



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0109025
(43) 공개일자 2013년10월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 47/42* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 35/04* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7034199
- (22) 출원일자(국제) 2011년05월20일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년12월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/037449
- (87) 국제공개번호 WO 2011/153009
 국제공개일자 2011년12월08일
- (30) 우선권주장
 61/396,800 2010년06월02일 미국(US)
 61/449,513 2011년03월04일 미국(US)
- (71) 출원인
 아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
 미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 스위트
 2100 월사이어 불바드 11755
- (72) 발명자
 데사이, 네일, 피.
 미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 스위트
 2100 월사이어 불바드 11755
- 순-시옹, 페트릭
 미국 90049 캘리포니아주 로스엔젤레스 #311 사우스 배링턴 애비뉴 149
- (74) 대리인
 양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 27 항

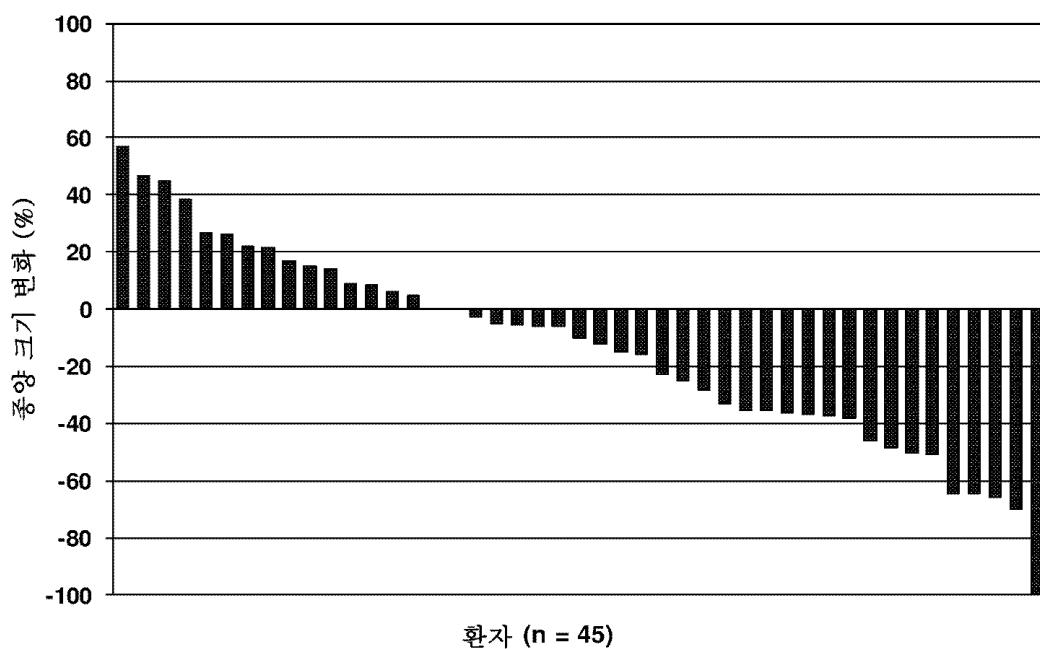
(54) 발명의 명칭 방광암의 치료 방법

(57) 요 약

본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 전이성 방광암 및 비-근육-침습성 방광암을 비롯한 방광암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

대 표 도

종양 반응



특허청구의 범위

청구항 1

개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 방광암이 비-근육-침습성 방광암인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 방광암이 BCG, 미토마이신 C, 또는 인터페론을 사용한 치료에 불응성인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물이 방광내로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 나노입자 조성물이 약 150 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 나노입자 조성물이 매주 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 방광암이 백금-불응성 방광암인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 백금-불응성 방광암이 전이성 방광암인 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 나노입자 조성물이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 나노입자 조성물이 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 나노입자 조성물이 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 12

개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 백금-기반 작용제; 및 (c) 유효량의 항대사물을 공동으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암을 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 방광암이 백금-불응성 방광암인 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 암이 국소 진행성 방광암인 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 근육-침습성 방광암인 방법.

청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물이 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 나노입자 조성물이 약 260-300 mg/m²로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 백금-기반 작용제가 카르보플라틴인 방법.

청구항 19

제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 항대사물이 켐시타빈인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 카르보플라틴이 약 5의 AUC로 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 켐시타빈이 약 800 mg/m²로 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 내의 나노입자가 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 조성물 내의 나노입자가 약 200 nm 미만의 평균 직경을 갖는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅된 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 방광암이 요로상피 암종인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 방광암이 고등급 방광암인 방법.

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원에 대한 교차-참조

[0002]

본원은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 출원 번호 61/396,800 (2010년 6월 2일 출원) 및 미국 특허 출원 번호 61/449,513 (2011년 3월 4일 출원)을 기초로 한 우선권을 주장한다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 방광암을 치료하기 위한 방

법 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 방광암은 북미에서 5번째로 가장 흔한 암이다. 비-근육-침습성 방광암은 치료하기 어렵고, 방광 내로 주입된 약물(방광내(intravesical) 작용제)을 투여받은 환자의 50%까지 암의 재발을 경험할 것이다. 표준 방광내 요법에 실패한 고등급, 비-근육-침습성 방광암의 환자에 대한 전형적인 2차(second-line) 치료는 전체 방광의 수술적 제거인 방광절제술이다. 그러나, 많은 환자는 부족한 수술 후보이거나 이 선택을 거부한다. 미국암학회(American Cancer Society)에서는 대략 70,980명의 사람이 미국에서 2009년에 방광암으로 진단받았고, 대략 18,170명이 이 질환으로 인해 사망한 것으로 추정한다. 미국에서 방광암의 유병률은 500,000명을 초과한다.
- [0006] 전이성 방광암은 백금-기반 작용제로 치료한다. 시스플라틴-기반 화학요법에 대한 초기의 감수성에도 불구하고, 진행성 또는 전이성 질환의 장기 제어율은 5% 미만으로 남아있다. 백금-기반 요법으로 이전에 치료한 전이성 요로상피암에 대한 표준 2차 화학요법제는 현재 없다. 상기 상황에서, 파클리탁셀 및 도세탁셀이 20% 미만의 전체 반응률에도 불구하고 일반적으로 사용된다.
- [0007] 방광암의 재발률은 또한 방광암 치료를 위한 추가의 도전과제를 제시한다. 예를 들어, 비-근육-침습성 방광암에 대해 BCG(바실러스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin))로 치료한 환자의 50%까지 5년 이내에 재발을 경험할 것이다. 반복된 BCG 치료 과정은 80% 실패율까지 이른다. 현재 2차 방광내 요법에 대한 반응률은 평균 20% 미만이다.
- [0008] 탁산(예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀)은 광범위한 인간 암에 대한 항종양 활성을 가진 디터페노이드 약물 클래스이다. 파클리탁셀은 원래 주목나무(Yew tree)의 수피에서 단리되었고, 미세소관 파괴의 정상 기능을 저해함으로써 작용하는 것으로 알려졌다. 파클리탁셀은 미세소관의 제작 블록인 튜불린의 β 하위단위에 결합하여, 미세소관 구조의 과다-안정화를 일으킨다. 생성되는 파클리탁셀/미세소관 구조는 분해할 수 없고, 따라서 유사분열을 막고 혈관생성을 억제한다.
- [0009] 일부민-기반 나노입자 조성물은 실질적으로 수불용성 약물, 예컨대 탁산을 전달하기 위한 약물 전달 시스템으로서 개발되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868 및 6,537,579와, 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002 및 2007/0082838을 참조한다. 일부민-기반 나노입자 기술은 실질적으로 수불용성 약물을 질환 부위로 수송하고 전달하기 위해 단백질 일부민의 천연 특성을 이용한다. 이를 나노입자는 신체 자체의 수송 과정으로 쉽게 통합되고, 일부민에 대한 종양의 인력을 이용할 수 있어서, 나노입자 내의 보다 고농도의 활성 약물의 표적 부위로의 전달을 가능하게 한다. 추가로, 일부민-기반 나노입자 기술은 투여 과정에서 독성 화학물질, 예컨대 용매에 대한 필요를 제거함으로써 약물의 용해도를 개선하는 능력을 제공하여, 용매-관련 부작용의 제거를 통해 안전성을 잠재적으로 개선한다.
- [0010] 본원에 참조된 모든 공개물, 특히, 특히 출원 및 공개된 특히 출원의 개시내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

- [0011] 발명의 개요
- [0012] 본 발명은 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 (이하에서 또한 "나노입자 조성물" 또는 "탁산 나노입자 조성물"로도 언급함)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 일부민은 인간 혈청 일부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 일부민으로 코팅된 파클리탁셀(또는 도세탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하(예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 일부민 안정화된 나노입자 제제(Nab-파클리탁셀(아브락산(Abraxane)®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀(아브락산®)이다.
- [0013] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 탁산은 일부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는

방법을 제공하고, 여기서 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다 (예컨대 약 200 nm 미만). 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 턱산은 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 Nab-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 유효량의 Nab-파클리탁셀을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0014] 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다.
- [0015] 방광암을 치료하기 위한 조합 요법을 또한 제공한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 하나의 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 턱산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 턱산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀 (또는 도세탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민 안정화된 나노입자 제제 (Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, (a) 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 켐시타빈)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴); 및 (c) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 켐시타빈)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법을 선행 보조 환경 (neoadjuvant setting)으로 수행한다.
- [0017] 본원에 기재된 방법으로 치료할 수 있는 방광암은 전이성 방광암, 비-근육-침습성 방광암, 또는 표준 요법 (예컨대 BCG)에 불응성이거나 표준 요법 후 재발한 방광암을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG-불응성 비-근육-침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불응성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불응성 전이성 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 치료는 1차 (first line) 치료이다. 일부 실시양태에서, 치료는 2차 치료이다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 방광내로 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 방광내로 투여하는 것을 포함하는, 비-근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 비-근육-침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광암에 대한 보다 조기 요법으로부터 진행하였다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광암에 대한 보다 조기 요법에 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 방광암에 걸려 있다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 방광내로 투여하는 것을 포함하는, BCG-불응성 비-근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 BCG-불응성 비-근육-침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 약 100 mg 내지 약 600 mg, 예를 들어 약 150 mg 내지 약 500 mg (예컨대 약 500 mg)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물을 매주 투여한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시

양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 전이성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 전이성 방광암 (예컨대 전이성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불응성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불응성 전이성 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 약 150 내지 약 350 mg/m^2 , 예컨대 약 260 내지 약 300 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 3주마다 1회 투여된다.

[0020] 본원에 기재된 방법은 다음 목적 중 임의의 하나 이상에 대해 사용할 수 있다: 방광암의 하나 이상의 증상을 경감시킴, 방광암의 진행을 지연시킴, 방광암 환자에서 종양 크기를 수축시킴, 방광암 종양 성장을 억제함, 전체 생존을 연장시킴, 무질환 생존을 연장시킴, 방광 질환 진행까지의 시간을 연장시킴, 방광암 전이를 예방 또는 지연시킴, 기존재하는 방광암 전이를 감소시킴 (예컨대 근절시킴), 기존재하는 방광암 전이의 발생 또는 부하를 감소시킴, 방광암의 재발을 예방함.

[0021] 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량을 또한 제공한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육-침습성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 BCG, 미토마이신 C, 또는 인터페론을 사용한 치료에 불응성이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 방광내로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 150 mg 내지 약 500 mg 의 용량으로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 매주 1회 투여된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 전이성 방광암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 260 mg/m^2 내지 약 300 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 3주마다 1회 투여된다.

[0024] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 백금-기반 작용제; 및 (c) 유효량의 항대사물을 공동으로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불응성 방광암이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 암은 국소 진행성 방광암이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 암은 근육-침습성 방광암이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 $260\text{--}300 \text{ mg/m}^2$ 로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제은 카르보플라틴이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 항대사물은 켐시타빈이다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 카르보플라틴은 약 5의 AUC로 정맥내로 투여된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 켐시타빈은 약 800 mg/m^2 로 정맥내로 투여된다.

[0025] 상기 3개의 단락 중 어느 하나의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0026] 상기 4개의 단락 중 어느 하나의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 직경 (예컨대 약 200 nm 미만의 평균 직경)을 갖는다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 탁산은 알부민으로 코팅된다. 본 단락의 임의의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 방광암은 요로상피 암종이다.

[0027] 상기 5개의 단락 중 어느 하나의 실시양태에 따른 일부 실시양태에서, 방광암은 고등급 방광암이다.

[0028] 본 발명의 이들 및 다른 측면 및 이점은 후속하는 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위로부터 명백해질 것이다. 본원에서 설명되는 다양한 실시양태의 하나, 일부 또는 모든 특성은 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 아브락산®으로 치료한 45명의 백금-불응성 방광암 환자에서 종양 크기의 변화 %를 보여준다.
- 도 2는 아브락산®으로 치료한 백금-불응성 방광암 환자에 대한 카플란 마이어 (Kaplan Meier) 무진행 생존 그래프를 보여준다.
- 도 3은 아브락산®으로 치료한 백금-불응성 방광암 환자에 대한 카플란 마이어 전체 생존 그래프를 보여준다.
- 도 4는 아브락산®으로 치료한 백금-불응성 방광암 환자에 대한 전체 생존에 영향을 미치는 예후 인자의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 발명의 상세한 설명
- [0031] 본 발명은 턱산 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써, 방광암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.
- [0032] 본 발명자들은 일부민 및 턱산을 포함하는 나노입자, 즉, Nab-파클리탁셀을 포함하는 조성물이 방광암을 치료하는데 있어서 고도로 효과적이다는 것을 발견하기에 이르렀다. 예를 들어, 이전에 바실러스 칼메트-게랭 (BCG)을 사용한 치료에 실패한 18명의 환자에 대한 연구에서, 28%가 방광내 투여에 의한 Nab-파클리탁셀을 사용한 치료 12주 후에 완전 반응을 나타낸 것으로 밝혀졌다. 백금-불응성 2차 전이성 요로상피 암종을 치료하는데 있어서 Nab-파클리탁셀의 II상 연구에서, Nab-파클리탁셀은 33%의 반응률 및 58%의 임상 이익을 보이는 것으로 나타났고, 이것은 2차 UC 환경에서 현재까지 보고된 최고 반응률 중 하나를 나타낸다. Nab-파클리탁셀은 또한 전이성 요로상피 암종이 있는 환자에서 2차 요법으로서 정맥내로 투여된 Nab-파클리탁셀의 II상 연구에서 44% (13/29)의 전체 반응률 및 76% (22/29)의 질환 제어율을 보였다. 따라서, Nab-파클리탁셀은 비-침습성 및 전이성 방광암을 모두 포함한 방광암을 치료하기 위해 특히 유용하다.
- [0033] 따라서, 본원은 개체에게 턱산 및 일부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 또한, 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트 및 단위 투여량을 제공한다.
- [0035] 정의
- [0036] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하여 유익한 또는 목적하는 결과를 얻기 위한 방법이다. 본 발명의 목적에서, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 질환으로부터의 하나 이상의 증상의 경감, 질환 정도의 악화, 질환의 안정화 (예를 들어, 질병의 악화의 예방 또는 지연), 질환 전파 (예를 들어, 전이)의 예방 또는 지연, 질환 재발의 예방 또는 지연, 질환의 재발률 감소, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선, 질환 관해 (부분적 또는 완전)의 제공, 질환 치료에 필요한 하나 이상의 다른 의약의 용량 감소, 질환 진행의 지연, 삶의 질 증가, 및/또는 생존의 연장. "치료"에는 방광암의 병리학적 결과의 감소가 또한 포함된다. 본 발명의 방법은 상기 치료 측면 중 임의의 하나 이상을 고려한다.
- [0037] 용어 "개체"는 포유동물을 나타내고, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, "위험이 있는" 개체는 방광암 발병 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 질환이 존재할 수 있거나 존재하지 않을 수 있고, 본원에 기재된 치료 방법 이전에 검출가능한 질환을 보일 수 있거나 보이지 않을 수 있다. "위험이 있는"은 본원에서 설명되는, 방광암 발생과 상관성이 있는 측정가능한 파라미터인 소위 하나 이상의 위험 인자를 갖는다는 것을 나타낸다. 하나 이상의 이들 위험 인자를 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)이 없는 개체보다 더 높은 암 발생 확률을 갖는다.
- [0039] "보조 환경"은 개체가 방광암 병력을 갖고, 일반적으로 (그러나, 반드시는 아님) 수술 (예를 들어, 적출 수술), 방사선요법, 및 화학요법을 포함하고 이로 제한되지 않는 요법에 반응성인 임상 환경을 나타낸다. 그러나, 그의 방광암 병력 때문에, 이들 개체는 질환 발병의 위험이 있는 것으로 간주된다. "보조 환경"에서의 치료 또는 투여는 후속적 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도 (예를 들어, 보조 환경의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주될 때)는 몇몇 인자, 가장 일반적으로는 최초로 치료되었을 때의 질환의 정도에 좌우된다.
- [0040] "선행 보조 환경"은 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행되는 임상 환경을 나타낸다.

- [0041] 본원에서 사용되는 바와 같이, 방광암 발생의 "지연"은 질환의 연기, 저해, 둔화, 지체, 안정화, 및/또는 발달 연기를 의미한다. 이러한 지연은 질환의 병력 및/또는 치료받는 개체에 따라 상이한 시간 길이의 지연일 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 개체에서 질환이 발생하지 않기 때문에 사실상 예방을 포함할 수 있다. 방광암 발생을 "지연시키는" 방법은 방법 비사용시에 비해 제시된 기간 내에 질환 발생의 확률을 감소시키고/시키거나 제시된 기간 내에 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 그러한 비교는 일반적으로 통계상 유의한 수의 대상체를 사용한 임상 연구를 기초로 한다. 방광암 발생은 전산화 측 단층촬영 (CAT 스캔), 자기 공명 영상 (MRI), 초음파, 응고 시험, 동맥조영술, 생검, 소변 세포검사, 및 방광경검사를 포함하고 이로 제한되지 않는 표준 방법을 사용하여 검출가능할 수 있다. 또한, 발생은 초기에 검출가능하지 않은 방광암 진행을 의미할 수 있고, 발생, 재발, 및 발현을 포함한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여됨을 의미한다. "~와 함께"는 한 치료 종류를 또 다른 치료 종류에 더하여 투여하는 것, 예컨대 동일한 개체에 대한 다른 작용제의 투여 이외의 본원에서 설명되는 나노입자 조성물의 투여를 의미한다. 따라서, "~와 함께"는 개체에 대한 다른 치료 종류의 전달 전, 동안 또는 후에의 한 치료 종류의 투여를 의미한다.
- [0043] 본원에서 사용되는 용어 "유효량"은 특정 장애, 병태 또는 질환의 치료, 예컨대 하나 이상의 그의 증상의 개선, 완화, 감소, 및/또는 지연에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다. 방광암에 대해, 유효량은 방광암에서 종양을 수축시키고/시키거나 종양의 성장 속도를 감소시키기 위해 (예컨대 종양 성장을 억제하기 위해) 또는 다른 원치 않은 세포 증식을 예방 또는 지연시키기 위해 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 방광암 발생을 지연시키기 위해 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 예방 또는 지연시키기 위해 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 개체에서 재발률을 감소시키기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 투여로 투여될 수 있다. 방광암의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 방광암 세포의 수 감소; (ii) 종양 크기 감소; (iii) 말초 장기 내로의 방광암 세포 침윤의 어느 정도의 억제, 지체, 둔화 및 바람직하게는 정지; (iv) 종양 전이의 억제 (즉, 어느 정도의 둔화 및 바람직하게는 정지); (v) 종양 성장의 억제; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발의 예방 또는 지연; (vii) 종양 재발률의 감소, 및/또는 (viii) 방광암과 연관된 하나 이상의 증상의 어느 정도의 완화를 유도할 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용되는 용어 "동시 투여"는 조합 요법 내의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이내, 예컨대 약 10, 5, 또는 1분 이내의 임의의 시간 간격으로 투여됨을 의미한다. 제1 및 제2 요법이 동시에 투여될 때, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물 (예를 들어, 제1 및 제2 요법을 모두 포함하는 조성물) 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 제1 요법은 하나의 조성물 내에 함유되고, 제2 요법은 또 다른 조성물 내에 함유된다)에 함유될 수 있다.
- [0045] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "순차적인 투여"는 조합 요법 내의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 60분 또는 그 초과 중의 임의의 시간을 초과하는 시간 간격으로 투여됨을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법이 먼저 투여될 수 있다. 제1 및 제2 요법은 동일한 또는 상이한 패키지 또는 키트에 함유될 수 있는 별개의 조성물에 함유된다.
- [0046] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동 투여"는 조합 요법에서 제1 요법의 투여 및 제2 요법의 투여가 서로 겹치는 것을 의미한다.
- [0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성인"은 생물학상 또는 다른 면에서 바람직하지 않은 물질이 아님을 의미하고, 예를 들어 물질은 임의의 심각한 바람직하지 않은 생물학적 효과 또는 그가 함유되는 조성물의 임의의 다른 성분과 해로운 상호작용을 야기하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학적 및 제조 시험의 요구되는 표준을 충족하고/하거나 미국 식품의약청 (U.S. Food and Drug administration)의 불활성 성분 가이드 (Inactive Ingredient Guide)에 포함된다.
- [0048] 본원에서 설명되는 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태로 "이루어지는" 및/또는 "본질적으로 이로 이루어지는" 것으로 이해된다.
- [0049] 본원에서 값 또는 파라미터 앞의 "약"은 값 또는 파라미터 자체에 대한 변동을 포함한다 (또한 기재한다). 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"에 대한 기재를 포함한다.
- [0050] 본원 및 첨부되는 청구의 범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 ("a", "or", 및 "the")는 문맥상 명백히 나타내지 않으면 복수의 대상을 포함한다.

[0051] **방광암의 치료 방법**

[0052] 본 발명은 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 나노입자 내의 턱산은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 파클리탁셀은 알부민으로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 방광암은 저등급 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 고등급 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 침습성이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-침습성이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-근육 침습성이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 방광암은 유두상 종양 및 편평 (flat) 암종을 포함하고 이로 제한되지 않는, 이행 세포 암종 또는 요로상피 암종 (예컨대 전이성 요로상피 암종)이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 방광의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 요관의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 요도의 요로상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 신우의 요로상피 암종이다.

[0056] 일부 실시양태에서, 방광암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 비-편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 소세포 암종이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 방광암은 조기 방광암, 비-전이성 방광암, 비-침습성 방광암, 비-근육-침습성 방광암, 원발성 방광암, 진행성 방광암, 국소 진행성 방광암 (예컨대 적출불가능한 국소 진행성 방광암), 전이성 방광암, 관해 중 방광암, 진행성 방광암, 또는 재발성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 국소성 적출가능한, 국소성 적출불가능한, 또는 적출불가능한 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 표준 방광-내 주입 (방광내) 요법에 불응성인 고등급, 비-근육-침습성 암이다.

[0058] 본원에 제공된 방법은 방광암으로 진단되거나 방광암으로 의심되는 개체 (예를 들어, 인간)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 중 임의의 나이이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 수술을 거부하였다. 일부 실시양태에서, 개체는 의학적으로 수술불가능하다. 일부 실시양태에서, 개체는 Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b, 또는 T4의 임상 병기에 있다.

[0059] 일부 실시양태에서, 개체는 하나 이상의 표준 요법 후의 재발성 방광암 (예컨대 Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b, 또는 T4의 임상 병기의 방광암)이 있다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 BCG이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 미토마이신 C이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 인터페론이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 방광내로 투여되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 사용한 치료 후의 재발성 방광암 (예컨대 Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b, 또는 T4의 임상 병기의 방광암)이 있다.

[0060] 일부 실시양태에서, 개체는 하나 이상의 표준 요법에 대해 불응성이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 BCG이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 미토마이신 C이다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 방광내로 투여되었다. 일부 실시양태에서, 표준 요법은 인터페론이다. 일부 실시양태에서, 개체는 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 사용한 치료 후의 재발성 방광암 (예컨대 Ta, Tis, T1, T2, T3a, T3b, 또는 T4의 임상 병기의 방광암)이 있다.

[0061] 일부 실시양태에서, 개체는 조기 방광암, 비-전이성 방광암, 원발성 방광암, 진행성 방광암, 국소 진행성 방광암, 예를 들어 전이성 방광암, 관해 중 방광암, 진행성 방광암, 또는 재발성 방광암이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 턱산의 비-나노입자 제제, 예를 들어, 턱솔 (Taxol)® 또는 턱소테레 (Taxotere)®, 백금-기반 작용제, BCG, 미토마이신 C, 또는 인터페론)를 사용한 방광암 치료에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 턱산의 비-나노입자 제제, 예를 들어, 턱솔® 또는 턱소테레®, 백금-기반 작용제, 또는 BCG)를 사용한 방광암 치료에 대해 초기에 반응성이지만 치료 후에 진행되었다.

- [0062] 일부 실시양태에서, 개체는 방광암과 연관된 하나 이상의 증상을 보이는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광암의 초기 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광암의 진행성 병기에 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 방광암 발병의 유전적 또는 다른 소인이 있다 (예를 들어, 위험 인자를 가진다). 일부 실시양태에서, 방광암의 위험이 있는 개체는 예를 들어, 방광암을 경험한 친척이 있는 개체, 및 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 그 위험이 결정된 개체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대해 양성이다 (예를 들어 IHC 표준에 기초하여). 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대해 음성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 FGFR2 내에 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 p53 내에 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 MIB-1 내에 돌연변이를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 FEZ1/LZTS1, PTEN, CDKN2A/MTS1/P6, CDKN2B/INK4B/P15, TSC1, DBCCR1, HRAS1, ERBB2, 및 NF1 내에 돌연변이를 갖는다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 개체는 부분적 또는 완전 일염색체 (monosomy) (예컨대 일염색체 9)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 염색체 11p 내에 결실이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 염색체 13q 내에 결실이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 염색체 17p 내에 결실이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 염색체 1p 내에 결실이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 8p12-22의 염색체 상실이 있다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 개체는 p73, c-myc, 또는 사이클린 D1을 과다발현한다.
- [0065] 본원에 제공된 방법은 보조 환경에서 실시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 실시하고, 즉, 방법은 1차/결정적 요법 전에 수행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 이전에 치료받은 개체를 치료하기 위해 사용된다. 본원에서 제공되는 임의의 치료 방법은 이전에 치료받지 않은 개체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법으로서 사용된다.
- [0066] 본원에 기재된 방법은 다양한 측면의 방광암 치료에 유용하다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 세포 증식 (예컨대 방광암 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기준재하는 방광암 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 균절하는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함)의 전이가 감소한다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기준재하는 방광암 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)의 발생 또는 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 종양 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중의 임의의 하나 포함) 감소된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.

- [0071] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 중의 임의의 하나까지 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암이 있는 개체의 생존을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 또는 24개월 중의 임의의 하나까지 연장시킨다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암이 있는 개체에서 하나 이상의 증상을 경감시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산은 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0074] 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여 방법은 일부 실시양태에서 하나의 다른 작용제의 투여와 함께 수행된다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 2가지 이상의 화학요법제가 나노입자 조성물 내의 탁산에 추가로 투여된다. 이들 2가지 이상의 화학요법제는 상이한 클래스의 화학요법제에 속할 수 있다 (그러나, 반드시 그렇지는 않다).
- [0076] 본원에서 설명되는 방광암의 임의의 치료 방법에 사용하기 위한, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물을 또한 제공한다.
- [0077] **나노입자 조성물의 용량 및 투여 방법**
- [0078] 개체 (예컨대 인간)에게 투여된 탁산 나노입자 조성물의 용량은 특정 조성물, 투여 방식, 및 치료되는 방광암의 유형에 따라 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 객관적인 반응 (예컨대 부분적 반응 또는 완전 반응)의 유도에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 완전 반응의 유도에 효과적인 양이다. 일부 실시양태에서, 투여되는 탁산 나노입자 조성물의 양 (예를 들어, 단독으로 투여될 때)은 탁산 나노입자 조성물로 치료한 개체의 집단 중에서 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 또는 64% 초과 중 임의의 전체 반응률을 생성하기에 충분한 양이다. 본원에 기재된 방법의 치료에 대한 개체의 반응은 예를 들어 RECIST 수준, 방광경검사 (생검과 함께 또는 생검을 수행하지 않으면서), 생검, 세포검사, 및 CT 영상화를 기초로 하여 결정할 수 있다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 음성 생검을 생성하기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 소변 세포검사를 기초로 하여 반응 (부분적 또는 완전)을 생성하기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 소변 세포검사를 기초로 하여 음성 생검 및 반응 (부분적 또는 완전)을 생성하기에 충분한 양이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 전신 독성, 예컨대 2, 3, 또는 4 등급 전신 독성, 예컨대 혈뇨, 배뇨곤란, 요폐, 빈뇨/요 급박, 또는 방광 연축을 야기하기에 충분하지 않은 양이다.
- [0081] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 무진행 생존을 연장시키기 위해 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 전체 생존을 연장시키기 위해 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양 (예를 들어 단독으로 투여될 때)은 탁산 나노입자 조성물로 치료한 개체의 집단 중에서 약 50%, 60%, 70%, 또는 77% 초과 중 임의의 임상 이익을 생성하기에 충분한 양이다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 치료 전의 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, 방광암 세포의 수, 또는 종양 성장률에 비해 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성에 비해 종양의 크기, 암 세포의 수, 또는 종양의 성장 속도를 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 임의의 하나로 감소시키기 위해 충분한 양이다. 상기 효과의 세기를 측정하기 위해 표준 방법, 예컨대 정제된 효소를 사용한 시험관내 검정, 세포-기반 검정, 동물 모델, 또는 인간 시험을 이용할 수 있다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 독성 효과 (즉, 임상적으로 허용되는 수준의 독성을 초과하는 효과)를 유도하는 수준 미만이거나 또는 조성물이 개체에게 투여될 때 잠재적인 부작용이

제어되거나 허용될 수 있는 수준이다.

- [0084] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 동일한 투여 요법 후에 조성물의 최대 허용 용량 (MTD)에 근접한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 임의의 하나를 초과한다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 임의의 다음 범위 내에 포함된다: 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg. 일부 실시양태에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg 범위, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 150 mg 내지 약 500 mg 범위, 예를 들어, 약 150 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450 mg, 약 475 mg, 또는 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 낮거나 (약 0.1 mg/ml), 또는 높고 (약 100 mg/ml), 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml 중 임의의 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 적어도 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 중 임의의 하나이다.
- [0086] 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적인 유효량은 적어도 약 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 또는 1080 mg/m² 중 임의의 하나의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 약 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², 또는 30 mg/m² 중 임의의 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여당 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², 또는 1 mg/m² 중 임의의 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 다음 범위 중 임의의 하나에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m², 약 5 내지 약 10 mg/m², 약 10 내지 약 25 mg/m², 약 25 내지 약 50 mg/m², 약 50 내지 약 75 mg/m², 약 75 내지 약 100 mg/m², 약 100 내지 약 125 mg/m², 약 125 내지 약 150 mg/m², 약 150 내지 약 175 mg/m², 약 175 내지 약 200 mg/m², 약 200 내지 약 225 mg/m², 약 225 내지 약 250 mg/m², 약 250 내지 약 300 mg/m², 약 300 내지 약 350 mg/m², 또는 약 350 내지 약 400 mg/m². 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 5 내지 약 300 mg/m², 예컨대 약 100 내지 약 150 mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 또는 약 140 mg/m²이다.
- [0087] 임의의 상기 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg 중 임의의 하나를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 중 임의의 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다.

- [0088] 나노입자 조성물의 투여를 위한 예시적인 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주 중단 없이, 4주 3회, 3주 1회, 2주 1회, 또는 3주 2회를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 2주 1회, 3주 1회, 4주 1회, 6주 1회, 또는 8주 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 매주 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 임의의 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 임의의 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 임의의 하나 초과이다. 일부 실시양태에서, 투여 계획에 중단이 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이내이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 및 11회의 투여를 위해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회 투여를 위해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 10일에 걸쳐 투여되고, 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이내이고, 각각의 투여시에 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$, 약 $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $150 \text{ mg}/\text{m}^2$, 약 $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 예컨대 약 $0.25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 약 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 내지 약 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$ 이다.
- [0090] 조성물의 투여는 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월 내지 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 임의의 하나에 걸쳐 투여된다.
- [0091] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 계획으로 제시될 때 $5-400 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있거나, 또는 매주 계획으로 제시될 때 $5-250 \text{ mg}/\text{m}^2$ (예컨대 $80-150 \text{ mg}/\text{m}^2$, 예를 들어 100-120 mg/m^2)일 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 3주 계획에서 약 60 내지 약 300 mg/m^2 (예를 들어, 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$)이다.
- [0092] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 계획은 매주 중단 없이 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$; 매주 $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 4주 3회; 매주 $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, 4주 3회; 매주 $125 \text{ mg}/\text{m}^2$, 4주 3회; 매주 $125 \text{ mg}/\text{m}^2$, 3주 2회; 매주 중단 없이 $130 \text{ mg}/\text{m}^2$; $175 \text{ mg}/\text{m}^2$, 2주 1회; $260 \text{ mg}/\text{m}^2$, 2주 1회; $260 \text{ mg}/\text{m}^2$, 3주 1회; 3주마다 $180-300 \text{ mg}/\text{m}^2$; 매주 중단 없이 $60-175 \text{ mg}/\text{m}^2$; $20-150 \text{ mg}/\text{m}^2$, 매주 2회; 및 $150-250 \text{ mg}/\text{m}^2$, 매주 2회를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단을 기초로 하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.
- [0093] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10 치료 사이클 중 임의의 하나 동안 치료된다.
- [0094] 본원에서 설명되는 조성물은 약 24시간보다 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 주입할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 임의의 하나 미만의 주입 시간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 시간에 걸쳐 투여된다.
- [0095] 나노입자 조성물 내의 탁산 (일부 실시양태에서 파클리탁셀)의 다른 예시적인 용량은 약 $50 \text{ mg}/\text{m}^2$, $60 \text{ mg}/\text{m}^2$, $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, $90 \text{ mg}/\text{m}^2$, $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $120 \text{ mg}/\text{m}^2$, $160 \text{ mg}/\text{m}^2$, $175 \text{ mg}/\text{m}^2$, $200 \text{ mg}/\text{m}^2$, $210 \text{ mg}/\text{m}^2$, $220 \text{ mg}/\text{m}^2$, $260 \text{ mg}/\text{m}^2$, 및 $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 중 임의의 하나를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 3주 계획으로 제시될 때 약 $100-400 \text{ mg}/\text{m}^2$, 또는 매주 계획으로 제시될 때 약 $50-250 \text{ mg}/\text{m}^2$ 일 수 있다.
- [0096] 나노입자 조성물은 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 방광내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 경막내, 경첨막, 및 경피를 포함하는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속적 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투

제공하고, 여기서 조성물은 3주 1회 정맥내로 투여된다.

- [0104] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공하고, 여기서 방광암은 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공하고, 여기서 방광암은 백금-불용성 전이성 방광암이다.
- [0105] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백금-불용성 방광암 (예컨대 백금-불용성 요로상피 암종)의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백금-불용성 전이성 방광암 (예컨대 백금-불용성 전이성 요로상피 암종)의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법을 제공한다.
- [0106] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암 (예컨대 요로상피 암종)이 있는 개체의 생존을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 백금-불용성 방광암 (예컨대 백금-불용성 요로상피 암종)이 있는 개체에서 생존을 연장시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 백금-불용성 전이성 방광암 (예컨대 백금-불용성 전이성 요로상피 암종)이 있는 개체에서 생존을 연장시키는 방법을 제공한다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 개체에게 턱산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 세포 증식 (예컨대 방광암 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광

암은 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백금-불용성 방광암 (예컨대 백금-불용성 요로상피 암종) 세포 증식 (예컨대 방광암 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 백금-불용성 전이성 방광암 (예컨대 백금-불용성 전이성 요로상피 암종) 세포 증식 (예컨대 방광암 종양 성장)을 억제하는 방법을 제공한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이를 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이를 억제하는 방법을 제공하고, 여기서 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절하는) 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절하는) 방법을 제공하고, 여기서 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다.

[0110] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)의 발생 또는 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 방광내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)은 2차 치료로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 나노입자 조성물 (예를 들어 Nab-파클리탁셀)이 개체에게 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예를 들어, Nab-파클리탁셀)를 포함하는 약 100 내지 약 300 mg/m^2 (예컨대 약 260 mg/m^2)의 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존재하는 방광암 (예컨대 요로상피 암종) 종양 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 방법을 제공하고, 여기서, 방광암은 전이성 백금-불용성 방광암이다.

조합 요법의 투여 방식

[0111] 상기 섹션에 기재된 투여법은 단독요법 및 조합 요법 환경 모두에 적용된다. 조합 요법을 위한 투여 방식을 아래에 추가로 설명한다.

- [0113] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동시에 투여된다. 약물이 동시에 투여될 때, 나노입자 내의 약물 및 다른 작용제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 다른 작용제를 모두 포함하는 조성물) 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 나노입자는 한 조성물 내에 함유되고, 다른 작용제는 또 다른 조성물 내에 함유된다) 내에 함유될 수 있다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 순차적으로 투여된다. 나노입자 조성물 또는 다른 작용제가 먼저 투여될 수 있다. 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동일한 또는 상이한 패키지에 함유될 수 있는 별개의 조성물에 함유될 수 있다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 공동 투여이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간이 서로 겹친다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여는 비-공동 투여이다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 백금-기반 작용제의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 켐시타빈)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 켐시타빈)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 항대사물의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴); 및 (c) 유효량의 항대사물 (예컨대 뉴클레오시드 유사체, 예를 들어 켐시타빈)을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물, 백금-기반 작용제, 및 항대사물의 투여는 공동 투여이다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물, 카르보플라틴, 및 켐시타빈의 투여는 공동 투여이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알

부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 260 mg/m²의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m²의 겹시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 260 mg/m²의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m² 겹시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암 (예컨대 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암 (예컨대 국소 진행성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암 (예컨대 국소 진행성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암 (예컨대 국소 진행성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암 (예컨대 국소 진행성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암 (예컨대 국소 진행성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예

컨대 아브락산®)를 포함하는 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 백금-불응성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 백금-불응성 방광암 (예컨대 백금-불응성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암 (예컨대 근육-침습성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암 (예컨대 근육-침습성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암 (예컨대 근육-침습성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 조성물; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암 (예컨대 근육-침습성 요로상피 암종)을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 일부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 선행 보조 환경에서 국소 진행성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 국소 진행성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 800-1000 mg/m^2 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다.

를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 선행 보조 환경에서 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 각각의 사이클의 제1일에 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 각각의 사이클의 제1일에 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 각각의 사이클의 제1일 및 제8일에 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 근육-침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육-침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 각각의 사이클의 제1일에 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 각각의 사이클의 제1일에 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 각각의 사이클의 제1일 및 제8일에 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 선행 보조 환경에서 근육 침습성 방광암의 치료를 필요로 하는 개체에서 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 투여하는 (예를 들어 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공하고, 방법은 선행 보조 환경에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 선행 보조 환경에서 국소 진행성 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 국소 진행성 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 개체에게 (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ 의 켐시타빈을 정맥내로 투여하는 (예를 들어, 공동 투여하는) 것을 포함하는, 선행 보조 환경에서 국소 진행성 방광암이 있는 개체에서 종양 크기를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0128] 나노입자 조성물, 백금-기반 작용제, 및 항대사물을 포함하는 제약 조성물, 키트, 및 의약을 또한 제공한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 포함하는, 방광암을 치료하기 위한 제약 조성물 (또는 의약)을 제공한다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물; (b) 유효량의 카르보플라틴; 및 (c) 유효량의 켐시타빈을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 방광암을 치료하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0129] 일부 실시양태에서, (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐시타빈을 포함하는, 방광암을 치료하기 위한 제약 조성물 (또는 의약)을 제공한다. 일부 실시양태에서, (a) 약 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ 아브락산®; (b) 약 5-6의 AUC의 카르보플라틴; 및 (c) 약 $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ 켐

시타빈을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 방광암 (예를 들어, 국소 진행성 방광암; 선 행 보조 환경에서 국소 진행성 방광암)을 치료하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0130] **나노입자 조성물**

[0131] 본원에서 설명되는 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서 본질적으로 그로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 수난용성 약물 (예컨대 탁산)의 나노입자는 예를 들어, 각각 그 전부가 참고로 포함된 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579, 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002, 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 WO08/137148에 개시되어 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 임의의 하나 이하의 평균 또는 중간 직경을 갖는 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 또는 중간 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 멀균-여과가능하다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물 내의 나노입자는 약 200 nm 이하, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중의 임의의 하나 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나)가 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중의 임의의 하나 이하를 비롯하여 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나)가 예를 들어 약 20 내지 약 200 nm, 약 40 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150, 약 50 내지 약 120, 및 약 60 내지 약 100 nm 중의 임의의 하나를 포함하는 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 해당한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 알부민은 디슬피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중의 임의의 하나 포함)의 알부민이 가교결합된다 (예를 들어 하나 이상의 디슬피드 결합을 통해 가교결합된다).

[0135] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 형태의 탁산을 모두 포함하고, 여기서 조성물 내의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나의 탁산은 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 탁산은 나노입자 중량의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 초과 중의 임의의 하나를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합성 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합성 물질 (예컨대 중합성 매트릭스)이 실질적으로 없는 탁산의 코어를 포함한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 나노입자 부분 및 비-나노입자 부분 둘 모두에 알부민을 포함하고, 여기서 조성물 내의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중의 임의의 하나의 알부민이 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중의 임의의 하나의 범위 내에 해당한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 이하 중의 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1 중 임의의 하나이다.

[0138] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.

[0139] 본원에서 설명되는 나노입자는 건조 제제 (예컨대 동결건조된 조성물) 내에 존재하거나 또는 생체적합성 매질

내에 혼탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질은 물, 완충된 수성 매질, 염수, 완충된 염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀젼 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

[0140] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K 의 고도 가용성 구형 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장 내에 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디솔피드 다리, 1개의 유리 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서의 교환 수혈 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조)과 함께 저혈량 쇼크의 예방 및 치료를 위해 권고된다 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조). 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 그러한 비-인간 알부민의 사용은 예를 들어 비-인간 동물, 예컨대 가축에서 이들 조성물의 사용의 측면 (가정 애완동물 및 농업 측면 포함)에서 적절할 수 있다.

[0141] 인간 혈청 알부민 (HSA)는 다수의 소수성 결합 부위 (지방산에 대해 총 8개, HSA의 내인성 리간드)를 가지고, 다양한 세트의 탁산, 특히 중성 및 음하전된 소수성 화합물에 결합한다 (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). 2개의 고친화도 결합 부위가 HSA의 하위도메인 IIA 및 IIIA에서 제시되었고, 이는 극성 리간드 특징부에 대한 부착점으로서 기능을 하는 표면 근처에 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 신장된 소수성 포켓이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a)], [Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)], [Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990)], [Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998)], [Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999)], [He et al., Nature, 358, 209-15 (199b)], 및 [Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)]). 파클리탁셀 및 프로포폴이 HSA에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a)], [Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000)], [Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995)], 및 [Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiol. Reanim., 41, 308-12 (1994)] 참조). 추가로, 도세탁셀이 또한 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0142] 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 탁산에 대한 담체로서 역할을 하고, 즉, 조성물 내의 알부민은 탁산을 수성 매질 내에 보다 쉽게 혼탁가능하도록 만들거나 알부민을 포함하지 않는 조성물에 비해 혼탁액을 유지하는 것을 돋는다. 이것은 탁산을 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있어서, 개체 (예컨대 인간)에 대한 탁산 투여시의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 조성물에는 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (Cremophor) (크레모포르 EL® (巴斯프 (BASF)) 포함)이 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에는 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 나노입자 조성물이 개체에게 투여될 때 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 야기할 정도로 조성물 내의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 충분하지 않으면, 조성물에는 "크레모포르가 실질적으로 없거나" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다". 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중의 임의의 하나 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다.

[0143] 본원에서 설명되는 조성물 내의 알부민의 양은 조성물 내의 다른 성분에 따라 상이할 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 혼탁액 내에, 예를 들어 안정한 콜로이드성 혼탁액 (예컨대 나노입자의 안정한 혼탁액)의 형태 내에 탁산을 안정화하기 위해 충분한 양의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 내에 탁산의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우, 알부민의 양은 또한 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 결정된다.

[0144] 탁산은 연장된 기간 동안, 예컨대 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간 중 임의의 시간 동안 수성 매질 내에 혼탁된 (예컨대 가시적인 침전 또는 침강 없이) 상태로 유지되면 수성 혼탁액 내에 "안정화된" 것이다. 혼탁액은 개체 (예컨대 인간)에 대한 투여를 위해, 반드시는 아니지만 일반적으로 적합하다. 혼탁액의 안정성은 저장 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대 4°C))에서 일반적으로 (그러나, 반드시는 아님) 평가된다. 예를 들어, 혼탁액은 혼탁액의 제조 약 15분 후에 육안상으로 또는 1000배의 광학 현미경 하에 관찰할 때 가시적인 면상침전 (flocculation)

또는 입자 응집을 보이지 않는다면 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속화된 시험 조건 하에, 예컨대 약 40°C를 초과하는 온도에서 평가할 수 있다.

- [0145] 일부 실시양태에서, 알부민은 탁산을 특정 농도로 수성 혼탁액 내에 안정화하기 위해 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 내의 탁산의 농도는 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg/ml 중 임의의 하나를 비롯하여 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 탁산의 농도는 적어도 약 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 및 50 mg/ml 중의 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 조성물에 계면활성제 (예컨대 크레모포르)가 없도록 또는 실질적으로 없도록 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액체 형태의 조성물은 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.
- [0147] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민, 예를 들어, 알부민 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 알부민 대 탁산의 중량비는 상이한 알부민 및 탁산 조합물에 대해 최적화되어야 할 것이지만, 일반적으로 알부민, 예를 들어, 알부민 대 탁산의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 알부민 대 탁산 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 임의의 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1 중 임의의 하나이다.
- [0148] 일부 실시양태에서, 알부민은 조성물이 심각한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 인간에 대한 탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키기 위해 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시키는"은 탁산에 의해 야기되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과, 및 탁산을 전달하기 위해 사용된 전달 비허클 (예컨대 탁산을 주사에 적합하도록 하는 용매)에 의해 야기된 부작용의 감소, 경감, 제거, 또는 회피를 나타낸다. 그러한 부작용은 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 밀열, 아나필락시스 반응, 정맥 혈전증, 혈관외유출, 및 이들의 조합을 포함한다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적이고, 탁산과 연관된 다른 부작용, 또는 부작용의 조합이 감소될 수 있다.
- [0149] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산® (Nab-파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산® (Nab-파클리탁셀)이다. 아브락산®은 직접 주사 가능한 생리학적 용액에 분산될 수 있는 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이다. 적합한 수성 매질, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사 또는 5% 텍스트로스 주사 내에 분산될 때, 아브락산®은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드성 혼탁액을 형성한다. 콜로이드성 혼탁액 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물에 잘 녹기 때문에, 아브락산®은 묽은 농도 (0.1 mg/ml 파클리탁셀)로부터 진한 농도 (20 mg/ml 파클리탁셀) (예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml 포함)의 광범위한 농도로 재구성될 수 있다.
- [0150] 나노입자 조성물의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력의 조건 (예를 들어, 초음파 처리, 고압 균질화 등) 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 WO08/137148에 개시되어 있다.
- [0151] 간단히 설명하면, 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 유기 용매에 용해시키고, 용액을 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 이어서, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 얻어진 분산액을 추가로 동결건조할 수 있다. 적합한 유기 용매는 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어

1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 또는 9:1의 비)일 수 있다.

[0152] 나노입자 조성물 내의 다른 성분

[0153] 본원에서 설명되는 나노입자는 다른 작용제, 부형제, 또는 안정화제를 포함하는 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정 음하전된 성분을 첨가할 수 있다. 그러한 음하전된 성분은 글리콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어지는 담즙산의 담즙산염; 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴(난황) 기반 인지질을 포함하는 인지질, L-α-디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아리올포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC)을 포함하는 다른 인지질, 및 다른 관련 화합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 음하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어, 나트륨콜레스테릴 술페이트 등도 첨가제로서 적합하다.

[0154] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에 투여하기 위해 적합하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수의 측면, 가정애완동물 및 농업용 동물에서와 같이 포유동물에 투여하기 위해 적합하다. 나노입자 조성물의 매우 다양한 적합한 제제가 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596 및 6,096,331 참조). 다음 제제 및 방법은 단지 예시적이고, 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하지 않는다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수, 또는 오렌지 쥬스에 용해된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사세 (sachet) 또는 정제, (c) 적절한 액체 내의 혼탁액, 및 (d) 적합한 에멀젼으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 상용성인 부형제 중의 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 대체로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 내의 활성 성분을 포함할 수 있고, 또한 활성 성분에 추가로 당업계에 공지된 상기 부형제를 함유하는 불활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아, 에멀젼, 젤 등에 활성 성분을 포함하는 향정을 포함할 수 있다.

[0155] 적합한 담체, 부형제, 및 희석제의 예는 락토스, 엑스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 제제는 윤활제, 습윤제, 유화 및 혼탁제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0156] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도된 수여체의 혈액과 상용성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 혼탁제, 가용화제, 비후제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 단지 사용 직전에 주사용 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조 (동결건조) 조건으로 저장할 수 있다. 즉석 (extemporaneous) 주사 용액 및 혼탁액은 이전에 설명한 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조할 수 있다. 주사가능 제제가 바람직하다.

[0157] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위, 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중의 임의의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 예를 들어 약 6.5, 7, 또는 8 중 임의의 하나 이상 (예컨대 약 8)을 비롯하여 약 6 이상으로 제제화된다. 조성물은 또한 적합한 장성 (tonicity) 개질제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이 되도록 만들 수 있다.

[0158] 키트, 의약, 및 조성물

[0159] 본 발명은 또한 임의의 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물, 및 단위 투여 형태를 제공한다.

[0160] 본 발명의 키트는 턱산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제품) 및/또는 또 다른 작용제 (예컨대 본원에서 설명되는 작용제)를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서 임의의 본원에

기재된 방법에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체의 선택에 대한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 제공된 설명서는 일반적으로 라벨 또는 포장 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 글로 표현된 설명서이지만, 기기 판독가능 설명서 (예를 들어, 자기 또는 광 저장 디스크에 저장된 설명서)도 허용가능하다.

[0161] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 방광암의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하기 위한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 미세소관 분해를 억제하는 유효량의 하나의 다른 작용제, 및 c) 방광암의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 다른 작용제를 투여 (예컨대 방광내 또는 정맥내 투여)하기 위한 설명서를 포함한다. 나노입자 및 다른 작용제는 별개의 용기 또는 단일 용기 내에 제공될 수 있다. 예를 들어, 키트는 하나의 별개의 조성물 또는 2개 이상의 조성물 (여기서, 하나의 조성물은 나노입자를 포함하고, 하나의 조성물은 또 다른 작용제를 포함한다)을 포함할 수 있다.

[0162] 본 발명의 키트는 적합한 포장 내에 존재한다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지 (jar), 가요성 용기 (예를 들어, 밀봉 마일라 (Mylar) 또는 플라스틱 백) 등을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 해석상의 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 본원은 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 병, 단지, 가요성 용기 등을 포함하는 제품을 또한 제공한다.

[0163] 나노입자 조성물의 사용에 관련한 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 계획, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 (bulk) 포장 (예를 들어, 다중-용량 포장) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 매주, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 이상 중의 임의의 기간 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해 본원에 개시된 바와 같은 충분한 투여량의 탁산 (예컨대 탁산)을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 다수의 단위 용량의 탁산 및 제약 조성물, 및 사용 설명서를 포함할 수 있고, 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서 보관 및 사용을 위해 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0164] 본원에 기재된 방법에 유용한 의약, 조성물, 및 단위 투여 형태를 또한 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 방광암 치료에 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 미세소관 분해를 억제하는 또 다른 작용제와 함께, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 방광암 치료에 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여 형태)을 제공한다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자 및 미세소관 분해를 억제하는 하나의 다른 작용제를 포함하는, 방광암 치료에 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여 형태)을 제공한다.

[0165] 당업자는 본 발명의 범위 및 취지 내에서 여러 실시양태가 가능함을 알 것이다. 이제 본 발명을 다음 비제한적인 실시예를 참조하여 더 상세히 설명할 것이다. 다음 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로도 그 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

실시예

[0167] 실시예 1. BCG-불용성 비-근육-침습성 방광암의 치료에서 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀의 방광내 투여의 I상 시험.

[0168] 본 실시예는 방광내로 투여될 때 비-근육 침습성 방광암의 치료에서 Nab-파클리탁셀의 활성을 입증한다.

적격성 기준

[0170] 포함 기준은 표준 방광내 요법 (BCG, 미토마이신 C, 또는 인터페론 포함)의 적어도 하나의 선행 요법이 실패한 재발성 고등급 (HG) Ta, T1, 및 Tis 이행 세포 암종을 포함하였다. 환자는 의학적 동반인환 또는 방광절제술의 거부 때문에 수술이 불가능하였다.

약물 투여

[0172] 0.9% 염화나트륨 내에 5 mg/ml로 재구성된 Nab-파클리탁셀을 2시간의 체류 시간의 멀균 도관 삽입을 통해 6주 동안 매주 1회 방광내로 투여하였다. 출발 용량은 150 mg이었고, 500 mg/100 ml의 최대 전달가능 용량 (MDD)이 달성될 때까지 용량 점증 모델을 사용하였다. Nab-파클리탁셀의 혈청 수준을 고압 액체 크로마토그래피를 사용

하여 배출 2시간 후에 모니터링하였다.

[0173] **치료 평가**

[0174] 1차 종점은 용량-제한 독성 (NCI 일반 독성 기준 3 및 4 등급 독성) 및 MDD이었고; 2차 종점은 반응률이었다. 효능은 생검, 세포검사, 및 CT 영상화를 사용한 세포진단에 의해 평가하였다. 독성을 NCICTC 3.0에 따라 평가하였다. 전신 용량-제한 독성 (DLT)은 2, 3, 4 등급 전신 독성으로 규정되었다. 국소성 DLT는 3 및 4 등급 혈뇨, 배뇨곤란, 요폐, 빈뇨/요 급박, 또는 방광 연축으로 규정되었다. 방광경검사, 생검, 및 소변 세포검사를 사용하여 처음 접적주입으로부터 12주 후에 추적 평가를 수행하였다.

[0175] 표 1은 파보나치 (Fabonacci) 용량 점증 설계에 따른 I상 용량 점증 (각각의 용량으로 치료된 3명의 환자)을 보여준다.

[0176] <표 1>

용량 수준	Nab-파클리탁셀 (mg)	최종 부피 (mL)	농도 (mg/ml)
D0	150	30	5.00
D1	225	45	5.00
D2	300	60	5.00
D3	375	75	5.00
D4	450	90	5.00
D5	500	100	5.00

[0177]

[0178] 표 2는 환자 인구 통계를 보여준다 (환자의 수 = 18)

[0179] <표 2>

특징	환자
중앙값 연령 (범위)	71 (56-84)
성별	
남성	13
여성	5
포함 대상	
수술 거부	16
의학적 수술불가	2
ECOG 상태	18
0	
임상 상태	
Ta	3
Tis	9
T1	6
BCG를 사용한 선행 요법	18

[0180]

[0181] 표 3은 15명의 완료된 환자에서 용량 수준에 의한 치료 관련 NCICTC 독성을 보여준다 (모든 독성은 1 등급이었다)

[0182] <표 3>

	150 mg	225 mg	300 mg	375 mg	450 mg	500 mg
배뇨곤란	0	1	1	1	0	2
요폐	1	0	0	1	0	0
빈뇨	0	1	0	0	0	1
혈뇨	1	0	0	1	0	1

[0183]

[0184] 18명의 환자 중 12명 (56%)이 1 등급 국소 독성을 경험하였고, 여기서 배뇨곤란이 가장 흔하였다. 2, 3, 또는 4 등급 약물 관련 국소 독성은 보이지 않았고, 용량 및 독성 사이의 명백한 상관성은 없었다. 108회의 방광내 접적주입 후에, 전신 독성은 발생하지 않았다.

[0185] 375 mg 용량까지 Nab-파클리탁셀의 전신 흡수는 없었다. 치료한 18명의 환자 중에서, Nab-파클리탁셀의 혈청 수준은 17/18명의 환자에서 검출가능하지 않았다 (<10 ng/ml). 1명의 환자는 450 mg 용량에서 16.8 ng/ml를 보였고, 이것은 표준 정맥내 투여 후에 검출된 평균 혈청 수준보다 3 규모 (magnitude) 더 낮았다. Nab-파클리탁셀의 투여에 의한 2 등급 이상의 독성은 발생하지 않았다.

[0186] 표 4는 12주 방광경검사 및 생검에 대한 개개의 임상 결과를 보여준다.

[0187]

<표 4>

환자 #	용량 (mg)	전임상 병기	반응	재발성 병기
1	150	T1	완전	
4	225	Tis	완전	
5	225	T1	완전	
6	225	Ta	완전	
10	375	T1	완전	
2	150	Tis	없음	Tis
3	150	Ta, Tis	없음	Ta, Tis
7	300	Ta, Tis	없음	Ta
8	300	Tis	없음	T1, Tis
9	300	Ta, Tis	없음	T1
11	375	Tis	없음	(생검 미실시)*
12	375	T1	없음	T2
13	450	T1, Tis	없음	Ta, Tis
14	450	Tis	없음	Tis
15	450	Ta	없음	Tis
16	500	Ta	없음	Ta
17	500	T1, Tis	없음	T1, Tis
18	500	Tis	없음	Tis

* 환자는 방광경검사 생검 없이 가시적인 유두상 질환의 발병 후에 방광절제술을 받았다.

[0188]

[0189] 18명의 평가된 환자 중 5명은 완전 반응 (음성 생검 및 소변 세포검사)을 보였다. 재발된 13명의 환자 중에서, 1명의 환자가 치료 평가 후에 병기 진행의 증거를 보였다.

[0190] 실험은 방광내 Nab-파클리탁셀이 최소 국소 독성 및 전신 흡수를 보이고, 불응성 비-근육-침습성 방광암 치료를 위한 양호한 반응률을 생성함을 입증한다.

[0191] **실시예 2. 전이성 요로상피 암종 환자에서 2차 요법으로서 단일 작용제 Nab-파클리탁셀의 II상 연구**

[0192] 본 실험은 전이성 질환에 대한 1차 시스플라틴-기반 치료가 실패한 전이성 요로상피암 환자에서 Nab-파클리탁셀의 효과를 입증한다.

[0193] 1차 백금 기반 화학요법시에 또는 그 후에 진행된 방광, 요관 또는 신우의 적출불가능한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 갖는 환자를 개방 2-단계 다기관 임상 시험에 등록하였다. 핵심 적격성 기준은 우세하게 이행 성인 세포 조직 구조, ECOG 수행 상태 0-2, 및 적절한 장기 기능을 갖는 측정가능한 질환을 포함하였다. 전이성 질환, 기존재하는 신경병증 (1 등급 이상) 또는 비제어된 뇌 전이 또는 다른 병에 대해 이전에 탁산으로 치료된 환자는 제외하였다.

[0194] **핵심 포함 대상**

[0195] 연령 ≥ 18 세

[0196] ECOG 수행 상태 ≤ 2

[0197] 국소 진행성 또는 전이성 질환

[0198] 조직학상 입증된 이행 세포 암종 (TCC가 주성분일 경우 혼합된 조직 구조 허용)

[0199] 전이성/재발성 질환에 대해 백금을 포함하는 하나의 선행 화학요법제 (적어도 1 사이클)가 투여되었어야 한다.

[0200] 환자가 마지막 투여 후 12개월 내에 진행될 경우 선행 보조 또는 보조 화학요법은 1차 요법으로 간주되었다.

[0201] 전이성 질환에 대한 선행 탁산 미처리.

[0202] 선행 탁산은 마지막 용량으로부터 12개월 초과이면 보조 또는 선행 보조 환경에서 허용되었다.

[0203] **핵심 제외 대상**

[0204] 전이성 질환에 대한 선행 탁산 (또는 선행 보조 또는 보조 탁산 후 □12개월)

- [0205] NCI-CTC 기준에서 □1의 기준에 해당하는 말초 신경병증.
- [0206] 임신 또는 수유 여성.
- [0207] 비제어된 뇌 또는 연수막 전이 (알려진 병변 및 그 적응증에 대한 의약, 예를 들어 스테로이드 둘 모두가 안정한 경우 치료된 뇌는 허용된다).
- [0208] 중증 또는 동시에 발생하는 병.
- [0209] 클래스 II-IV 울혈성 심부전의 병력.
- [0210] 피부의 기저 세포 암종 또는 자궁경부의 계내 암종 또는 우연히 진단되는 (incidental) 전립선암 (T1a, 글리슨 (Gleason) <7 PSA <10 ng/ml) 또는 등록 전에 5년 미만의 임의의 다른 종양을 제외한 다른 악성종양.
- [0211] 30일 미만 전의 시험용 요법 또는 방사선 요법.
- [0212] 적절한 피임을 사용하지 않는 환자.
- [0213] 치료
- [0214] Nab-파클리탁셀 (아브락산®) 260-300 mg/m² 3주마다 30분에 걸쳐 정맥내 투여. 사이클의 최대 수는 없고, 환자는 질환 진행, 허용되지 않는 독성, 및/또는 자발적인 중단시까지 치료될 수 있다. 예비투약은 필요하지 않았다.
- [0215] 평가
- [0216] 임상 평가, CBC 및 생화학은 기준선에서 및 각각의 사이클 전에 수행하고, 가슴, 복부, 및 골반의 CT 스캔을 2 사이클마다 반복하였다.
- [0217] 예비 치료: 병력, 신체 검사, 연구 참가자의 7일 내의 통상적인 혈액 조사, CT 가슴, 복부, 골반 및 골 스캔 (상승된 알칼리성 포스파타제 또는 골 통증의 경우), 및 연구 등록 28일 내의 뇌 영상 (임상적으로 나타낸 바와 같은)을 얻고 평가하였다.
- [0218] 치료 중: 병력, 신체 검사, 통상적인 혈액 조사 (q3주), CT 가슴, 복부, 골반 (q2개월)을 평가하였다.
- [0219] 종점
- [0220] 1차 종점은 RECIST-규정 객관적인 반응이었다. 반응 환자는 확인 CT 스캔을 반응 기록 후에 적어도 1개월 수행하였다. 2차 종점은 반응의 지속, 질환 제어율 (안정한 질환 >=16주, PR 또는 CR), PFS, 전체 생존, 안전성, 및 허용성.
- [0221] 연구 설계
- [0222] Nab-파클리탁셀은 반응률이 >20%일 경우 추가로 연구할 가치가 있다.
- [0223] 2 단계 설계: $P \leq 0.050$ 의 놀 (null) 가정 대 $P \geq 0.200$ 이 26.66의 예상된 샘플 크기 및 0.717의 초기 종료 확률을 갖는다는 대안을 시험하기 위해.
- [0224] 효과적이지 않으면, 그렇다고 결론내릴 0.046 확률이 존재한다 (상기 값에 대한 표적 = 0.050). 효과적이면, 그렇지 않다고 결론내릴 0.098 확률이 존재한다 (상기 값에 대한 표적 = 0.100).
- [0225] 2-단계 설계
- [0226] 단계 1: 21명의 환자. >1 반응이면 단계 2로 진행한다.
- [0227] 단계 2: 추가의 20명의 환자를 촉적시킨다.
- [0228] 10-15% 손실률을 가정하면, 총 증가는 48-50명의 환자일 것이다.
- [0229] 인구 통계 및 증가
- [0230] 표 5는 환자 인구 통계를 보여준다.

[0231] <표 5>

총 환자수		50*
중앙값 연령 (범위)		67 (42-88)
성별	M:F	32:6
수행 상태 (PS)	0.1:2	13:18.6
조직 구조	TCC:혼합	30:2
중앙값 사이클/환자		4 (1-12)
용량 감소		12/38 = 32%

* 모든 환자가 실험 시에 평가가능한 것은 아니다.

[0232]

예비 반응기 1

[0234] 표 6은 Nab-파클리탁셀로 치료한 환자의 예비 반응을 보여준다.

[0235] <표 6>

최고의 객관적인 반응	평가가능한 29명의 환자	%
CR	1	3% (CI 0.09-17.8%)
부분 반응	12	41% (CI 23.5-61%)
안정한 질환	9	31% (CI 15.3-50.8%)
CR+PR+SD	22	76% (CI 56.5-89.7%)
진행성 질환	7	24% (CI 10.3-43.5%)

[0236]

[0237] 24개월의 기간에 걸쳐, 상기 2차 전이성 TCC 연구로의 증가는 활발하였다 (50명의 환자/5개 기관). Nab-파클리탁셀은 일반적으로 잘 허용되었고, 44%의 예비 ORR (13/29) 및 76%의 질환 제어율 (CR+PR+SD) (22/29)을 보여주었다.

[0238] 실시예 3A: 백금-불용성 2차 전이성 요로상피 암종 (UC)에서 단일-작용제 Nab-파클리탁셀의 II상 연구.

[0239] 상기 다기관 II상 연구에서, Nab-파클리탁셀의 단일 작용제로서의 효능 및 허용성을 백금-불용성 전이성 UC 환자에서 평가하였다.

방법

[0241] 1차 백금-기반 화학요법 이후에 진행하는 측정가능한 UC가 있는 환자를 상기 2-단계 시험에 등록하였다. ABI-007을 진행시까지 260 mg/m^2 IV q3주로 제공하였다. 임상 평가, CBC 및 혈액 화학 분석을 사이클마다 수행하고, CT 스캔을 2 사이클마다 시행하였다.

결과

[0243] 48명의 환자를 다음 기준선 특징으로 등록하였다: 남성:여성 40:8; 중간 연령 68; ECOG 수행 상태 0:1:2, 15:24:8. 248 사이클을 5.5 사이클/환자의 중앙값으로 전달하였고, 17/48명의 환자 (35%)는 용량 감소를 필요로 하였다. 가장 빈번한 유해 사례 (AE)는 탈모증 (12%), 피로 (12%), 통증 (12%), 신경병증 (9%) 및 구역질 (4%)이었다. 가장 빈번한 3+ 등급 AE는 통증 (45%), 고혈압 (14%), 피로 (8%), 관절 경직 (5%), 신경병증 (4%) 및 쇠약 (4%)이었다.

[0244] 40명의 환자가 반응에 대해 평가가능하였다: 1명 (2.5%)은 완전 반응 (CR)을 보이고, 11명 (28%)은 부분적 반응 (PR)을 보이고, 9명 (23%)은 안정한 질환 (SD)을 보이고, 20명 (49%)은 진행성 질환을 보였다. 1명의 환자가 반응에 대해 평가가능하지 않았고, 7명의 환자는 평가하기에는 너무 일찍 발생하였다.

[0245] 단일-작용제 ABI-007은 33% (12/36)의 반응률 (CR+PR) 및 58% (21/36)의 임상 이익률 (CR+PR+SD)로서 잘 허용되었고, 이것은 2차 UC 환경에서 현재까지 보고된 최고 반응률 중 하나를 나타낸다.

[0246] 실시예 3B: 백금-불용성 2차 전이성 요로상피 암종 (UC)에서 단일-작용제 Nab-파클리탁셀의 II상 연구.

[0247] 본 연구의 1차 목적은 2차 UC 환자에서 Nab-파클리탁셀의 종양 반응률 (ORR)을 이용하여 효능을 평가하기 위한 것이다. 2차 목적은 질환 제어율 (DCR), 무진행-생존 (PFS), 전체 생존 (OS) 및 안전성 및 허용성을 평가하기 위한 것이다.

[0248] **방법**

[0249] 1차 백금-기반 화학요법 중의 또는 그 이후에 진행된 0-2의 수행 상태를 갖는, 측정가능한 질환이 있는 환자를 상기 2-단계 시험에 등록시켰다. Nab-파클리탁셀을 진행, 비허용 독성 또는 자발적인 중단시까지 $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ IV q3주로 투여하였다. 신체 및 혈액 시험을 3주마다 수행하고, 가슴/복부/골반의 CT 스캔을 2 사이클마다 수행하였다.

[0250] **핵심 포함 기준**

[0251] 요로의 조직학상 입증된 TCC

[0252] 측정가능한 원위 또는 적출불가능한 국소 질환

[0253] 백금-기반 화학요법 도중 또는 그로부터 1년 이내의 진행

[0254] 수행 상태 0-2

[0255] 신장 기능 ($\text{GFR} > 40 \text{ ml}/\text{분}$)

[0256] 탁산 나이브 (naive)

[0257] **결과**

[0258] 48명의 환자를 등록시키고, 그들의 주요 기준선 특징 및 치료 노출을 표 7A 및 7B에 요약한다. 도 1은 45명의 환자에서 종양 크기의 변화 %를 보여준다. 부분적 반응 (PR)은 15명의 환자 (32%)에 의해 달성되고, 안정한 질환 (SD)은 10명의 환자 (21%)에게 관찰되었고, 따라서 25명의 환자에 대한 질환 제어율 ($\text{DCR} = \text{PR} + \text{SD}$) (53%)이 달성되었다. 22명의 환자 (47%)는 질환 진행을 보였고, 1명의 환자는 평가가능하지 않았다 (표 8).

[0259] <표 7A>

기준선 및 치료 노출에서의 주요 특징

N	48
연령	66 (39-88)
성별	남성 40, 여성 8
수행 상태	PS 0 16명의 환자 1 24명의 환자 2 8명의 환자
조직 구조	TCC 43 혼합 2 상실 3
헤모글로빈 (g/L)	120 (범위 86-155)
내장/골 전이	유: 73%, 무: 27%
최종 화학요법으로부터의 중앙값 시간	5.2개월 (0.69-49개월 범위)
이전 백금 반응	유: 53%, 무: 47%
사이클의 중앙값 횟수	6.0 사이클
중앙값 (범위)	1-15 사이클
용량 감소 *	16/48 (33%)

* 가장 일반적으로는 피로 또는 신경병증에 의한.

[0260]

[0261] <표 7B>

최고의 객관적인 반응	47* 평가가능 n (%)	95% CI
부분 반응	15 (32%)	19.09% - 47.12%
안정한 질환	10 (21%)	10.70% - 35.66%
질환 제어율 (PR+SD)	25 (53%)	38.08% - 67.89%
진행성 질환	22 (47%)	32.11% - 61.92%

* 1명의 환자는 평가가능하지 않음.

[0262]

[0263] 2차 목표로서, 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)을 평가하였다. 무진행 생존은 6개월 (95% CI 3.9-8.5개월; 도 2)이었고, 전체 생존 (OS)은 10.8 (94% CI 5.8 - 16.9개월; 도 3)이었다. 또한, 전체 생존에 영향을 주는 예후 인자를 평가하였다. 헤모글로빈 $\geq 100 \text{ g}/\text{L}$, ≤ 1 의 수행 상태 (PS), 화학요법으로부터 5개월 초과 및 질환 제어의 존재는 전체 생존에 대한 양성 효과를 보여주었다 (도 4). 가장 흔한 전체 독성, 독성

3+ 및 치료를 중단한 이유를 표 8 내지 10에 요약한다.

[0264] <표 8>

가장 흔한 전체 독성

유해 사례	총 1380 발생 n (%)	3+ 등급 n (%)
탈모증	177 (13%)	-
피로	171 (12%)	11 (6%)
통증	170 (12%)	46 (27%)
신경병증	132 (10%)	5 (1%)
호흡곤란	45 (3%)	3 (7%)
부종	44 (3%)	-
독감 유사 증상	39 (3%)	-
설사	36 (3%)	-
식욕부진	35 (3%)	1 (3%)

[0265]

[0266] <표 9>

독성 3+ 등급

총 107 사례 (7.8%)	n	%
통증	46	43%
피로	11	10%
고혈압	7	7%
관절 경직	7	7%
신경병증	5	5%
쇠약	5	5%
호흡곤란	3	3%

[0267]

[0268] <표 10>

치료 중단 이유

이유	n (%)
진행성 질환	25 (56%)
독성*	9 (16%)
동의의 철회	7 (11%)
사망	2 (4%)
표적 병변의 방사선 조사	1 (2%)
병발 질환	1 (2%)
기타	3 (9%)

* 사이를 3 (2), 6, 7, 9, 10, 14에서 신경병증에 의한 7

[0269]

[0270] 결론

[0271] 요약하면, Nab-파클리탁셀은 잘 허용되었고, 2차 UC에서 최고 단일 작용제 반응률을 보였다. 본 연구에서 ORR은 32%이었고, DCR은 53%이었다. 무진행 생존은 6개월이었고, 전체 생존은 10.8개월이었다. 주요 독성은 피로, 통증 및 신경병증이었다. 또한, PS 상태, 헤모글로빈 수준, 마지막 화학요법으로부터의 시간 및 질환 제어를 달성하는 능력이 전체 생존에 대한 중요한 예후 마커로서 나타났다.

[0272] 실시예 4A: 방광의 국소 진행성 암종이 있는 환자에서 선행 보조 ABI-007, 카르보플라틴, 및 켐시타빈 (ACG)의 II상 시험.

[0273] ABI-007, 카르보플라틴 및 켐시타빈 조합 요법을 방광의 국소 진행성 암종이 있는 환자에서 연구하였다. 1차 연구 종점은 방광절제술에서 PCR을 갖는 환자의 비율이었다.

[0274] 방법

[0275] 적격 환자는 ECOG PS 0-1, 및 적절한 골수 (과립구 계수 $> 1,500/\text{mm}^3$, 혈소판 $> 100,000/\text{mm}^3$, 및 헤모글로빈 $> 9.0 \text{ g/dl}$), 간 (트랜스아미나제 $< 2.5 \times$ 정상 상한, 알칼리성 포스파타제 $< 2.5 \times$ 정상 상한, 및 빌리루빈 $<$

1.5 mg/dl) 및 신장 기능 (혈청 크레아티닌 < 2.0 mg/dl 및/또는 크레아티닌 클리어런스 > 40 ml/min)을 갖는 T_{2-4}, N_0, M_0 또는 T_{any}, N_{1-3}, M_0 방광암 환자이었다. 환자를 제1일에 정맥내 ABI-007 260 mg/m² 및 카르보플라틴 (곡선하 표적 면적=5)로, 제1 및 8일에 켐시타빈 800 mg/m²로 치료한 후, 요법의 3회 사이클 후에 근치 방광절제술을 시행하였다.

[0276] 결과

[0277] 27명의 환자가 현재까지 등록하였다. 임상 병기 분류에 의해, 20명의 환자는 T2 질환을, 5명은 T3을, 2명은 T4 질환을, 2명은 절 비대 (nodal enlargement)를 보유하였다. 모든 환자가 독성에 대해 평가가능하고, 22명의 환자는 반응에 대해 평가가능하였다. 3명의 환자는 용량 계획의 변경 때문에 반응 평가로부터 제외되었고, 1명의 환자는 방광절제술의 거부 때문에 제외되었고, 1명의 환자는 철회로 인해 연구로부터 제외되었다. 25/27명의 환자에게 모두 3회 사이클 (총 78회 사이클)을 시행하였고, 용량은 독성 때문에 26회 사이클에서 감소되었다. 모든 환자에는 일시적인 3-4 등급 호중구감소증이 있었고, 17명의 환자에게 필그라스틴을 투여하였지만, 단지 2명만이 열성 호중구감소증을 보였다. 6명의 환자는 pCR을 보였고, 5명은 추가로 잔류 상피내 암종 (CIS)을 갖고, 1명은 방광절제술에서 T₁ 질환을 보였다. 54%의 평가가능한 환자가 방광절제술에서 근육 침습성 질환을 보이지 않았다.

[0278] 결론

[0279] 선행 보조 ACG는 30%에 가까운 pCR 비율로 방광암에서 활성을 보이고, 많은 환자에서 CIS가 존재하지만 잔류 침습성 질환은 없다. 골수 독성은 유의하지만 관리가능하다.

[0280] 실시예 4B: 방광의 국소 진행성 암종이 있는 환자에서 선행 보조 ABI-007, 카르보플라틴, 및 켐시타빈 (ACG)의 II상 시험.

[0281] 미니맥스 (Minimax) 2-단계 증가 설계를 사용한 상기 개방 연구의 1차 목적은 근육 침습성 요로상피 암종 환자에서 선행 보조 ACG의 3회 사이클 후에 병리학적 완전 반응 (pCR)의 비율을 평가하는 것이었다.

[0282] 적격성 기준

[0283] T_{2-4}, N_0, M_0 또는 T_{any}, N_{1-3}, M_0 방광암

[0284] ECOG PS 0-1

[0285] 혈액학: 과립구 계수 $\geq 1,500/\text{mm}^3$, 혈소판 계수 $\geq 100,000/\text{mm}^3$, 및 혜모글로빈 $\geq 9.0 \text{ g/dl}$

[0286] 간: AST & ALT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, alk phos $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, 및 빌리루빈 $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$

[0287] 신장: 크레아티닌 $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ 및/또는 크레아티닌 클리어런스 $\geq 40 \text{ ml/min}$

[0288] 방법

[0289] 환자를 제1일에 30 min IV 주입으로 제공한 ABI-007 260 mg/m² 및 15 min IV 주입으로서 제공한 카르보플라틴 (곡선하 표적 면적=5) 및 제1 및 8일에 30 min IV 주입으로서 제공한 켐시타빈 800 mg/m²로 치료하였다.

[0290] 결과

[0291] 27명의 환자가 현재까지 등록하였고, 그의 기준선 특징을 표 11에 요약한다. 25/27명의 환자에게 모두 3회 사이클 (총 78회 사이클)을 시행하였고, 용량은 26회 사이클에서 감소되었다. 모든 환자에는 3-4 등급 호중구감소증이 있고, 17명의 환자에게 GCSF (필그라스틴)를 투여하였다. 2명의 환자는 열성 호중구감소증 에피소드를 보였다. 다른 일반 독성은 탈모증 (27) 및 신경병증 (5)이었다. 6명의 환자는 병리학적 완전 반응을 보였고 (평가가능한 환자의 27%), 5명의 환자는 잔류 상피내 암종 (pCIS)을 보였고, 1명의 환자는 pT1을 보였다. 11/22명의 환자 (50%)는 잔류 근육 침습성 질환을 보이지 않았다.

[0292] <표 11>

등록 (N)	27
평가가능 (N)	22*
중앙값 연령 (범위)	66 (38-82)
남성/여성	21/6
수행 상태 (ECOG)	
0	16
1	11
임상 병기	18
T2N0	1
T2N1	1
T2N2	5
T3N0	2
T4N0	

* 3-계획 변경, 1-방광절 제술 거부, 1-철회

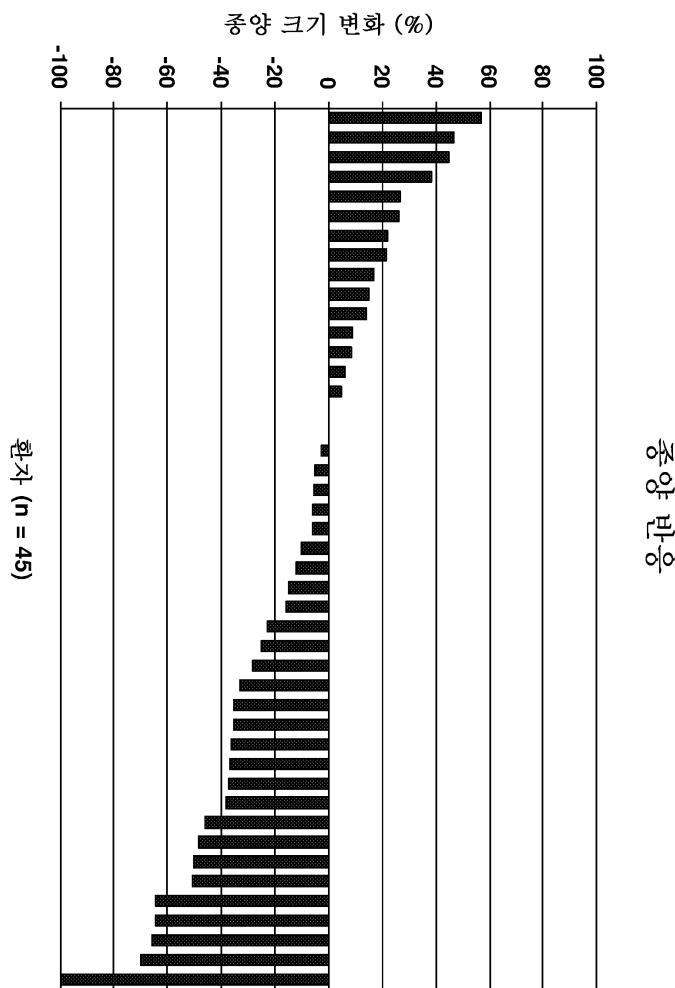
[0293]

[0294] 결론

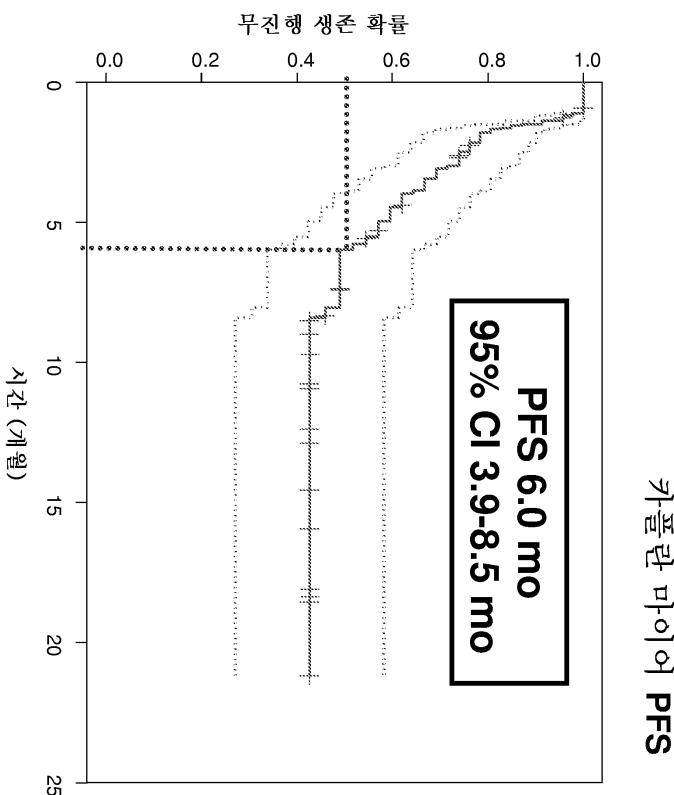
[0295] ACG는 잘 허용되었고, 가장 흔한 독성으로서 일시적인 호중구감소증을 보였다. 병리학적 완전 반응은 현재까지 평가가능한 환자의 27%에서 관찰되었다. 잔류 근육 침습성 질환은 환자의 50%에서 발견되지 않았다.

도면

도면1



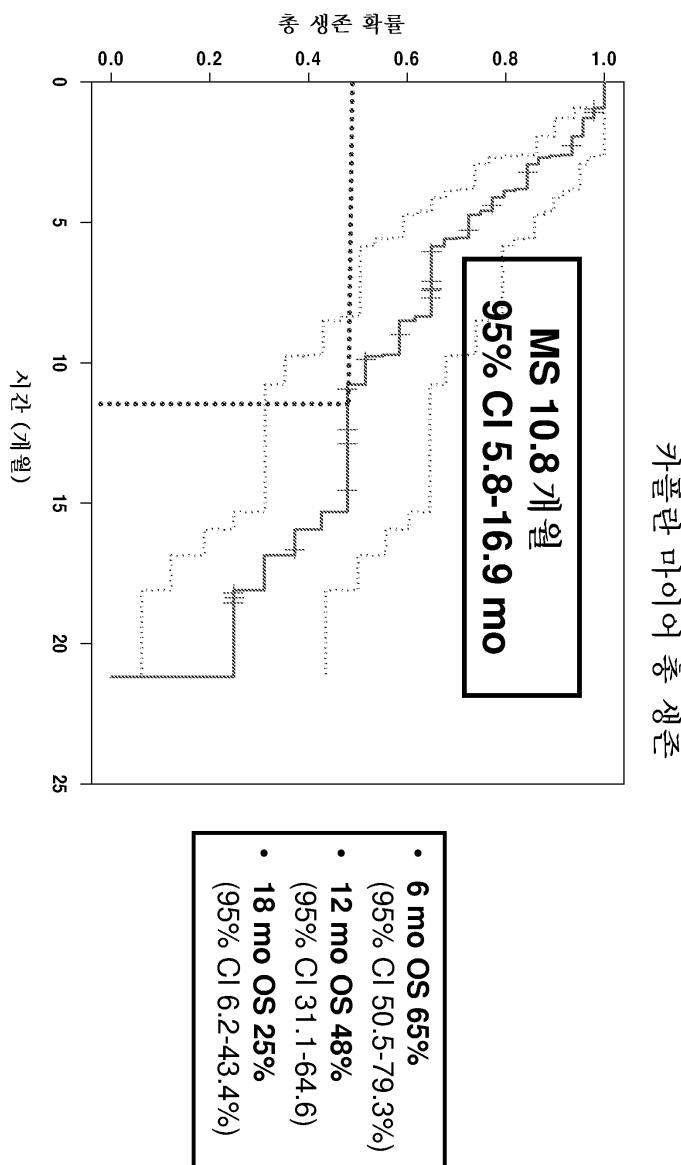
도면2



카풀린 마이어 PFS

- 3 mo PFS 72%
(95% CI 58.4-84.7)
- 6 mo PFS 49%
- (95% CI 33.8-64.2)
- ≥ 8.4 mo PFS 43%
(95% CI 27.1-58.2)

도면3



도면4

