)	<0.001
肌痛	1 (<1)	10 (2)	0.011
關節痛	0	8 (2)	0.008
G 4 血液學，n(%)			
嗜中性白血球減少症	49 (11)	98 (22)	<0.001
血小板減少症	23 (5)	5 (1)	0.001
貧血	21 (5)	4 (1)	0.001

結論：作為晚期 NSCLC 之第一線療法，相對於 PC，nab-PC 顯著改良 ORR 及安全概況。nab-PC 在 SQC 子集中尤其有效，其可部分歸因於鱗狀癌細胞中之異常 CAV1 過表現(Yoo 2003)及 nab-P 經由 gp60-CAV1 路徑在腫瘤內大量累積。

實例3.在激素難治性前列腺癌患者中 Nab-多西他賽之第I期/第II期試驗

臨床研究確定每3週給與之*Nab*-多西他賽的最大耐受劑量(MTD)及劑量限制性毒性(DLT)；表徵*Nab*-多西他賽之毒性；且確定按每3週時程給與之*Nab*-多西他賽之藥物動力學參數。研究亦評估*Nab*-多西他賽在此患者群體中之功效。

治療設計

此第I期研究確定每3週投與之*Nab*-多西他賽的MTD及DLT。基於關於基於溶劑之多西他賽的非臨床資料及經驗選擇*Nab*-多西他賽之起始劑量。

給藥遞增時程(在每3週週期之第1天投與*Nab*-多西他賽)：所包括之劑量為30、45、60、75、100、125、150、175及200 mg/m²。

三位患者參與各劑量水準，其中以劑量水準1開始。若未觀察到DLT，則3位患者參與下一劑量水準。若觀察到1例DLT，則劑量水準擴展至6位患者。若在特定劑量水準觀察到2例DLT，則已超過MTD。將下方之劑量水準擴展至總共6位患者，且若在此劑量水準下6位患者中不到一位經歷DLT，則其定義為MTD。在指定劑量水準下所有患者均完成一個治療週期，隨後患者參與下一劑量水準。在研究之第II期部分中，在MTD下至多另外35位患者參與，在該劑量水準下最多有41位患者(包括來自研究之第I期部分的6位患者)。在此項研究中治療之患者的最大總數為77位患者。

第II期MTD已確定為75 mg/m²。

患者繼續治療直至其經歷進行性疾病或不可接受之毒性，同意退出，或其醫師覺得繼續治療對其不再是最有利。在劑量遞增之前各組接受1個治療週期。

在此項研究中，使用國家癌症研究所不良事件常見術語準則(NCI CTCAE)(不包括噁心及嘔吐)，DLT定義為任何3級或4級治療相關非血液學毒性；即使治療亦會發生之3級或4級噁心或嘔吐；任何持續時間之4級血小板減少症或貧血及持續超過7天之4級簡單型嗜中性白血球減少症(亦即無發熱或感染)。在不考慮持續時間下，與嗜中性白血球減少症相關之發熱或感染視為DLT，或需要延緩治療超過3週之任何3級血液學毒性。出於劑量遞增及確定MTD之目的，在第1週期內確定DLT。

研究由以下各期組成(參見時間及事件時程)：

- 基線評估(在研究藥物給藥開始之28天以內進行成像掃描)。
- 治療：在無疾病進展(基於PSA評估、腫瘤反應及放射性核種骨掃描)及不可接受之毒性存在下繼續治療。
- PSA評估：患者已在各週期之第1天進行PSA評估。在各週期之第1天量測小窩蛋白-1之含量。
- 腫瘤反應評估：每12週或在PSA進展或發展新症狀時評估患者之完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定疾病(SD)或進行性疾病(PD)直至出現疾病進展。使用RECIST準則評估腫瘤反應。
- 藥物動力學取樣-僅第I期之第1週期。所確定之參數包括體積分佈、最終半衰期、 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{inf} 及血漿清除率。
- 研究終點(EOS)評估：在患者自研究退出時，進行評估AE之實驗室及臨床評估。若其未在前28天內進行，則重複對抗腫瘤反應之放射學研究。
- 不良事件收集及追蹤-收集在第一次投與研究藥物與最後一劑

研究藥物後30天(無論何者在後)之間發作的任何AE。

- 疾病進展追蹤：根據EOS評估未患進行性疾病之患者繼續每3週進行PSA評估及每12週進行腫瘤反應評估直至證明有進行性疾病(基於PSA評估或腫瘤反應)。

表4提供概述。

表4.時間及事件時程

評估	基線	各週期			每12週	EOS ^A	AE消除 ^B	PFS追蹤
		第1天	第8天	第15天				
知情同意	X	-	-	-	-	-	-	-
病史	X ^N	-	-	-	-	-	-	-
胸部/骨盆/腹部之CT或MRI掃描 ^C 及腫瘤成像所需之任何其他研究	X	-	-	-	X ^C	X ^D	-	X
胸部X射線	X	-	-	-	X	-	-	-
骨掃描	X	-	-	-	X	X ^D	-	-
頭部的CT掃描或MRI(若臨床上指示) ^E	X	-	-	-	-	-	-	-
PSA及小窩蛋白-I	X ^N	X ^F	-	-	-	X	-	X ^G
BSA計算及身高 ^H	X ^N	-	-	-	-	-	-	-
體重/Zubrod機能狀態	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
身體檢查	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
伴隨藥物治療評估	X ^N	X	-	-	-	X	X	-
伴隨程序評估	-	X	-	-	-	X	X	-
周邊神經病變評估(醫師及患者)	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
生命徵象(體溫、脈搏率、呼吸率及血壓)	X ^N	X ^I	-	-	-	X	X	-
不良事件評估 ^J	-	X	-	-	-	X	X	-
CBC、差異、血小板計數 ^K	X ^N	X ^F	X	X	-	X	X	-
臨床化學組	X ^N	X ^F	-	-	-	X	X	-
研究藥物投與 ^L	-	X	-	-	-	-	-	-

A EOS=研究終點。當患者完成研究時，進行所指示之測試。僅當未在前28天以內進行時，方重複對腫瘤反應之研究。

B 在患者中斷研究藥物後30天內繼續追蹤AE及SAE。追蹤在此期間開始之任何AE/SAE直至穩定且不再改善或直至其已消除。若在EOS訪問時不存在進行中的AE或SAE，則可每週向患者打電話進行追蹤直至自治療之最後劑量起30天。

C 在基線時且每12週或在PSA進展或發展新症狀時進行腹部及骨盆之CT或MRI掃描，直至出現疾病進展。在基線時選擇何方法來追蹤腫瘤在研究持續時間內保持一致。

D 若未在前28天內進行，則亦在EOS訪問時進行再分期研究，除非另外存在明顯的臨床進展跡象。

E 若存在腦轉移症狀(僅當臨床上指示時)，則可進行頭部CT掃描。

F 若基線實驗室、身體檢查、體重、Zubrod及周邊神經病變評估(醫師及患者)、PSA及小窩蛋白-1在治療前72小時內已完成，則此等評估無需在第1週期之第1天重複。

G 每3週收集PSA評估直至出現疾病進展。

H 在基線時計算BSA且僅當體重變化大於10%時重新計算。

I Nab-多西他賽輸注前及後。

J 在各週期之第一次給藥前完成。

K 在ANC已恢復至 $\geq 1.5 \times 10^9/l$ 且血小板已恢復至 $\geq 100 \times 10^9/l$ ，或任何其他毒性消退至1級前不可在週期開始時投與研究藥物。

L 在各週期之第1天投與Nab-多西他賽加上每天兩次(早上及晚

間)經口投與5 mg潑尼松。

M 僅在第2週期之前。

N 在第一次給與研究藥物前10天內需要。

包括/排除準則

僅當符合所有以下準則時，患者方適合入選此項研究：1)患者必須在組織學或細胞學上證實患有臨床上難以用激素療法治療之前列腺腺癌；2)Zubrod機能狀態0-1；3)在參與時，患者必須具有進行性轉移性疾病之跡象，其中：a)具有任何血清PSA含量之可量測疾病或b)PSA $\geq$ 5 ng/ml之不可量測疾病。(僅PSA $\geq$ 5 ng/ml且無轉移性前列腺癌之其他放射線攝影證據的患者不適合)；4)患者必須已顯示自治療最近變化起具有進行性疾病之跡象；5)在開始治療前之兩週內測定，血清睪固酮 $\leq$ 50 ng/ml；6)維持閹割狀態(未經歷外科睪丸切除術之患者繼續醫學療法[例如促性腺激素釋放激素類似物(GnRH類似物)]以維持血清睪固酮之閹割含量。接受抗雄激素作為其第一線激素療法之一部分的患者在參與之前結束抗雄激素顯示疾病進展(對於康士得(Casodex)而言停藥6週；對於氟他胺(flutamide)而言停藥4週))；7)若患者服用穩定劑量之藥物，則可繼續乙酸甲地孕酮(Megace®)治療。若患者中斷Megace，則其結束此藥物治療顯示疾病進展；8)年齡 $\geq$ 18歲；9)自大手術起四週；10)對用於轉移性疾病之先前療法的以下限制適用：a)先前無用於轉移性疾病之化學療法方案；b)先前不超過一個緩解性放射線療法過程；c)允許至多一個用非化學治療劑(例如激酶抑制劑、免疫治療劑等)之先前治療作為用於轉移性疾病之治療；d)先前無用銻-89、釷或類似藥劑進行放射性同位素療法；及e)若在3

年多前給與，則允許一個先前新輔助或輔助化學療法方案；11)對先前激素療法無限制；12)患者在研究藥物投與之前結束所有療法至少4週；13)預期壽命 ≥ 3 個月；14)患者簽署陳述其瞭解所提出治療之研究性質的知情同意文件；15)所需初始實驗室資料：a) $WBC \geq 3,000/\mu l$ 、b) $ANC \geq 1,500/\mu l$ 、c)血小板計數 $\geq 100,000/\mu l$ 、d)肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限、e)總膽紅素 $\leq$ 正常值上限(患有吉爾伯特氏病(Gilbert's Disease)之患者將除外)；f)SGOT(AST) ≤ 1.5 倍正常值上限及f)SGPT(ALT) ≤ 1.5 倍正常值上限；16)認為紫杉烷引起畸形(為此，性伴侶處於育齡之男性同意使用適當避孕措施(避孕激素或阻隔法)持續參與研究之持續時間。)；及17)若肥胖(體重 $>$ 理想體重之20%)，則患者必須用使用經調整之身體表面積(BSA)(基於所計算之調整體重)或實際BSA計算之劑量治療。

入選準則中之進行性疾病定義為以下任一者(可量測疾病、骨掃描或PSA進展)：1)可量測疾病進展(自最大消退之時間起目標病變之最長直徑(LD)的總和增加 $>20\%$ 或出現一或多種新病變之客觀跡象。)；2)骨掃描進展(出現任一以下構成進展：(a)骨掃描時可歸因於前列腺癌之兩個或兩個以上新病變；或(b)骨掃描時可歸因於前列腺癌以及PSA升高之一個新病變。)；或3)PSA進展(在疾病之放射線攝影證據存在下，PSA升高(≥ 5 ng/mL)，其自基線連續升高兩次，彼此相隔至少一週。若證實性PSA值小於篩選PSA值，則需要用於PSA升高之另一測試證明進展。))。

若任一以下準則適用，則患者不適合入選此項研究：1)患者不能接受任何其他研究性藥劑；2)患者可繼續每天服用多維生素、低劑量

(≤ 400 IU qd)維生素D、促鈣三醇(Calcitrol)(≤ 0.5 mcg qd)及鈣補充劑，但所有其他草藥、替代及食品補充劑(亦即PC-Spes、Saw Palmetto、St John Wort等)必須在開始治療之前中斷；3)服用穩定劑量雙膦酸鹽之患者(其發展後續腫瘤進展)可繼續此藥物治療。(然而，不允許患者在即將研究前或研究期間開始雙膦酸鹽療法，因為開始雙膦酸鹽可能會混淆不良事件之解釋。)；4)已知有腦轉移之患者自此臨床試驗中排除，因為其通常發展可混淆神經及其他不良事件之評估的進行性神經功能障礙；5)具有歸因於基於溶劑之多西他賽(Taxotere)之過敏性反應病史的患者不適於該研究；6)排除患有重大心血管疾病之患者，包括充血性心臟衰竭(紐約心臟協會(New York Heart Association)III級或IV級)、活動性心絞痛或最近心肌梗塞(在最近6個月內)；7)不納入患有除非黑色素瘤皮膚癌以外之「當前活動性」第二惡性疾病之患者。(若患者完成治療，則不認為其患有「當前活動性」第二惡性疾病且現在認為(其醫師認為)處於低復發風險中。)；8)不受控制之間發性疾病，包括(但不限於)進行中或活動性感染、有症狀之充血性心臟衰竭、不穩定型心絞痛、心律不整或限制學習要求順應性之精神病/社交情形；或9)因為當用骨髓抑制療法治療時，具有免疫缺陷之患者處於增加之致死感染風險中，所以接受組合抗反轉錄病毒療法之HIV陽性患者由於可能與多西他賽之藥物動力學相互作用而自研究中排除。

劑量及投藥

所有患者均用每3週靜脈內投與*Nab*-多西他賽(輸注60分鐘 $\pm$ 5分鐘)加每日經口投與兩次(早上及晚間)5 mg潑尼松來治療。在第I期之

各週期的第1天，各組3位患者各接受60、75、100、125、150、175或200 mg/m² Nab-多西他賽輸注1小時。視先前各組之3位患者中所觀察到的毒性概況而定，遞增Nab-多西他賽之劑量。

功效終點

主要功效終點為達成經證實之前列腺特異性抗原(PSA)反應之患者的百分比，其中PSA反應定義為PSA正常化或PSA減少。PSA正常化定義為僅用放射線療法治療原發性疾病之患者的PSA<1.0 ng/ml及已進行前列腺切除術之患者偵測不到PSA，持續相隔至少4週之連續2次評估。PSA減少定義為PSA值自治療前降低≥50%，持續相隔至少4週之連續2次評估。在開始治療前之2週內量測治療前PSA值。

第二功效終點包括：a)使用實體腫瘤反應評估準則(RECIST)之準則達到經證實之客觀完全或部分總體腫瘤反應的患有可量測疾病之患者的百分比；b)出現PSA進展之時間；c)使用RECIST準則基於腫瘤反應之無進展存活時間。

PSA評估

在先前工作中，其他人已顯示PSA之治療後減少的預後重要性。Tahir SA等人*Clin Cancer Res.* 2003;9:3653-9。基於此工作，NCI協作組提出用於雄激素非依賴性疾病之治療後PSA變化的以下準則。Kelly WK等人*J Clin Oncol.* 1993;11:607-615。

PSA正常化定義為僅用放射線療法治療原發性疾病之患者的PSA<1.0 ng/ml及已進行前列腺切除術之患者偵測不到PSA，持續相隔至少4週之連續2次評估。

PSA減少定義為PSA值自治療前降低≥50%，持續相隔至少4週之

連續2次評估。在開始治療前之2週內量測治療前PSA值。

PSA進展定義為符合進展準則之PSA增加之日期(亦即並非證實之日期)。

在已達成PSA減少 $\geq 50\%$ 之患者中，由以下定義進展：1) PSA增加高於最低點50%；及2) PSA增加最少5 ng/mL，或PSA增加至治療前PSA值；及3)由相隔至少2週之第二次連續PSA升高證實。

在PSA未降低 $\geq 50\%$ 之患者中，由以下定義進展：1) PSA增加高於治療前含量或PSA最低點含量25%(無論何者最低)；及2) PSA增加最少5 ng/mL；及3)由相隔至少2週之第二次連續PSA升高證實。

應注意：若因為患者在初始觀察到PSA進展後開始新抗癌療法而未觀察到證實，則認為患者具有經證實之PSA進展。

反應

在基線時，腫瘤病變如下分類：可量測(可用習知技術在至少1個維度[記錄最長直徑]上準確量測為 ≥ 20 mm或用螺旋CT掃描 ≥ 10 mm之病變)或不可量測(所有其他病變，包括小病變[根據習知技術最長直徑 < 20 mm或用螺旋CT掃描 < 10 mm]及真正不可量測之病變)。

將每種器官至多最多5個病變且總共10個病變(代表所有涉及器官)之所有可量測病變鑑別為目標病變且在基線時記錄及量測。基於尺寸(具有最長直徑之病變)及對於準確重複量測之適合性(藉由成像技術或在臨床上)選擇目標病變。計算所有目標病變之最長直徑總和且報導為基線最長直徑總和。使用基線最長直徑總和作為參照，藉此表徵客觀腫瘤反應。

將所有其他病變(或疾病部位)鑑別為非目標病變。

將在根據RECIST準則具有可量測及/或不可量測病變之患者中評估抗腫瘤活性。

使用以下定義基於基線後各時間點之目標病變評估反應：完全反應(CR)：在初始記錄後至少4週，證實所有已知疾病消失且無新部位或疾病相關症狀。評估所有部位，包括不可量測部位，諸如滲出液或標記。部分反應(PR)：目標病變之最長直徑總和降低至少30%，取在初始記錄後至少4週證實之基線最長直徑總和作為參照。當所有可量測疾病已完全消失時，亦記錄PR，但仍存在不可量測部分(亦即腹水)，但其不進展。穩定疾病(SD)：既不縮小至足以符合部分反應，亦不增加至足以符合進行性疾病。進行性疾病(PD)：目標病變之最長直徑總和增加至少20%，取自治療開始後所記錄之最長直徑的最小總和作為參照；或出現一或多個新病變；或非目標病變之明確進展。

非目標病變之反應評估定義如下：完全反應(CR)：在初始記錄後至少4週證實所有非目標病變消失及腫瘤標記含量正常化。穩定疾病(SD)：保持一或多個非目標病變及/或維持腫瘤標記含量高於正常界限。進行性疾病(PD)：出現一或多個非目標病變及/或現有非目標病變之明確進展。無法評估(UE)：在基線時或自治療開始後證明無非目標病變。

出現PSA進展之時間

使用卡普蘭-邁耶方法概述出現PSA進展之時間。出現PSA進展之時間定義為自第一次給與研究藥物至開始PSA進展之時間。在其最後PSA評估時檢查在追蹤結束時未出現PSA進展之患者。

基於腫瘤反應之無進展存活時間

使用卡普蘭-邁耶方法概述無進展存活時間。無進展存活時間定義為自第一次給與研究藥物至開始疾病進展或患者死亡(任何原因)(無論何者先發生)之時間。在患者無進展之最後已知時間檢查未出現疾病進展或未死亡之患者。

安全性/耐受性終點

主要安全性終點為在HRPC患者中確定*Nab*-多西他賽之MTD及DLT。其他第二安全性/耐受性終點包括治療中出現不良事件(AE)及嚴重不良事件(SAE)的發生率、實驗室異常及在給與研究藥物期間之骨髓抑制最低點，及經歷劑量修改、劑量中斷及/或過早中斷各研究藥物之患者的百分比。

適當時，根據NCI不良事件常見術語準則v3.0(CTCAE) (參見<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>)對研究期間發生之AE分級。不包括在毒性量表上之AE指定為1級=輕度、2級=中度、3級=嚴重、4級=危及生命及5級=死亡。判定不可能、可能或明確與研究藥物有關之非嚴重AE不需要進一步評估，但進行記錄。根據研究者之判斷，可因AE中斷研究藥物。如藉由事件嚴重程度所指示，評估需要毒性控制之患者且至少每週進行評估。

根據不良事件分級之NCI CTCAE系統，3級或4級之實驗室值描述為「嚴重」或「危及生命」。舉例而言， $<500/\text{mm}^3$ 之嗜中性白血球計數將符合實驗室準則之4級(「危及生命」)。此描述並不總是將AE之「嚴重」準則評估為「危及生命」的同義詞。本文提供AE及SAE之定義。

為使AE根據「危及生命」準則視為嚴重的，其在醫學上判斷為

具有「因所發生事件而死亡之即刻風險」，並非因為危及生命結果之理論可能性。在嗜中性白血球計數 $<500/\text{mm}^3$ 之情況下，AE將記錄為4級嗜中性白血球減少症之AE，但其並非自動地視為SAE，除非研究醫師判定此代表患者之即刻危及生命事件。具體而言，簡單型4級嗜中性白血球減少症並不報導為SAE。與發熱、感染或住院相關之嗜中性白血球減少症報導為SAE。

自研究藥物起始至研究結束或治療結束後30天(無論何者更久)追蹤治療群體中之患者的AE發展。僅明顯證明未投與研究藥物之患者可自治療群體中排除。

藥物動力學終點

藥物動力學終點包括消除率常數、消除半衰期、體積分佈(V_z)、最大血漿藥物濃度(C_{max})、 T_{max} 、血漿濃度相對於時間曲線下面積(AUC_{inf})及血漿清除率。

實驗室評估

血液學參數-為研究最大骨髓抑制程度，由第一治療週期之最嚴重級別及由在治療期間任何時間之最嚴重級別概述WBC、ANC、血小板計數及血紅蛋白濃度之CTCAE級別。對於各組提供具有在第一次給與研究藥物後出現之3級或4級CTCAE血液學值之患者的發生率。列出3級或4級血液學值之患者的資料。

臨床化學-使用CTCAE針對ALT、AST、總膽紅素及肌酐概述肝功能及腎功能。由治療第一週期之最嚴重級別及由各治療方案在治療期間任何時間之最嚴重級別概述具有各CTCAE級別之患者的數目及百分比；使用CMH測試檢驗治療方案差異。對於各組提供在第一次

給與研究藥物後出現3級或4級CTCAE化學值之患者的發生率。列出3級或4級化學值之患者的資料。

分子生物標記之評估

評估小窩蛋白-1(Cav1)之表現量。

結果

在用包含白蛋白及多西他賽之奈米粒子組合物(亦即*Nab*-多西他賽)(劑量為75 mg/m² q3wk)或*Nab*-多西他賽與潑尼松之組合治療的42位患者中量測患者之PSA(前列腺特異性抗原)反應率。在僅用*Nab*-多西他賽治療之13位患者中，在3/13(23%)中出現經證實之PSA反應。在用*Nab*-多西他賽加潑尼松治療之29位患者中，在13/29(45%)中出現經證實之PSA反應，此比率幾乎為對於僅用*Nab*-多西他賽治療所見反應率之兩倍。因此，基於*Nab*之多西他賽傳遞使得潑尼松對前列腺癌腫瘤之作用增強。

實例4. 在局部晚期NSCLC患者中*Nab*-太平洋紫杉醇以及卡鉑及胸部輻射之第I期研究

三分之一的NSCLC患者呈現局部不可切除疾病。與每週太平洋紫杉醇(Taxol)及卡鉑並行之化學放射線療法之中值存活時間為約14個月。在患有不可切除III期NSCLC之患者中，使用每週*Nab*-太平洋紫杉醇以及卡鉑及胸部輻射療法開始第I期試驗以確定安全性及耐受性。

患有不宜動手術的IIIA期或IIIB期NSCLC、PS 0-1及FEV₁>800 ml之患者參與遞增劑量組，經修改之3+3設計為每週*Nab*-太平洋紫杉醇，以40 mg/m²開始且以20 mg/m²增量增加，與持續7週每週卡鉑

(AUC 2)及藉由3D順形或強度調節技術並行進行33個分次之胸部輻射組合。患者每21天接受2個週期之鞏固療法，使用全劑量*Nab*-太平洋紫杉醇(每週100 mg/m²，持續3週)及卡鉑(AUC 6，在各週期之第一天)。DLT(劑量限制性毒性)期定義為並行化學輻射期。

結果

11位患者參與。10位患者以2個劑量水準之*Nab*-太平洋紫杉醇治療，亦即40 mg/m²(6位患者)及60 mg/m²(4位患者)。一位患者簽署同意，但接著退出。6位患者以40 mg/m²治療而無DLT。4位患者以60 mg/m²治療且有2種DLT，輻射性皮炎及食管炎。並行治療期間之2-3級毒性包括：嗜中性白血球減少症、中性白血球減少性發熱、貧血、血小板減少症、疲勞、食管炎、黏膜炎、噁心、皮膚炎、低氧及脫水。在並行治療期間未見到4級毒性。可評估十位患者之反應，其中9位為部分反應且1位為穩定疾病。7位患者在參與後3、5、6、7及8、16及20個月出現進展，且3位患者在2、4及28個月時保持穩定。每週*Nab*-太平洋紫杉醇之推薦第II期劑量為40 mg/m²。

當與每週卡鉑及胸部輻射組合使用時，40 mg/m²之每週*Nab*-太平洋紫杉醇為安全的且耐受性良好。

儘管出於清楚理解之目的，以上本發明已經由說明及實例之方式略為詳細地描述，但熟習此項技術者顯而易知，將實施某些微小變化及修改。因此，描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含含有太平洋紫杉醇(paclitaxel)及白蛋白之奈米粒子的組合物的用途，其係用於製備治療個體之NSCLC的藥物，其中該藥物用於與鉑基藥劑一起投與，其中該治療之個體係基於選自由以下組成之群的特徵進行選擇：(i)至少約70歲、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該個體係至少約70歲。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該治療係基於該NSCLC具一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(ii) SPARC之差異含量、(iii)低氧標記之差異含量、(iv)腫瘤酸性之差異程度、(v) gp60之差異含量、(vi)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(vii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(viii)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(ix)差異Kras突變、(x)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xi)差異白蛋白攝取。

【第4項】

如請求項3之用途，其中該治療係基於該NSCLC具有差異含量之

小窩蛋白-1(CAV1)。

【第5項】

如請求項4之用途，其中該治療之個體係基於具有高量小窩蛋白-1(CAV1)進行選擇。

【第6項】

如請求項3之用途，其中該治療係基於該NSCLC具有低氧差異含量。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該低氧差異含量為碳酸酐酶-9(CA-9)之差異含量或LDH(例如LDH-5)之差異含量。

【第8項】

如請求項3之用途，其中該治療係基於該NSCLC具有腫瘤酸性之差異程度。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該腫瘤酸性之差異程度係基於HIF-1 α 之差異含量、HIF-2 α 之差異含量或分化胚胎軟骨細胞表現基因1(DEC-1)之差異含量。

【第10項】

如請求項1之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以約50 mg/m²與約125 mg/m²之間投與。

【第11項】

如請求項1之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以每週投與。

【第12項】

如請求項1之用途，其中該鉑基藥劑以約AUC=2與約AUC=6之間投與。

【第13項】

如請求項1之用途，其中該鉑基藥劑以每三週投與一次。

【第14項】

如請求項1之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以100 mg/m²每週投與且該鉑基藥劑以AUC=6每三週投與一次。

【第15項】

如請求項1之用途，其中該 NSCLC 為 IIIB 期 NSCLC 或 IV 期 NSCLC。

【第16項】

如請求項1之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及該鉑基藥劑以非經腸投與。

【第17項】

如請求項1之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及該鉑基藥劑以靜脈內投與。

【第18項】

如請求項2之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以約50 mg/m²與約125 mg/m²之間投與。

【第19項】

如請求項2之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米

粒子的該組合物以每週投與。

【第20項】

如請求項2之用途，其中該鉑基藥劑以約AUC=2及約AUC=6之間投與。

【第21項】

如請求項2之用途，其中該鉑基藥劑以每三週投與一次。

【第22項】

如請求項2之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以100 mg/m²每週投與且該鉑基藥劑以AUC=6每三週投與一次。

【第23項】

如請求項2之用途，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC或IV期NSCLC。

【第24項】

如請求項2之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及該鉑基藥劑以非經腸投與。

【第25項】

如請求項2之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物及該鉑基藥劑以靜脈內投與。

【第26項】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該等奈米粒子中之太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。

【第27項】

如請求項26之用途，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。

【第28項】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。

【第29項】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該鉑基藥劑為卡鉑(carboplatin)。

【第30項】

如請求項1至25中任一項之用途，其中該個體為人類。

【第31項】

一種包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物的用途，其係用於製備治療個體之NSCLC的藥物，其中該藥物用於與鉑基藥劑一起投與，且其中該藥物用於與胸部輻射一起投與。

【第32項】

如請求項31之用途，其中該個體係至少約70歲。

【第33項】

如請求項31或32之用途，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以約20 mg/m²至約60 mg/m²之間每週投與、該鉑基藥劑以約AUC=2至約AUC=6之間每週投與，且該胸部輻射藉由3D順形或強度調節技術以約25至約40個之間之分次同時進行。

【第34項】

一種評估NSCLC個體是否會對治療有反應之方法，其包含評估

NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(a)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(b) SPARC之差異含量、(c)低氧標記之差異含量、(d)腫瘤酸性之差異程度、(e) gp60之差異含量、(f)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(g) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(h)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(i)差異Kras突變、(j)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(k)差異白蛋白攝取，其中該NSCLC之一或多種特徵指示該個體會對該治療有反應且該治療包含i)有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及ii)有效量之鉑基藥劑。

【第35項】

如請求項34之方法，其中該個體係至少約70歲。

【第36項】

如請求項34之方法，其中該NSCLC之評估特徵為小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量。

【第37項】

一種鑑別可能對治療有反應之NSCLC個體的方法，該治療包含a)包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物及b)鉑基藥劑，其中該方法包含：(A)鑑別具有NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵的該個體：(i)至少約70歲、(ii)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(iii) SPARC之差異含量、(iv)低氧標記之差異含量、(v)腫瘤酸性之差異程度、(vi) gp60之差異含量、(vii)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(viii)S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(ix)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(x)差異Kras突變、(xi)腫瘤相

關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xii)差異白蛋白攝取；及(B)評估NSCLC之一或多種選自由以下組成之群的特徵：(i)小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量、(ii) SPARC之差異含量、(iii)低氧標記之差異含量、(iv)腫瘤酸性之差異程度、(v) gp60之差異含量、(vi)胸苷酸合成酶(TS)之差異含量、(vii) S期激酶相關蛋白(Skp2)之差異含量、(viii)單核苷酸多形現象(SNP)之異型接合性(LOH)的差異損失、(ix)差異Kras突變、(x)腫瘤相關基因之啟動子區域的差異甲基化、及(xi)差異白蛋白攝取。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該個體係至少約70歲。

【第39項】

如請求項37之方法，其中該NSCLC之選擇特徵為小窩蛋白-1(CAV1)之差異含量。

【第40項】

如請求項34之方法，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物以100 mg/m²每週投與且該鉑基藥劑以AUC=6每三週投與一次。

【第41項】

如請求項34之方法，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC或IV期NSCLC。

【第42項】

如請求項37之方法，其中包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的該組合物之有效量為每週投與100 mg/m²且該鉑基藥劑之有

效量為每三週投與一次AUC=6。

【第43項】

如請求項37之方法，其中該NSCLC為IIIB期NSCLC或IV期NSCLC。

【第44項】

如請求項34至43中任一項之方法，其中該等奈米粒子中之太平洋紫杉醇經白蛋白包覆。

【第45項】

如請求項44之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。

【第46項】

如請求項34至43中任一項之方法，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。

【第47項】

如請求項34至43中任一項之方法，其中該鉑基藥劑為卡鉑。

【第48項】

如請求項34至43中任一項之方法，其中該個體為人類。

【第49項】

一種有效量之包含含有太平洋紫杉醇及白蛋白之奈米粒子的組合物的用途，其係用於製備治療個體之NSCLC的藥物，其中該藥物用於與有效量之鉑基藥劑一起投與，其中該藥物以100 mg/m²每週投與，且其中該鉑基藥劑以AUC=6每三週投與一次。

【第50項】

如請求項49之用途，該個體係至少約70歲

【第51項】

如請求項49或50之用途，其中該等奈米粒子包含經白蛋白包覆之太平洋紫杉醇。

【第52項】

如請求項51之用途，其中該組合物中之該等奈米粒子的平均直徑不大於約200 nm。