



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0088116
(43) 공개일자 2013년08월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7000132
(22) 출원일자(국제) 2011년05월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년01월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/037462
(87) 국제공개번호 WO 2011/153010
국제공개일자 2011년12월08일
(30) 우선권주장
61/351,846 2010년06월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 스위트
2100 월샤이어 불바드 11755
(72) 발명자
데사이, 네일, 피.
미국 90025 캘리포니아주 로스엔젤레스 스위트
2100 월샤이어 불바드 11755
순-시웅, 패트릭
미국 90049 캘리포니아주 로스엔젤레스 #311 사우스
배링턴 애비뉴 149
(74) 대리인
양영준, 양영환

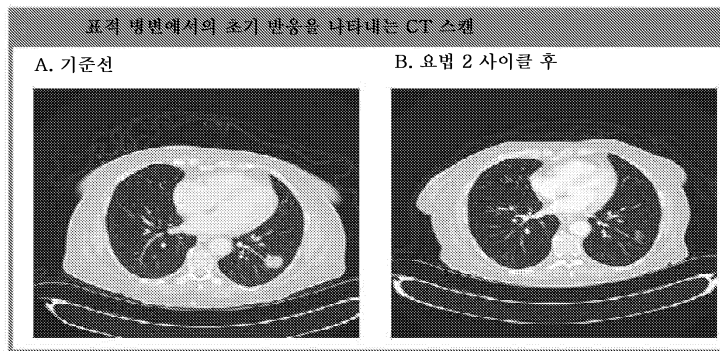
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **췌장암의 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것에 의한, 이전에 췌장암에 대한 치료 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법)를 받았던 개체에서 췌장암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 개체에게 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 또 다른 작용제를 투여하는 것을 포함하는, (예를 들어, 이전에 췌장암에 대한 치료를 받았던 개체에서) 췌장암을 치료하는 조합 요법 방법을 또한 제공한다.

대표도



(30) 우선권주장

61/377,035 2010년08월25일 미국(US)

61/446,932 2011년02월25일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 진행이 약 12개월 미만 이내인 방법.

청구항 3

탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 저항성 또는 불응성 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 저항성 또는 불응성 췌장암을 치료하는 방법.

청구항 4

탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 췌장암을 치료하는 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 개체에 대한 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물의 투여를 개시할 때 선행 요법이 6개월 이상 동안 중지되어 온 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 선행 요법이 겐시타빈-기반 요법인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, 겐시타빈-기반 요법이 에를로티닙을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제6항에 있어서, 겐시타빈-기반 요법이 단독요법인 방법.

청구항 9

(a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 다른 작용제가 5-플루오로우라실, 에를로티닙, 게피티닙, 마림스타트, 이리노테칸, 티피파르닙, 페메트렉세드, 엑사테칸, 카페시타빈, 랄티트렉세드, 세록시맙, 베바시주맙, 보르테조밐, 라파마이신, 반데타닙 및 겐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 13

(a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 나노입자 조성물 및 반데타닙이 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 나노입자 조성물 및 반데타닙이 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 췌장암이 외분비 췌장암 또는 내분비 췌장암인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 외분비 췌장암이 췌장관 암종인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 췌장암이 국소 진행성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 또는 전이성 췌장관 암종인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 비경구적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥내로 또는 동맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산이 파클리탁셀인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 이하인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 미만인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 내의 탄산이 알부민으로 코팅된 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 개체 내의 혈청 CA19-9 (탄수화물 항원 19-9)의 수준이 치료 전의 혈청 CA19-9의 수준과 비교하여 약 50% 이상 감소된 것인 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 번호 61/351,846 (2010년 6월 4일 출원), 61/377,035 (2010년 8월 25일 출원), 및 61/446,932 (2011년 2월 25일 출원)를 우선권으로 청구하고, 이들 각각의 내용은 이에 의해 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 2선(second-line) 요법으로서 투여하는 것에 의한 개체에서의 췌장암 치료를 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 췌장암은 모든 암 중에서 사망률이 가장 높은 것들 중 하나이고, 미국에서 성인 암 사망의 네 번째로 통상적인 원인이며, 연간 어림잡아 42,470명의 사례가 있다. 문헌 [Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008)]; 및 [Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2009)] 참조. 이는 매년 미국에서 모든 새롭게 진단된 암의 약 3%를 차지한다. 그러나, 이러한 숫자의 거의 2배의 암 환자인 약 6%가 췌장암으로 사망한다. 문헌 [Cancer Facts and Figures, American Cancer Society (2009)] 참조. 췌장암으로부터의 이러한 높은 사망률은 진단 시점에 전이성 질환의 발생률이 높은 것의 결과이다. 결과적으로, 오직 5%-15%의 환자만이 절제로 다룰 수 있는 종양을 나타내는 후보이다. 문헌 [Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008)] 참조.

[0007] 췌장암을 치료하기 위한 표준 1선(first-line) 치료는 1996년에 미국 식품 의약국 ("FDA")에서 승인된 겐시타빈 (예를 들어, 겐자르(GEMZAR)®)이다. 국소 진행성 췌장암에 걸린 126명의 환자 (63명이 겐시타빈으로 치료됨)의 임상 연구에서, 겐시타빈은 5-플루오로우라실 (5-FU)보다 전체 생존 중앙값 (겐시타빈 5.7개월 대 5-FU 4.2개월), 질환 진행까지의 시간 중앙값 (겐시타빈 2.1개월 대 5-FU 0.9개월), 및 임상적 이익 반응 면에서 우월한 것으로 나타났다. 그러나, 1996년에 승인된 이후로 겐시타빈이 췌장암을 치료하기 위한 표준 고식 요법이 되었지만, 췌장암 치료에서의 개선이 거의 없었다. 조합된 모든 췌장암 단계에 대해, 1996년과 2004년 사이의 췌장암에 대한 상대적인 5년 상대 생존율은 5%였고, 이는 다른 암에 대한 생존율보다 급격히 더 낮다. 문헌 [American Cancer Society, Surveillance and Health Policy Research (2009)] 참조.

[0008] 여러 연구가 수행되었지만, 겐시타빈을 제2 작용제와 조합하는 것에 의해 췌장암을 치료하기 위한 개선된 치료 요법을 확인하는데 실패하였다. 효과적인 조합 요법 체계를 확인하기 위한 시도들 중 유일하게 실패하지 않은 것은 겐시타빈과 에를로티닙 (예를 들어, 타르세바(TARCEVA)®)의 조합물이었다. 문헌 [Moore et al., J. Clin. Oncol. 25:1960-1966 (2007)] 참조. 겐시타빈/에를로티닙 조합물은 겐시타빈 단독요법에 비해 전체 생존 중앙값 (6.4개월 대 6.0개월) 및 무진행 생존 중앙값 (3.8개월 대 3.5개월)을 개선하였다. 동일 문헌 참조. 전체 생존 및 무진행 생존에서의 이러한 매우 온건한 개선 (각각 0.4개월 및 0.3개월)을 기초로, FDA는 겐시타빈/에를로티닙 조합물을 2005년에 승인하였다. 그의 승인에도 불구하고, 겐시타빈/에를로티닙 조합물은 겐시타빈/에를로티닙 조합물과 연관된 부작용 및 겐시타빈 단독요법에 비교했을 때 생존에 대한 최소의 개선으로 인해 췌장암을 치료하기 위한 표준 관리로서 광범위하게 사용되지 않았다. 문헌 [Nieto et al., The Oncologist, 13:562-576 (2008)] 참조.

[0009] 현재까지, 췌장암의 2선 치료를 위한 표준 지침이 확립되지 않았다. 최적 지지 관리(best supportive care)와 비교하여 2선 요법의 사용을 지원하는 데이터가 부족하다. 2선 요법의 이점은, 약물 독성을 댄가로, 온건한 것으로 보인다. 문헌 [Almanna et al., 2008, Oncology, Vol. 22, No. 10] 참조.

[0010] 겐시타빈-저항성 췌장암 환자에서의 2선 치료로서 탁산이 연구되었다. 소규모 연구에서, 재발성 질환에 걸린 환자 18명을 매주 파클리탁셀로 치료하는 것으로 6%의 반응을 및 17.5주의 전체 생존 중앙값이 산출되었다. 문헌 [Almanna et al., Oncology, 22:10 (2008)]. 도세탁셀과 게피티닙의 조합물을 사용하는 2개의 소형 연구에서, 전체 생존 중앙값이 약 12주였다. 카페시타빈이 또한 도세탁셀과 조합되었고, 이때 반응율은 1% 내지 12% 범위이고 전체 생존 중앙값은 13주였다. 환자 15명의 연구에서, 도세탁셀과 미토마이신 및 이리노테칸의 조합물은 반응을 일으키지 않았고, 전체 생존 중앙값은 24주였다. 이러한 연구들 중 어떤 것에서도 임상적 이

익이 보고되지 않았다. 문헌 [Almhanna et al., Oncology, 22:10 (2008)].

[0011] 겐시타빈과 조합된 알부민-결합 파클리탁셀 (예를 들어, 아브락산(ABRAXANE)®)이 진행성 췌장암에서 잘 허용되는 것으로 I/II상 연구에서 확인되었고, 항종양 활성의 증거를 나타냈다. 예를 들어, 미국 특허 출원 번호 2006/0263434; 문헌 [Maitra et al., Mol. Cancer Ther. 8(12 Suppl):C246 (2009)]; [Loehr et al., J. of Clinical Oncology 27(15S)(May 20 Supplement):200, Abstract No. 4526 (2009)]; [Von Hoff et al., J. of Clinical Oncology 27(15S)(May 20 Supplement), Abstract No. 4525 (2009)]; 및 [Kim et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 46, Abstract No. 1440 (2005)] 참조.

[0012] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 이에 의해 전문이 본원에 참고로 포함된다.

발명의 내용

발명의 개요

[0014] 본 발명은, 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (이하 "나노입자 조성물" 또는 "탁산 나노입자 조성물"로 또한 지칭됨)을 개체에게 투여하는 것을 포함하고 (또는 이러한 투여로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지고), 이때 개체가 이전에 췌장암에 대한 치료 (이하 "선행 요법"으로 또한 지칭됨)을 받은 개체인, 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암) 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈의 투여 ("겐시타빈-기반 요법")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 단독요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 에플로티닙의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 카페시타빈의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 5-FU의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈, 에플로티닙, 카페시타빈, 및/또는 5-FU의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 보조(adjutant) 겐시타빈 요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 선행 보조(neoadjuvant) 겐시타빈 요법이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 개체는 치료 시점에 선행 요법 도중 질환 진행되었다. 예를 들어, 개체는 선행 요법으로의 치료 시 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 이내에 질환 진행되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 췌장암에 걸렸고, 즉, 개체가 초기에는 선행 요법으로의 치료에 대해 반응성이지만, 선행 요법의 중단 시 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 췌장암이 발달된다.

[0017] 하기의 서술이 예시적인 실시양태로서 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에서 질환 진행이 일어난 개체를 서술하지만, 본원의 서술이 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체, 선행 요법을 계속하는데 부적절한 개체 (예를 들어, 반응 실패로 인해 및/또는 독성으로 인해), 선행 요법 후에 재발성 췌장 질환에 걸린 개체, 선행 요법에 대해 비-반응성인 개체, 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체 및/또는 강화된 반응성을 나타내는 개체에 또한 적용되는 것으로 이해된다. 본원에 서술된 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 수반하는, 췌장암을 치료하기 위한 모든 2선 요법을 포함한다. 본원에 서술된 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 수반하는, 췌장암을 치료하기 위한 모든 3선 (third-line) 요법을 또한 포함한다.

[0018] 따라서, 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고 (또는 이러한 투여로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지고), 이때 개체가 선행 요법 도중 질환 진행된 것인 (예를 들어, 선행 요법의 개시 시 약 3, 6, 9, 또는 12개월 중 어느 하나 후에 질환 진행됨), 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암) 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에플로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그(hedgehog) 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정

화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 ("*아브락산*®"이라는 용어와 상호교환가능하게 사용됨))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (*아브락산*®)이다.

[0019] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법) 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이며, 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 *Nab*-파클리탁셀을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다.

[0020] 일부 실시양태에서, 조성물이 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물이 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물이 복강내로 투여된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 투여된 개체 내의 혈청 CA19-9 (탄수화물 항원 19-9)의 수준이 치료 전의 혈청 CA19-9의 수준과 비교하여 약 50% 이상 (예컨대 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 중 대략적인 어느 하나 이상) 감소된다.

[0022] 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *아브락산*®)를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것 (예컨대 정맥내로 투여하는 것)을 포함하는, 국소 진행성, 절제불가능한 또는 전이성 췌장암 암종이 있는 개체로서, 겐시타빈-기반 요법으로부터 6개월 이내 (예컨대 약 5, 4, 3, 2, 1개월 중 어느 하나 이내)에 질환 진행된 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 100 mg/m²의 용량으로 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 4주 중 3주에 투여가 수행된다.

[0023] 췌장암을 치료하기 위한 조합 요법 방법이 또한 제공된다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 도중 질환 진행되었다 (예를 들어, 선행 요법의 개시 시 약 3, 6, 9, 또는 12개월 중 어느 하나 후에 질환 진행됨). 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 (*아브락산*®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (*아브락산*®)이다.

[0024] 조합 요법에 관련된 상기 실시양태들 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 겐시타빈이 아니다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)가 아니다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다.

[0025] 조합 요법에 관련된 상기 실시양태들 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 항대사물 작용제, 티로

신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제), 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 토포이소머라제 억제제, 프로테아솜 억제제, 백금-기반 작용제, 치료 항체, 파네실트랜스퍼라제(farnesyltransferase) 억제제, 항-혈관신생 작용제, 및 마크롤리드이다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 반데타닙, 5-플루오로우라실, 에를로티닙, 게피티닙, 마리마스타트, 이리노테칸, 티피파르닙, 페메트렉세드, 엑사테칸, 카페시타빈, 알티트렉세드, 세록시맙, 베바시주맙, 보르테조밐, 라파마이신, 또는 겐시타빈이다.

[0026] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 에를로티닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0027] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 VEGFR2 및 EGFR의 억제제 (이하 "VEGFR/EGFR 억제제"로 지칭됨)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0028] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 겐시타빈-기반 요법이 실패한 개체이다.

[0029] 본원에 서술된 방법으로 치료될 수 있는 췌장암은 외분비 췌장암 및 내분비 췌장암을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 외분비 췌장암은 선암종, 선방 세포 암종, 선-편평세포 암종, 콜로이드 암종, 파골세포-유사 거대 세포가 있는 미분화 암종, 간모양 암종, 관내 유두상 점액성 신생물, 점액성 낭성 신생물, 췌장모세포종, 장액성 낭성종, 인환세포 암종, 고형 가유두상 종양, 췌장관 암종, 및 미분화 암종을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 외분비 췌장암은 췌장관 암종이다.

[0030] 내분비 췌장암은 인슐린종 및 글루카곤종을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0031] 일부 실시양태에서, 췌장암은 초기 췌장암, 비-전이성 췌장암, 원발성 췌장암, 절제된 췌장암, 진행성 췌장암, 국소 진행성 췌장암, 전이성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 관해 상태의 췌장암, 재발성 췌장암, 보조 환경 (adjuvant setting)의 췌장암, 또는 선행 보조 환경(neoadjuvant setting)의 췌장암 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 국소 진행성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 또는 전이성 췌장관 암종이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 겐시타빈-기반 요법에 대해 불응성이다.

[0032] 본원에 서술된 방법은 하기의 목적 중 임의의 하나 이상을 위해 사용될 수 있다: 췌장암의 하나 이상의 증상을 경감시킴, 췌장암의 진행을 지연시킴, 췌장암 종양 크기를 축소함, 췌장암 기질을 파괴시킴 (예컨대 파괴함), 췌장암 종양 성장을 억제함, 전체 생존을 연장함, 무질환 생존을 연장함, 췌장암 질환 진행까지의 시간을 연장함, 췌장암 종양 전이를 방지하거나 지연시킴, 기존의 췌장암 종양 전이를 감소시킴 (예컨대 근절시킴), 기존의 췌장암 종양 전이의 발생률 또는 부하를 감소시킴, 췌장암의 재발을 방지함, 및/또는 췌장암의 임상적 이익을 개선함.

[0033] 본원에 서술된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0034] 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 진행은 약 12개월 미만 이내이다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 에를로티닙을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 단독요법이다.

[0035] 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 저항성 또는 불응성 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 저항성 또는 불응성 췌장암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법이 6개월 이상 동안 중지되어 있었다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 에를로티닙을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 단독요법이다.

[0036] 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성

췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 재발성 췌장암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법이 6개월 이상 동안 중지되어 있었다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 에를로티닙을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 단독요법이다.

[0037] (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 5-플루오로우라실, 에를로티닙, 게피티닙, 마리마스타트, 이리노테칸, 티피파르닙, 페메트렉세드, 엑사테칸, 카페시타빈, 랄티트렉세드, 세특시맙, 베바시주맙, 보르테조밐, 라파마이신, 반데타닙 및 겐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 반데타닙은 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 반데타닙은 공동으로 투여된다.

[0039] 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 췌장암은 외분비 췌장암 또는 내분비 췌장암이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 외분비 췌장암은 췌장관 암종이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 췌장암은 국소 진행성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 또는 전이성 췌장관 암종이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 비경구적으로 투여된다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥내로 또는 동맥내로 투여된다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 조성물 내의 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 이하이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 조성물 내의 나노입자는 평균 직경이 약 200 nm 미만이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅된다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 개체는 인간이다. 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 것에서, 개체 내의 혈청 CA19-9 (탄수화물 항원 19-9)의 수준이 치료 전의 혈청 CA19-9의 수준과 비교하여 약 50% 이상 감소된다.

[0040] 본 발명의 이러한 측면 및 장점 및 기타 측면 및 장점이 이어지는 상세한 설명 및 첨부된 청구항으로부터 명백해질 것이다. 본원에 서술된 다양한 실시양태의 성질들 중 하나, 일부 또는 모두가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있음을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 기준선 수준 및 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (즉, Nab-파클리탁셀)로의 요법 2 사이클 후의 표적 병변에서의 초기 반응을 나타낸다.

도 2는 III기 및 IV기 췌장암 환자에서 Nab-파클리탁셀로 치료한 후의 무진행 생존 (도 2A) 및 전체 생존 (도 2B)을 나타내는 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선이다.

도 3은 SPARC (시스테인이 풍부한 분비형 단백질(Secreted Protein Rich in Cysteine)) IHC (면역조직화학)와 PFS (무진행 생존) 간의 상관관계이다. SD: 안정적인 질환; PR: 부분적인 반응.

도 4는 2명의 상이한 췌장암 환자의 SPARC 면역조직화학이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 발명의 상세한 설명

[0043] 본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 것에 의해 2선 요법으로서 개체 (예를 들어, 이전에 췌장암에 대한 치료를 받은 개체)에서 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 방법은 단독요법 또는 조합 요법일 수 있다.

[0044] 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난, 국소 진행성, 절제불가능한 또는 전이성 췌장관 암종 환자의 집단에서의 II상 시험에서, 본 발명자들은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제, 즉 Nab-파클리탁셀이 치료된

환자의 약 37%에서 임상적 이익 (부분적인 반응 또는 질환 안정화)을 제공하였고, 환자의 약 21%가 6개월 이상 동안 요법에서 유지되었음을 발견하였다. 또한 혈청 CA19-9의 수준이 진행성 질환이 있는 환자에서 약 18% 감소된 것과 비교하여 안정적인 질환 또는 부분적인 반응이 있는 환자에서 약 52% 감소하는 것으로 발견되었다.

[0045] 한 측면에서, 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 이전에 췌장암에 대한 치료를 받은 개체인, 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암) 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0046] 또 다른 측면에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 이전에 췌장암에 대한 치료를 받은 개체인, 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암) 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0047] 또 다른 측면에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 반 데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암) 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받았다. 일부 실시양태에서, 이러한 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받지 않았다.

[0048] 본원에 서술된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트, 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0049] **정의**

[0050] 본원에서 사용된 바와 같이, "치료" 또는 "치료하기"는 이롭거나 원하는 결과 (임상 결과 포함)를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 이롭거나 원하는 임상 결과에는 하기의 것들 중 하나 이상이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다: 질환으로부터 초래되는 하나 이상의 증상을 경감시킴, 질환 정도를 감소시킴, 질환을 안정화시킴 (예를 들어, 질환의 악화를 방지하거나 또는 지연시킴), 질환의 확산 (예를 들어, 전이)을 방지하거나 지연시킴, 질환의 재발을 방지하거나 지연시킴, 질환의 진행을 지연시키거나 감속시킴, 질환 상태를 호전시킴, 질환의 완화 (부분적 또는 전체적)를 제공함, 질환을 치료하는데 요구되는 하나 이상의 다른 약제의 용량을 감소시킴, 질환의 진행을 지연시킴, 삶의 질을 증가시키거나 개선함, 체중 증가를 증가시킴, 및/또는 생존을 연장함. 췌장암의 병리학적 결과의 감소가 "치료"에 또한 포함된다. 본 발명의 방법은 이러한 치료 측면들 중 임의의 하나 이상을 고려한다.

[0051] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하고, 인간, 소, 말, 고양이와 동물, 개과 동물, 설치류, 또는 영장류를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0052] 본원에서 사용된 "선행 요법"은 나노입자 조성물을 투여하는 방법과 상이하고 이러한 방법 이전에 실행된 치료 요법을 지칭한다. 일반적으로, 그러나 필수적이지는 않게, 선행 요법은 탄산 나노입자 조성물의 투여를 수반하지 않는다. 선행 요법이 본원에 서술된 방법과 동일한 일부 치료제(들)을 수반할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0053] 본원에서 사용된 바와 같이, "위험에 처한" 개체는 췌장암이 발달될 위험에 처해 있는 개체이다. "위험에 처한" 개체는 검출가능한 질환에 걸렸을 수 있거나 또는 걸리지 않았을 수 있고, 본원에 서술된 치료 방법 이전에 검출가능한 질환을 나타냈을 수 있거나 또는 나타내지 않았을 수 있다. "위험에 처한"은 개체가 본원에 서술된, 췌장암의 발달과 상호관련되는 측정가능한 파라미터인 소위 위험 인자를 하나 이상 갖는다는 것을 나타낸다. 이러한 위험 인자들 중 하나 이상을 갖는 개체는 이러한 위험 인자(들)이 없는 개체보다 암이 발달될 가능성이 더 높다.

[0054] "보조 환경"은 개체가 췌장암의 이력이 있었고, 수술 (예를 들어, 수술 절제), 방사선요법 및 화학요법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 요법에 대해 일반적으로 (그러나 필수적이지는 않음) 반응성이었던 임상 환경을 지칭한다. 그러나, 췌장암 이력으로 인해, 이러한 개체들은 질환 발달의 위험에 처한 것으로 간주된다. "보조 환경"에서의 치료 또는 투여는 후속적 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도 (예를 들어, 보조 환경에서의 개체가 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주될 때)는 몇몇 인자, 가장 일반적으로는 최초로 치료되었을 때의 질환의 정도에 좌우된다.

[0055] "선행 보조 환경"은 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행되는 임상 환경을 지칭한다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같이, 췌장암의 발달을 "지연시킴"은 질환의 발달을 미루고/미루거나, 방해하고/하거나, 감속시키고/시키거나, 지체시키고/시키거나, 안정화시키고/시키거나, 연기하는 것을 의미한다. 이러한 지연은

치료되는 질환 및/또는 개체의 이력에 따라 시간 길이가 변할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 개체에서 질환이 발달되지 않는다는 점에서 방지를 사실상 포함할 수 있다. 췌장암의 발달을 "지연시키는" 방법은 방법을 사용하지 않는 것과 비교했을 때, 소정의 시간 틀에서 질환 발달 가능성을 감소시키고/시키거나 소정의 시간 틀에서 질환 정도를 감소시키는 방법이다. 전형적으로 이같은 비교는 통계적으로 유의한 수의 대상을 사용하여 임상 연구를 기초로 한다. 컴퓨터 단층촬영술 (CT 스캔, 예를 들어, 나선형 CT 스캔), 내시경 초음파 (EUS), 내시경 역행 췌담관조영술 (ERCP), 복강경검사, 또는 생검 (예를 들어, 경피 바늘 생검 또는 미세 바늘 흡인)을 포함하지만 이에 한정되지 않는 표준 방법을 사용하여 췌장암 발달이 검출가능할 수 있다. 발달은 초기에 검출가능할 수 있는 췌장암 진행을 또한 지칭할 수 있고, 재발을 포함한다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같이, "조합 요법"은 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "~와 함께"는 한 치료 양식을 또 다른 치료 양식에 더하여 투여하는 것, 예컨대 본원에 서술된 나노입자 조성물을 동일한 개체에게 다른 작용제를 투여하는 것에 더하여 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "~와 함께"는 한 치료 양식을 개체에게 다른 치료 양식을 전달하기 전, 전달하는 동안 또는 전달한 후에 투여하는 것을 지칭한다.

[0058] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 특정 장애, 병태 또는 질환을 치료하는데, 예컨대 그의 증상들 중 하나 이상을 호전시키고/시키거나, 고식시키고/시키거나, 줄이고/줄이거나, 지연시키는데 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 췌장암과 관련하여, 유효량은 췌장암에서 종양이 축소되게 하고/하거나, 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제함), 기타 원치 않는 세포 증식을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 췌장암의 발달을 지연시키는데 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 췌장암의 경우에, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 췌장암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/있거나; (ii) 종양 크기를 감소시킬 수 있고/있거나; (iii) 주변 장기 내로의 췌장암 암 세포 침윤을 어느 정도 억제, 지체, 감속시키고, 바람직하게는 정지시킬 수 있고/있거나; (iv) 종양 전이를 억제할 수 있고/있거나 (즉, 종양 전이를 어느 정도 감속시키고, 바람직하게는 정지시킴); (v) 종양 성장을 억제할 수 있고/있거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지하거나 지연시킬 수 있고/있거나; (vii) 췌장암과 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 해소할 수 있고/있거나; (viii) 췌장암 기질을 파괴 (예컨대 파괴)시킬 수 있다.

[0059] 용어 "동시 투여"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이하, 예컨대 10분, 5분 또는 1분 중 대략적인 어느 하나 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 및 제2 요법이 동시에 투여될 때, 제1 요법 및 제2 요법은 동일한 조성물 (예를 들어, 제1 요법 및 제2 요법 둘 모두를 포함하는 조성물) 내에, 또는 별도의 조성물들 (예를 들어, 한 조성물 내에 제1 요법이, 또 다른 조성물 내에 제2 요법이 함유됨) 내에 함유될 수 있다.

[0060] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "순차적 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분을 초과하는, 예컨대 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 또는 이를 초과하는 분 중 대략적인 어느 하나를 초과하는 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법 중 어느 쪽이든 먼저 투여될 수 있다. 제1 요법 및 제2 요법은 별도의 조성물들 내에 함유되고, 이러한 조성물들은 동일한 패키지 또는 키트 또는 상이한 패키지 또는 키트 내에 함유될 수 있다.

[0061] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공동 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법의 투여와 제2 요법의 투여가 서로 중첩되는 것을 의미한다.

[0062] 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성(compatible)"은 생물학적으로 또는 다른 방식으로 부적절하지 않은 물질을 의미하고, 예를 들어, 이러한 물질은 어떠한 유의한 부적절한 생물학적 효과도 야기하지 않으면서 또는 자신이 함유되는 조성물의 다른 성분들 중 어떠한 것과도 해로운 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학적 및 제조 시험의 요구 기준을 만족시켰고/시켰거나 미국 식품 의약국에서 작성한 불활성 성분 가이드(Inactive Ingredient Guide) 상에 포함된다.

[0063] 본원에 서술된 발명의 측면 및 실시양태들은 측면 및 실시양태로 "이루어지는 것" 및/또는 "본질적으로 이루어지는 것"을 포함하는 것으로 이해된다.

[0064] 본원에서 값 또는 파라미터에 대해 언급되는 "약"은 이러한 값 또는 파라미터 자체에 지시되는 변형을 포함 (및 서술)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 서술은 "X"의 서술을 포함한다.

[0065] 본원 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수 형태인 "a", "an" 및 "the"는 문맥적으로 명확하게 달리 지

시되지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0066] 본 발명의 측면 또는 실시양태들이 대안들의 마쿠시(Markush) 군 또는 기타 군으로 서술되는 경우에, 본 발명은 통제로 열거된 전체 군뿐만 아니라 개별적인 이러한 군의 각각의 구성원 및 이러한 주 군의 모든 가능한 하위군, 뿐만 아니라 군 구성원들 중 하나 이상이 부재하는 이러한 주 군을 포함한다. 청구된 발명에서의 임의의 군 구성원들 중 하나 이상의 명확한 제외가 본 발명에서 또한 구상된다.

[0067] **췌장암의 치료 방법**

[0068] 본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이전에 췌장암에 대한 치료 ("선행 요법"으로 또한 지칭됨)를 받은 개체 (예컨대 인간)에서 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0069] 본 발명은 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 이전에 췌장암에 대한 치료를 받은 개체 (예컨대 인간)에서 췌장암 (예컨대 진행성 췌장암)을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

[0070] 하기의 췌장암 치료 방법의 언급 및 서술은 예시적인 것으로, 그리고 이러한 서술은 조합 요법을 사용하는 췌장암 치료 방법에 동등하게 적용되며 이러한 방법을 포함하는 것으로 이해된다. 추가로, 하기의 서술이 예시적인 실시양태로서 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에서 질환 진행이 일어난 개체를 서술하지만, 본원의 서술이 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체, 선행 요법을 계속하는데 부적절한 개체 (예를 들어, 반응 실패로 인해 및/또는 독성으로 인해), 선행 요법 후에 재발성 췌장 질환에 걸린 개체, 선행 요법에 대해 비-반응성인 개체, 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체 및/또는 강화된 반응성을 나타내는 개체에 또한 적용되는 것으로 이해된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 반응성은 CA19-9의 수준, RECIST, CT 스캔, 생검, 면역조직화학 등에 의해 결정할 수 있다. 본원에 서술된 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 수반하는 췌장암을 치료하기 위한 모든 2선 요법을 포함한다. 본원에 서술된 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 투여를 수반하는, 췌장암을 치료하기 위한 모든 3선 요법을 또한 포함한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 개체는 치료 시점에 선행 요법에서 질환 진행되어 있었다. 예를 들어, 개체는 선행 요법으로의 치료 시 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나 이내에 질환 진행이 일어났다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법을 계속하는데 부적절하다 (예를 들어, 반응 실패로 인해 및/또는 독성으로 인해). 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 반응하는데 실패하였다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 비-반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 부분적으로 반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개체는 강화된 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 췌장암에 걸렸고, 즉, 개체가 초기에는 선행 요법으로의 치료에 대해 반응성이지만, 선행 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 췌장암이 발달된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법을 개시할 때 선행 요법이 중지되어 있었다 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안). 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법을 개시할 때 선행 요법이 중지되어 있지 않았다.

[0073] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 치료를 위해 환자를 선택하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법) 도중 질환 진행되었는지 여부를 결정하는 단계, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 선행 요법으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 반응성이지 않은 개체를 선택하는 단계, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 선행 요법으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 개체가 선행 요법 도중 질환 진행된 개체라는 결정을 기초로 치료에 선택되는, 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 개체가 선행 요법에 대한 비-반응성을 기초로 선택되는

것인, 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다

[0074] 일부 실시양태에서, a) 개체가 선행 요법으로의 계속적인 치료에 적절한지 여부 (예를 들어, 반응성의 결여 및/또는 독성으로 인해)를 결정하는 단계; 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 개체가 선행 요법으로의 계속적인 치료에 개체가 부적절하다 (예를 들어, 반응성의 결여 및/또는 독성으로 인해)는 결정을 기초로 선택되는 것인, 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 개체가 바람직한 것보다 덜한 반응성을 나타내거나 또는 선행 요법과 연관된 바람직하지 않은 증상을 나타내는 경우에, 개체가 선행 요법으로의 계속적인 치료에 또한 부적절할 수 있다.

[0075] 일부 실시양태에서, a) 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인지 여부를 결정하는 단계; 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 선행 요법으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 상기 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 개체가 저항성 또는 불응성이라는 결정을 기초로 선택되는 것인, 선행 요법으로 치료되었던 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈의 투여 ("겐시타빈-기반 요법")를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 단독요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 에를로티닙의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 카페시타빈의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈 및 5-FU의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈, 에를로티닙, 카페시타빈, 및/또는 5-FU의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 보조 겐시타빈 요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 선행 보조 겐시타빈 요법이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 수술을 포함한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 본원에 서술된 방법은 탁산 나노입자 조성물을 선행 요법에서 사용된 것과 동일한 작용제(들) 중 하나 이상과 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 서술된 방법은 탁산 나노입자 조성물을 선행 요법에서 사용되지 않은 작용제(들)과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체는 선행 요법 도중 질환 진행되었다 (예를 들어, 선행 요법의 개시 시 약 3, 6, 9, 또는 12개월 중 어느 하나 후에 질환 진행됨). 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0079] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민

-안정화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0080] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법에 반응하는데 실패하였다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0081] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0082] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 재발성 체장암에 걸렸다 (예를 들어, 선행 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 체장암이 발달됨). 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (*Nab*-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 *Nab*-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0083] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 내의 탁산이 알부민으로 코팅되고, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법이 중지되어 있었다 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안). 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 파클리탁셀의 알부민-안정화 나노입자 제제 (Nab-파클리탁셀 (아브락산®))를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전 이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0084] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법) 도중 질환 진행되었다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 Nab-파클리탁셀을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0085] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 Nab-파클리탁셀을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대해 저항성 또는 불응성인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0086] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 반응하는데 실패하였다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 반응하는데 실패한 개체인, 체장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 체장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산이

알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 반응하는데 실패한 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 반응하는데 실패한 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 *Nab*-파클리탁셀을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 반응하는데 실패한 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0087] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 *Nab*-파클리탁셀을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0088] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 개체가 재발성 췌장암에 걸렸다 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨). 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것으로 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암

을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 *Nab*-파클리탁셀을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0089] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)이 중지되어 있었다 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안). 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산이 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이고, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, *Nab*-파클리탁셀을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 *Nab*-파클리탁셀을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법)이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 나노입자 조성물과 함께 겐시타빈을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0090] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물이 투여된 개체에서의 혈청 CA 19-9의 수준이 유의하게 감소된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 투여된 개체에서의 혈청 CA 19-9의 수준이 치료 전의 혈청 CA 19-9의 수준과 비교하여 약 20% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 50%, 52%, 53%, 55%, 57%, 59%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 투여된 개체에서의 혈청 CA 19-9의 수준이 치료 전의 혈청 CA 19-9의 수준과 비교하여 약 50% 이상 감소된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 아브락산®)를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것 (예컨대 정맥내로 투여하는 것)을 포함하는, 국소 진행성, 절제불가능한 또는 전이성 췌장암 암종이 있으며, 겐시타빈-기반 요법으로부터 6개월 이내 (예컨대 약 5, 4, 3, 2, 1개월 중 어느 하나 이내)에 진행이 일어난 개체를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 100 mg/m²의 용량으로 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 4주 중 3주에 투여가 수행된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 췌장암은 외분비 췌장암 또는 내분비 췌장암이다. 외분비 췌장암은 선암종, 선방 세포암종, 선-편평세포 암종, 콜로이드 암종, 파골세포-유사 거대 세포가 있는 미분화 암종, 간모양 암종, 관내 유두

상 점액성 신생물, 점액성 낭성 신생물, 췌장모세포종, 장액성 낭선종, 인환세포 암종, 고형 가유두상 종양, 췌장관 암종, 및 미분화 암종을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 외분비 췌장암은 췌장관 암종이다.

[0093] 내분비 췌장암은 인슐린종 및 글루카곤종을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0094] 일부 실시양태에서, 췌장암은 초기 췌장암, 비-전이성 췌장암, 원발성 췌장암, 진행성 췌장암, 국소 진행성 췌장암, 전이성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 관해 상태의 췌장암, 또는 재발성 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 국소 진행성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 또는 전이성 췌장관 암종이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 겐시타빈-기반 요법에 대해 불응성이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 절제가 가능한 것이거나 (즉, 췌장의 일부에 국한되거나 췌장 바로 너머로 확산되어, 수술에 의한 완전한 제거를 허용하는 종양), 또는 국소적으로 진행된 것 (절제불가능한)이다 (즉, 국소화된 종양이 국소적인 종양에 의한 관 충돌 또는 침범으로 인해 절제가 불가능할 수 있음). 일부 실시양태에서, 췌장암은, AJCC (미국 암 공동 위원회(American Joint Committee on Cancer)) TNM 분류에 따르면, 0기 종양 (종양이 췌장관 세포의 상부 층에 국한되고, 더 깊은 조직을 침범하지 않았으며, 췌장 밖으로 확산되지 않았음 (예를 들어, 원위치 췌장 암종 또는 췌장 상피내 신생물 III)), IA기 종양 (종양이 췌장에 국한되고, 크기가 2 cm 미만이며, 인접한 림프절 또는 원격 부위로 확산되지 않았음), IB기 종양 (종양이 췌장에 국한되고, 크기가 2 cm를 초과하며, 인접한 림프절 또는 원격 부위로 확산되지 않았음), IIA기 종양 (종양이 췌장 밖으로 성장하고 있지만, 대형 혈관 내로는 성장하지 않고, 인접한 림프절 또는 원격 부위로 확산되지 않았음), IIB기 (종양이 췌장에 국한되거나 또는 췌장 밖으로 성장 중이지만 인접한 대형 혈관 또는 주요 신경 내로는 성장하지 않고, 인접한 림프절로 확산되었지만 원격 부위로 확산되지 않았음), III기 (종양이 인접한 대형 혈관 또는 주요 신경 내로 췌장 밖으로 성장 중이고, 인접한 림프절로 확산되었을 수 있거나 확산되지 않았을 수 있음. 원격 부위로 확산되지 않았음) 또는 IV기 종양 (암이 원격 부위로 확산되었음)이다.

[0095] 본원에서 제공되는 방법은 췌장암으로 진단되었고 선행 요법 (예를 들어, 겐시타빈-기반, 에블로티닙-기반, 또는 5-플루오로우라실-기반 요법)에서 질환 진행이 일어난 개체 (예를 들어, 인간)를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 겐시타빈-기반 요법 (예를 들어, 겐시타빈 단독요법 또는 겐시타빈 조합 요법)으로의 췌장암 치료에 대해 저항성이고, 치료 후에 질환 진행되었다 (예를 들어, 췌장암이 불응성이었다). 일부 실시양태에서, 개체는 초기에는 겐시타빈-기반 요법 (예를 들어, 겐시타빈 단독요법 또는 겐시타빈 조합 요법)으로의 췌장암 치료에 대해 반응성이지만, 치료 후에 질환 진행되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 30세, 35세, 40세, 45세, 50세, 55세, 60세, 65세, 70세, 75세, 80세, 또는 85세 중 대략적인 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 개체는 췌장암 가족력이 있다 (예를 들어, 다른 암 또는 가족성 질환의 추적 없이 췌장암에 걸린 1차 친척이 2명 이상임). 일부 실시양태에서, 개체는 BRCA2 돌연변이, 가족성 비정형 다발성 모반 흑색종 (FAMMM), 포이즈-제거스(peutz-jeghers) 증후군, 및 유전성 췌장염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 하나 이상의 유전성 췌장암 증후군에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 장기 흡연자 (예를 들어, 10년, 15년, 또는 20년 초과)이다. 일부 실시양태에서, 환자는 성인 발병 당뇨병에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기 췌장암, 비-전이성 췌장암, 원발성 췌장암, 절제된 췌장암, 진행성 췌장암, 국소 진행성 췌장암, 전이성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 관해 상태의 췌장암, 또는 재발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 AJCC (미국 암 공동 위원회) TNM 병기 분류 기준에 따른 0기, IA기, IB기, IIA기, IIB기, III기, 또는 IV기 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 ECOG/WHO/주브로드(Zubrod) 점수가 0점 (무증상), 1점 (증상이 있지만, 완전히 보행이 가능함), 2점 (증상이 있고, 하루 동안 <50%로 침대에 있음), 3점 (증상이 있고, 침대에서 >50%이지만, 침대에 붙어있지는 않음), 또는 4점 (침대에 붙어있음)이다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션(presentation) 시 단일 병변이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 프레젠테이션 시 다발성 병변이 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 개체는 췌장암과 연관된 하나 이상의 증상을 나타내는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체의 췌장암은 초기 단계이다. 일부 실시양태에서, 개체의 췌장암은 진행된 단계이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 유전적으로 또는 다른 방식으로 췌장암이 발달하기 쉽다 (예를 들어, 위험 인자를 지닌다). 이러한 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식이, 이전의 췌장암 이력, 유전적 췌장암 증후군 (예를 들어, BRCA2 돌연변이, 가족성 비정형 다발성 모반 흑색종, 포이즈-제거스 증후군, 및 유전성 췌장염)의 존재, 유전적 고려사항 (예를 들어, 가족성 췌장암), 및 환경적인 노출을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 췌장암

에 대한 위험에 처한 개체에는, 예를 들어, 다른 암 또는 가족성 질환의 추적 없이 채장암을 겪은 1차 친척이 2명 이상인 이들, 및 유전학적 또는 생화학적 마커 (예를 들어, BRCA2, p16, STK11/LKB1, 또는 PRSS1 유전자)의 분석에 의해 위험이 결정되는 이들이 포함된다. 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대해 양성이다 (예를 들어, IHC 표준을 기초로 함). 일부 실시양태에서, 개체는 SPARC 발현에 대해 음성이다.

[0097] 본원에서 제공되는 방법은 보조 환경에서 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 환경에서 실행되고, 즉, 방법이 1차/결정적 요법 전에 수행될 수 있다.

[0098] 본원에 서술된 방법은 채장암 치료의 다양한 측면에 유용하다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 채장암 세포 증식 (예컨대 채장암 종양 성장)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 세포 증식이 억제된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0099] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0101] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성 채장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 채장암이 발달됨) 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 채장암 종양 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예

를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 억제된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0106] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0107] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0109] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성 체장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 체장암이 발달됨) 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0110] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 기존의 체장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절시키는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)의 전이가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의

나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

- [0111] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겔시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겔시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겔시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겔시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성 채장암에 걸린 (예를 들어, 겔시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 채장암이 발달됨) 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겔시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 기존의 채장암 종양 전이 (예컨대 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겔시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 채장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 채장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 채장암에 걸렸다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겔시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 채장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 채장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 채장암에 걸렸다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 겔시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 채장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 탁산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 채장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 채장암에 걸렸다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것

을 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 체장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0121] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 재발성 체장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 체장암이 발달됨) 개체에서 체장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0122] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 체장암 종양 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 크기가 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0123] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 체장암의 질환 진행까지의 시간 (예를 들어, 무진행 생존)을 연장하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 중 어느 하나 이상만큼 연장한다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 또는 72개월 중 어느 하나 이상만큼 연장한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0124] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암에 걸린 개체의 전체 생존을 연장하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2.0, 2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 3.0, 3.2, 3.4, 3.6, 3.8, 4.0, 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4, 6.6, 6.8, 7.0, 7.2, 7.4, 7.6, 7.8, 8.0, 8.2, 8.4, 8.6, 8.8, 9.0, 9.2, 9.4, 9.6, 9.8, 10.0, 10.2, 10.4, 10.6, 10.8, 11.0, 11.2, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 66, 또는 72개월 중 어느 하나 이상만큼 연장한다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0125] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 체장암에 걸린 개체의 체장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 체장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 체장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 체장암에 걸렸다.

[0126] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것

을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 궤장암에 걸린 개체의 궤장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 궤장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0127] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체인, 궤장암에 걸린 개체의 궤장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 궤장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0128] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 궤장암에 걸린 개체의 궤장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 궤장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0129] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 궤장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 궤장암이 발달됨) 개체인, 궤장암에 걸린 개체의 궤장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 궤장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0130] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 궤장암에 걸린 개체의 궤장암 기질을 파괴시키는 (예컨대 파괴하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 궤장암 기질이 약 10% 이상 (예를 들어, 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 파괴 또는 파괴된다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0131] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 궤장암에 걸린 개체의 하나 이상의 임상적 이익을 개선하는 방법이 제공된다. 임상적 이익은 개선된/더 양호한 삶의 질, 개선된/더 양호한 궤장암 증상 제어, 및 증가된 체중 증가를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체의 삶의 질이 증가되었고, 개체의 증상 제어가 개선되었으며, 개체의 체중 증가가 증가되었다. 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0132] 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 궤장암에 걸린 개체에서 하나 이상의 증상을 경감시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자 내의 타산이 정맥내 투여에 의해 투여된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행되었고, 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약

100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0134] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 켄시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0135] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 켄시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0136] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 켄시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0137] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 켄시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발발됨) 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0138] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 100 mg/m²)의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되고, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 켄시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0139] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 켄시타빈-기반 요법 도중 질환 진행되었고, 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0140] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 켄시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0141] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 켄시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0142] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것

인, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0143] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0144] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² 범위 (예를 들어, 약 260 mg/m²)의 용량으로 3주마다 1번 투여되고, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0145] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행되었고, 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0146] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0147] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0148] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0149] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되는 것인, 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0150] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 150 mg/m²의 용량으로 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주 투여되고, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

- [0151] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행되었고, 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 반응하는데 실패한 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 겐시타빈-기반 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되는 것인, 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 260 mg/m²의 용량으로 3주마다 1번 투여되고, 아브락산®을 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 아브락산®이 정맥내 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0157] 본 섹션에 서술된 실시양태 중 임의의 것이 "조합 요법 방법" 섹션에서 제공되는 실시양태에 적용되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 다른 작용제가 겐시타빈이 아니고, 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행되었고, 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 공동으로 투여되는 것인, 췌장암에 걸린 개체에서 하나 이상의 증상을 경감시키는 방법이 제공된다.
- [0158] **조합 요법 방법**
- [0159] 일부 실시양태에서 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법이 개체에서의 또 다른 작용제의 투여와 함께 수행된다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받았다.
- [0160] 일부 실시양태에서 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법인, 예를 들어, 이전에 췌장암에 대해 치료받은 개체에서, 또 다른 작용제의 투여와 함께 수행된다.
- [0161] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법 도중 질환 진행된 것인 (예를 들어, 선행 요법의 개시 시 약 3, 6, 9, 또는 12개월 중 어느 하나 후에 진행이 일어난), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 예를

로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0162] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0163] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법에 반응하는데 실패한 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0164] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 선행 요법에 대한 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타내는 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0165] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 선행 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0166] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또

다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여할 때 선행 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈-기반 요법, 에를로티닙-기반 요법, 또는 5-FU-기반 요법이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-파클리탁셀 (아브락산®)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 췌장암 치료에 대한 상승작용성 효과가 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 나노입자 조성물로의 치료에 대해 췌장암 세포를 민감화시킨다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본 발명의 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 투여된 개체에서의 혈청 CA 19-9의 수준이 유의하게 감소된다. 일부 실시양태에서, 혈청 CA 19-9의 수준이 요법 전의 혈청 CA 19-9의 수준과 비교하여 약 20% 이상 (예를 들어, 약 20%, 30%, 40%, 50%, 52%, 53%, 55%, 57%, 59%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨) 감소된다. 일부 실시양태에서, 혈청 CA 19-9의 수준이 요법 전의 혈청 CA 19-9의 수준과 비교하여 약 50% 이상 감소된다.

[0168] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 겐시타빈이 아니다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 백금-기반 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴)가 아니다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)의 투여를 포함하지 않는다.

[0169] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 항대사물 작용제, 티로신 키나제 억제제 (예를 들어, EGFR 억제제), 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제, 토포이소머라제 억제제, 프로테아솜 억제제, 백금-기반 작용제, 치료 항체, 파네실트렌스퍼라제 억제제, 항-혈관신생 작용제, 및 마크롤리드이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 화학요법제는 반데타닙 (예를 들어, 작티마(Zactima)™), 5-플루오로우라실 (예를 들어, 카락(CARAC)® 또는 에푸텍스(EFUDEX)®), 에를로티닙 (예를 들어, 타르세바®), 게피티닙 (이레사(IRESSA)®), 마리마스타트, 시스플라틴, 카르보플라틴, 사트라플라틴, 이리노테칸 (예를 들어, 캄프토사(CAMPTOSAR)®), 티피파르닙 (예를 들어, 자네스트라(ZARNESTRA)™), 옥살리플라틴 (예를 들어, 엘록사틴(ELOXATIN)®), 페메트렉세드 (예를 들어, 엘림타(ALIMTA)®), 엑사테칸, 카페시타빈 (예를 들어, 젤로다(XELODA)®), 랄티트렉세드 (예를 들어, 토무텍스(TOMUDEX)®), 세톡시맵 (에르비투스(ERBITUX)®), 베바시주맵 (예를 들어, 아바스틴(AVASTIN)®), 보르테조밋 (예를 들어, 벨케이드(VELCADE)®), 라파마이신, 또는 겐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 것이다 (그리고, 일부 실시양태에서, 이들로 이루어진 군으로부터 선택된다). 일부 실시양태에서, 화학요법제는 5-플루오로우라실 (예를 들어, 카락® 또는 에푸텍스®), 에를로티닙 (예를 들어, 타르세바®), 게피티닙 (이레사®), 마리마스타트, 이리노테칸 (예를 들어, 캄프토사®), 티피파르닙 (예를 들어, 자네스트라®), 페메트렉세드 (예를 들어, 엘림타®), 엑사테칸, 카페시타빈 (예를 들어, 젤로다®), 랄티트렉세드 (예를 들어, 토무텍스®), 세톡시맵 (에르비투스®), 베바시주맵 (예를 들어, 아바스틴®), 보르테조밋 (예를 들어, 벨케이드®), 라파마이신, 또는 겐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 것이다 (그리고, 일부 실시양태에서, 이들로 이루어진 군으로부터 선택된다).

[0171] 일부 실시양태에서, 화학요법제는 항대사물 작용제이다. 항대사물 작용제는 대사물질과 구조적으로 유사하지만 신체가 이를 생산적인 방식으로 사용할 수 없는 작용제이다. 다수의 항대사물 작용제는 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 방해한다. 예를 들어, 항대사물은 5-플루오로우라실 (예를 들어, 카락® 또는 에푸텍스®), 겐시타빈 (젼자르®), 페메트렉세드 (예를 들어, 엘림타®), 랄티트렉세드 (예를 들어, 토무텍스®), 및 카페시타빈 (예를 들어, 젤로다®)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 뉴클레오시드 유사체일 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 5-플루오로우라실, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 겐시타빈, 또는 카페시타빈이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 작용제는 겐시타빈이 아니다.

[0172] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응

성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 5-플루오로우라실, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 겐시타빈, 또는 카페시타빈이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 작용제는 겐시타빈이 아니다.

[0173] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 5-플루오로우라실, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 겐시타빈, 또는 카페시타빈이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 작용제는 겐시타빈이 아니다.

[0174] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항대사물 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 항대사물 작용제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 항대사물은 5-플루오로우라실, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 겐시타빈, 또는 카페시타빈이다. 일부 실시양태에서, 항대사물 작용제는 겐시타빈이 아니다.

[0175] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 티로신 키나제 (예를 들어, EGFR) 억제제이다. 적절한 티로신 키나제 억제제는 반데타닙 (예를 들어, 작티마™), 에를로티닙 (예를 들어, 타르세바®) 및 게피티닙 (이레사®)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 반데타닙, 에를로티닙, 또는 게피티닙이다.

[0176] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 반데타닙, 에를로티닙, 또는 게피티닙이다.

[0177] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 반데타닙, 에를로티닙, 또는 게피티닙이다.

[0178] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 티로신 키나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 티로신 키나제 억제제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 티로신 키나제 억제제는 반데타닙, 에를로티닙, 또는 게피티닙이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제이다. 적절한 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 마리마스타트를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장

암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 마리마스타트이다.

[0180] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 췌스타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 마리마스타트이다.

[0181] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 췌스타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 마리마스타트이다.

[0182] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 개체에게 투여할 때 췌스타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제는 마리마스타트이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 토포이소머라제 억제제이다. 적절한 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸 (예를 들어, 캄프토사®)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 췌스타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸이다.

[0184] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 췌스타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸이다.

[0185] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 췌스타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸이다.

[0186] 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 토포이소머라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 토포이소머라제 억제제를 개체에게 투여할 때 췌스타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 이리노테칸이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 프로테아솜 억제제이다. 적절한 프로테아솜 억제제는 보르테조미 (예를 들어, 벨케이드®)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 프로테아솜 억제제를 개체에게 투여하는 것을

포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조미이다.

[0188] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 프로테아솜 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조미이다.

[0189] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 프로테아솜 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조미이다.

[0190] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 프로테아솜 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 프로테아솜 억제제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 프로테아솜 억제제는 보르테조미이다.

[0191] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 백금-기반 작용제이다. 적절한 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴 (예를 들어, 엘록사틴®), 및 사트라플라틴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이 아니다.

[0192] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이 아니다.

[0193] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이 아니다.

[0194] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 백금-기반 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 백금-기반 작용제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥

살리플라틴, 또는 사트라플라틴이다. 일부 실시양태에서, 백금-기반 작용제는 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 또는 사트라플라틴이 아니다.

[0195] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 치료 항체이다. 적절한 치료 항체는 항-VEGF 항체 (예컨대 베바시주맙 (예를 들어, 아바스틴®)) 및 항-HER2 항체 (예컨대 세툽시맙 (예를 들어, 에르비투스®))를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 치료 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 베바시주맙 또는 세툽시맙이다.

[0196] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 치료 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 베바시주맙 또는 세툽시맙이다.

[0197] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 치료 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 베바시주맙 또는 세툽시맙이다.

[0198] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 치료 항체를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 치료 항체를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 베바시주맙 또는 세툽시맙이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 파네실트랜스퍼라제 억제제이다. 적절한 파네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙 (예를 들어, 자네스트라®)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 파네실트랜스퍼라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 파네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙이다.

[0200] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 파네실트랜스퍼라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 파네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙이다.

[0201] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 파네실트랜스퍼라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 파네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙이다.

[0202] 일부 실시양태에서, (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 파네실트랜스퍼라제 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 파네실트랜스퍼라제 억제제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이

중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 파네실트랜스퍼라제 억제제는 티피파르닙이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 헤지호그 신호전달 경로의 억제제 (헤지호그 억제제)이다. 적절한 헤지호그 억제제는 비스모데집 및 시클로파미드를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 헤지호그 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 비스모데집이다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 시클로파미드이다.

[0204] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 헤지호그 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 비스모데집이다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 시클로파미드이다.

[0205] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 헤지호그 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 궤장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 궤장암이 발달됨) 개체인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 비스모데집이다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 시클로파미드이다.

[0206] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 헤지호그 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 헤지호그 억제제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 비스모데집이다. 일부 실시양태에서, 헤지호그 억제제는 시클로파미드이다.

[0207] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 항-혈관신생 작용제이다. 항-혈관신생 작용제는 천연 발생 물질 또는 비-천연 발생 물질일 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 합성 항-혈관신생 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 항-혈관신생 작용제는 항-VEGF 항체 (예컨대 베바시주맵 (예를 들어, 아바스틴®)) 이외의 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항-혈관신생 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0208] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항-혈관신생 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

[0209] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항-혈관신생 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 궤장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 궤장암이 발달됨) 개체인, 궤장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 궤장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 궤장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 궤장암에 걸렸다.

- [0210] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 항-혈관신생 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 항-혈관신생 작용제를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 다른 화학요법제는 마크롤리드 예컨대 라파마이신이다. 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 마크롤리드를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다.
- [0212] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 마크롤리드를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다.
- [0213] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 마크롤리드를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 재발성 췌장암에 걸린 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨) 개체인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다.
- [0214] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 마크롤리드를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 유효량의 마크롤리드를 개체에게 투여할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지되어 있었던 것인 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안), 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 마크롤리드는 라파마이신이다.
- [0215] 본원에 서술된 상기 다른 작용제들은 작용제 자체, 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제약상 허용되는 에스테르, 뿐만 아니라 입체이성질체, 거울상이성질체, 라세미 혼합물 등일 수 있다. 서술된 바와 같은 다른 작용제 또는 작용제들은 작용제(들)를 함유하는 제약 조성물로서 또한 투여될 수 있고, 이때 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체, 부형제 등을 포함한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산에 더하여 2가지 이상의 화학요법제가 투여된다. 이러한 2가지 이상의 화학요법제는 (필수적이지는 않지만) 상이한 화학요법제 부류에 속할 수 있다. 이러한 조합의 예가 본원에서 제공된다. 기타 조합이 또한 구상된다.
- [0217] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, b) 유효량의 5-플루오로우라실, 및 c) 유효량의 에블로티닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체가 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 것인, 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 비-전이성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 원발성 췌장암에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 재발성 췌장암에 걸렸다 (예를 들어, 선행 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨). 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법을 개시할 때 선행 요법이 중지되어 있었다 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안).
- [0218] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0219] 일부 실시양태에서, (a) 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의

조성물, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0220] 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0221] 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0222] 일부 실시양태에서, (a) 알부민으로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 조성물의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0223] 일부 실시양태에서, 알부민으로 코팅된 타산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 조성물의 나노입자의 평균 직경이 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0224] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®, 및 (b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®을 개체에게 정맥내로 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제를 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0225] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®을 개체에게 정맥내로 투여하는 것, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 경구 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0226] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어 약 100 mg/m²)의 용량으로 (예를 들어 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주) 투여되고, 반데타닙이 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위 (예컨대 약 300 mg)의 용량으로 매일 투여되는 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산을 개체에게 정맥내로 투여하는 것 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산®이 약 80 mg/m² 내지 약 150 mg/m² 범위 (예를 들어 약 100 mg/m²)의 용량으로 (예를 들어 매주 또는 4주 중 3주 동안 매주) 투여되고, 반데타닙이 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위 (예컨대 약 300 mg)의 용량으로 매일 투여되는 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0227] 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®, 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² (예를 들어 약 260 mg/m²)의 용량으로 (예를 들어 3주마다 1번) 투여되고, 반데타닙이 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위 (예를 들어 약 300 mg)의 용량으로 매일 투여되는 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 아브락산®을 개체에게 정맥내로 투여하는 것 및 (b) 유효량의 반데타닙을 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 이때 아브락산이 약 200 mg/m² 내지 약 300 mg/m² (예를 들어 약 260 mg/m²)의 용량으로 (예를 들어 3주마다 1번) 투여되고, 반데타닙이 약 100 mg 내지 약 300 mg 범위 (예를 들어 약 300 mg)의 용량으로 매일 투여되는 것인, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료의 1회 이상 (예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 이를 초과하는 횟수를 포함함)의 치료 사이클이 나노입자 조성물 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙) 둘 모두의 투여를 포함한다.

[0229] 나노입자 조성물 및 VEGFR/EGFR을 이용한 조합 요법 방법은 이전에 췌장암에 대해 치료받은 개체 및 이전에 췌장암에 대해 치료받지 않은 개체가 포함되는, 췌장암에 걸린 개체를 치료하는데 유용하다. 일부 실시양태에서,

개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받지 않았다. 일부 실시양태에서, 개체는 이전에 췌장암에 대해 치료받았다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 (예컨대 겐시타빈-기반 요법) 도중 질환 진행되었다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 저항성 또는 불응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법을 계속하는데 부적절하다 (예를 들어, 반응 실패로 인해 및/또는 독성으로 인해). 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법 후에 재발성 췌장 질환에 걸렸다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 비-반응성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대해 덜 바람직한 정도의 반응성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 개체는 선행 요법에 대한 강화된 반응성을 나타낸다.

[0230] 본원에 서술된 췌장암 치료 방법 중 임의의 것에서 사용하기 위한, 타산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 을 포함하는 나노입자를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다.

[0231] 본원 (예컨대 상기 "췌장암의 치료 방법" 섹션)에 서술된 췌장암 치료 방법 중 임의의 것이 조합 요법의 서술에 적용되고 이를 포함하는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 더 낮은 양의 각각의 제약상 활성인 화합물이 조합 요법의 일부로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 개별적인 화합물들 중 어느 하나를 단독으로 사용하는 것과 동일하거나 이보다 큰 치료 이익이 조합 요법을 사용하여 달성된다. 일부 실시양태에서, 동일하거나 더 큰 치료 이익이 개별 요법에 대해 일반적으로 사용되는 양보다 더 작은 양 (예를 들어, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투약 일정)의 제약상 활성인 화합물을 조합 요법에서 사용하여 달성된다. 예를 들어, 소량의 제약상 활성인 화합물의 사용이 이러한 화합물과 연관된 하나 이상의 부작용의 횟수, 중증도, 빈도 또는 기간에서의 감소를 초래할 수 있다.

[0232] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법은 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체는 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 개체이다. 일부 실시양태에서, 진행은 약 12개월 미만 이내였다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 에를로티닙을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 겐시타빈-기반 요법은 단독요법이다.

[0233] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 췌장암의 치료를 필요로 하는 개체에서 췌장암을 치료하는 방법은 (a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 (b) 유효량의 또 다른 작용제를 개체에게 투여하는 것을 포함하고, 이때 개체는 겐시타빈-기반 요법 도중 질환 진행된 개체이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 공동으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 반데타닙, 5-플루오로우라실, 에를로티닙, 게피티닙, 마르마스타트, 이리노테칸, 티피파르닙, 페메트렉세드, 엑사테칸, 카페시타빈, 랄티트렉세드, 세특시맙, 베바시주맙, 보르테오맙, 라파마이신, 및 겐시타빈으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 반데타닙이고, 개체는 췌장암에 대한 이전의 치료를 받지 않았다.

[0234] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 췌장암은 외분비 췌장암 또는 내분비 췌장암이다. 일부 실시양태에서, 외분비 췌장암은 췌장관 암종이다. 일부 실시양태에서, 췌장암은 국소 진행성 췌장암, 절제불가능한 췌장암, 또는 전이성 췌장관 암종이다.

[0235] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로 또는 동맥내로 투여된다.

[0236] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 타산이 알부민으로 코팅된다.

[0237] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0238] 상기 중 임의의 것의 방법의 일부 실시양태에서, 개체에서의 혈청 CA19-9 (탄수화물 항원 19-9)의 수준이 치료 전의 혈청 CA19-9의 수준에 비교하여 약 50% 이상 감소된다.

[0239] 본원에 서술된 방법들에 대한 투약 요법이 하기에서 추가로 제공된다.

[0240] 나노입자 조성물의 투약, 및 그의 투여 방법

[0241] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 타산 나노입자 조성물의 용량은 특정 조성물, 투여 방식, 및 치료되는 췌장암의 유형에 따라 변할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 객관적 반응 (예컨대 부분적인 반응, 완전한

반응, 또는 안정적인 질환)을 초래하는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 완전한 반응을 초래하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 부분적인 반응을 초래하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 안정적인 질환(즉, 체장암)을 초래하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 투여되는 탁산 나노입자 조성물의 양(예를 들어, 단독으로 투여될 때)은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체들의 집단에서 25%, 30%, 32%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 50%, 60%, 65%, 또는 70% 중 대략적인 어느 하나를 초과하는 전체 반응률을 일으키는데 충분하다. 본원에 서술된 치료 방법에 대한 개체의 반응은, 예를 들어, RECIST 수준을 기초로 결정될 수 있다.

[0242] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 무진행 생존을 연장하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 개체의 전체 생존을 연장하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양(예를 들어, 단독으로 투여될 때)은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체들의 집단에서 25%, 30%, 32%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 50%, 60%, 65%, 또는 70% 중 대략적인 어느 하나를 초과하는 임상 이익을 일으키는데 충분하다.

[0243] 일부 실시양태에서, 1차 요법, 2차 요법 또는 조합 요법에서의 조성물의 양은 치료 전의 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, 체장암 세포 개수, 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 대략적인 어느 하나 이상만큼 종양 크기를 감소시키는데, 암 세포 개수를 감소시키는데, 또는 종양의 성장 속도를 감소시키는데 충분한 양이다. 표준 방법, 예컨대 정제된 효소로의 시험관내 검정법, 세포-기반 검정법, 동물 모델, 또는 인간 시험을 사용하여 이러한 효과의 규모를 측정할 수 있다.

[0244] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 독성학적 효과(즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준을 초과하는 효과)를 유도하는 수준 미만이거나, 또는 조성물이 개체에게 투여될 때 잠재적인 부작용이 제어 또는 허용될 수 있는 수준이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 동일한 투약 요법 후의 조성물의 최대 허용 용량(MTD: maximum tolerated dose)에 가깝다. 일부 실시양태에서, 조성물의 양은 MTD의 80%, 90%, 95%, 또는 98% 중 대략적인 어느 하나를 초과한다.

[0246] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 하기의 범위들 중 어느 하나 내에 포함된다: 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 일부 실시양태에서, 유효량의 조성물(예를 들어, 단위 투여량 형태) 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 5 mg 내지 약 500 mg, 예컨대 약 30 mg 내지 약 300 mg 또는 약 50 mg 내지 약 200 mg의 범위 내이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 묽거나(약 0.1 mg/ml), 또는 진하고(약 100 mg/ml), 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml 중 어느 하나가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 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 대략적인 어느 하나 이상이다.

[0247] 나노입자 조성물 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적인 유효량은 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 대략적인 어느 하나 이상의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 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 대략적인 어느 하나 미만의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 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 대략적인 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산(예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 하

기의 범위들 중 어느 하나 내를 포함한다: 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. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 100 mg/m²이다.

[0248] 상기 측면들 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 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 대략적인 어느 하나 이상을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 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 대략적인 어느 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다.

[0249] 일부 실시양태에서, 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 28일 사이클에서 제1일, 제8일 및 제15일에 투여되는 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 2.7 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 또는 10 mg/kg 중 대략적인 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 파클리탁셀의 유효량은 28일 사이클에서 제1일, 제8일 및 제15일에 투여되는 약 2.7 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 30분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.

[0250] 나노입자 조성물의 투여를 위한 예시적인 투약 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3주, 3주마다 1번, 2주마다 1번, 또는 3주 중 2주를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 대략적으로 2주마다 1번, 3주마다 1번, 4주마다 1번, 6주마다 1번, 또는 8주마다 1번 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1주일마다 1×, 2×, 3×, 4×, 5×, 6× 또는 7× (즉, 매일) 중 대략적인 어느 하나 이상으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 6개월, 3개월, 1개월, 28일, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 대략적인 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 대략적인 어느 하나를 초과한다. 일부 실시양태에서, 투약 일정 중에 투약이 중단되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주일 이하이다.

[0251] 일부 실시양태에서, 투약 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 및 11회에 대해 2일마다 1번이다. 일부 실시양태에서, 투약 빈도는 5회에 대해 2일마다 1번이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 10일 이상의 기간에 걸쳐 투여되고, 이때 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이하이고, 각각의 투여 시의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 0.25 mg/m² 내지 약 250 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 150 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 예컨대 약 0.25 mg/m² 내지 약 25 mg/m², 또는 약 25 mg/m² 내지 약 50 mg/m²이다.

[0252] 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 28일 사이클에서 제1일, 제8일 및 제15일에 투여되고, 이때 각각의 투여 시의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 100 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m²이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 28일 사이클에서 제1일, 제8일 및 제15일에 30분에 걸쳐 정맥내로 투여되고, 이때 각각의 투여 시의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 100 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 175 mg/m², 또는 200 mg/m²이다. 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다.

[0253] 조성물의 투여가 장기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월에서 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 대략적인 어느 하나 이상의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0254] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우에 5-400 mg/m² 범위일 수 있거나, 또는 매주 일정으로 제공되는 경우에 5-250 mg/m² (예컨대 80-150 mg/m², 예를 들어 100-120 mg/m²) 범위일 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 4주 일정으로 약 60 내지 약 300 mg/m² (예를 들어, 약 260 mg/m²)이다.

[0255] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 기타 예시적인 투약 일정에는

중단 없이 매주 100 mg/m²; 4주 중 3주 동안 매주 75 mg/m²; 4주 중 3주 동안 매주 100 mg/m²; 4주 중 3주 동안 매주 125 mg/m²; 3주 중 2주 동안 매주 125 mg/m²; 중단 없이 매주 130 mg/m²; 2주마다 1번 175 mg/m²; 2주마다 1번 260 mg/m²; 3주마다 1번 260 mg/m²; 3주마다 180-300 mg/m²; 중단 없이 매주 60-175 mg/m²; 1주일에 2번 20-150 mg/m²; 및 1주일에 2번 150-250 mg/m²가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 조성물의 투약 빈도는 투여하는 의사의 판단을 기초로 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0256] 일부 실시양태에서, 개체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 치료 사이클 중 대략적인 어느 하나 이상 동안 치료된다.

[0257] 본원에 서술된 조성물은 약 24시간 미만의 주입 시간에 걸쳐 조성물을 개체에게 주입하는 것을 허용한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10 분 중 대략적인 어느 하나 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐 투여된다.

[0258] 나노입자 조성물 내의 탁산 (일부 실시양태에서, 파클리탁셀)의 기타 예시적인 용량에는 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m², 및 300 mg/m² 중 대략적인 어느 하나가 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 내의 파클리탁셀의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우에 약 100-400 mg/m² 범위일 수 있거나, 또는 매주 일정으로 제공되는 경우에 약 50-250 mg/m² 범위일 수 있다.

[0259] 나노입자 조성물은 정맥내, 동맥내, 복막내, 폐내, 경구, 흡입, 방광내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내, 경점막, 및 경피가 예를 들어 포함되는 다양한 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물의 지속적인 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물이 정맥 내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물이 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물이 복강내로 투여된다.

[0260] 조합 요법의 투여 방식

[0261] 상기 섹션에서 서술된 투약 요법은 단독요법 및 조합 요법 환경 둘 모두에 적용된다. 조합 요법 방법에 대한 투여 방식이 하기에서 추가로 서술된다.

[0262] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제 (본원에 서술된 특정 화학요법제가 포함됨)가 동시에 투여된다. 약물들이 동시에 투여되는 경우, 나노입자 내의 약물 및 다른 작용제는 동일한 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 다른 작용제 둘 모두를 포함하는 조성물) 내에 또는 별도의 조성물들 (예를 들어, 한 조성물 내에 나노입자가 함유되고, 또 다른 조성물 내에 다른 작용제가 함유됨) 내에 함유될 수 있다.

[0263] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 순차적으로 투여된다. 나노입자 조성물 또는 다른 작용제 중 어느 쪽이든 먼저 투여될 수 있다. 나노입자 조성물 및 다른 작용제는 별도의 조성물들 내에 함유되고, 이러한 조성물들은 동일한 패키지 또는 상이한 패키지 내에 함유될 수 있다.

[0264] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 공동 투여이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간과 다른 작용제의 투여 기간이 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 다른 작용제의 투여 전에 1 사이클 이상 (예를 들어, 2, 3, 또는 4 사이클 중 어느 하나 이상) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제가 1, 2, 3 또는 4주 중 어느 하나 이상 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 종결된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여가 나노입자 조성물의 투여 종결 후에 계속된다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 대략적인 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여가 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 대략적인 어느 하나 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 거의 동시에 개시 및 종결된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 거의 동시에 개시되고, 다른 작용제의 투여가 나노입자 조성물의 투여 종결 후에 계속된다 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 대략적인 어느 하나 동안). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 거의 동시에 중지되고, 다른 작용제의 투여가 나노입자 조성물의 투여 개시 후에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 대략적인 어느 하나 후에) 개시된다.

[0265] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투여가 비-공동 투여이다. 예를 들어, 일부 실시양태에

서, 나노입자 조성물의 투여는 다른 작용제가 투여되기 전에 종결된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 투여가 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종결된다. 이러한 2개의 비-공동 투여 사이의 시간 간격은 약 2주 내지 8주 범위, 예컨대 약 4주일 수 있다.

[0266] 투여하는 의사의 판단을 기초로 치료 과정 중에 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제의 투약 빈도가 조정될 수 있다. 별도로 투여되는 경우, 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 상이한 투약 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 한편, 화학요법제는 더 또는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 화학요법제의 지속적인 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치가 당업계에 공지되어 있다. 본원에 서술된 투여 구성들의 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0267] 나노입자 조성물 및 다른 작용제를 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서 (동시 투여 및 순차적 투여 둘 모두), 나노입자 조성물 내의 탁산 및 다른 작용제가 미리 정해진 비율로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산과 다른 작용제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시양태에서, 중량비는 약 0.001 대 약 1 내지 약 1000 대 약 1, 또는 약 0.01 대 약 1 내지 100 대 약 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산과 다른 작용제의 중량비는 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 및 1:1 중 대략적인 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산과 다른 작용제의 중량비는 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1 중 대략적인 어느 하나 초과이다. 기타 비율이 구상된다.

[0268] 탁산 및/또는 다른 작용제에 요구되는 용량은 (필수적이지는 않지만) 각각의 작용제가 단독으로 투여되는 경우에 일반적으로 요구되는 것보다 낮을 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 치료량 미만의 양의, 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 다른 작용제가 투여된다. "치료량 미만의 양" 또는 "치료 수준 미만의 수준"은 치료량보다 적은, 즉, 나노입자 조성물 내의 약물 및/또는 다른 작용제가 단독으로 투여되는 경우에 일반적으로 사용되는 양보다 적은 양을 지칭한다. 이러한 감소는 소정의 투여 시에 투여되는 양 및/또는 소정의 시간 간격에 걸쳐 투여되는 양 (감소된 빈도)의 관점에서 반영될 수 있다.

[0269] 일부 실시양태에서, 동일한 치료 정도를 일으키는데 요구되는 나노입자 조성물 내의 약물의 정상적인 용량이 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 이를 초과하는 % 중 대략적인 어느 하나 이상만큼 감소되는 것을 허용하도록 충분한 화학요법제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 동일한 치료 정도를 일으키는데 요구되는 다른 작용제의 정상적인 용량이 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 이를 초과하는 % 중 대략적인 어느 하나 이상만큼 감소되는 것을 허용하도록 충분한 나노입자 조성물 내의 약물이 투여된다.

[0270] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 및 다른 작용제 둘 모두의 용량은 단독으로 투여되는 경우의 이들 각각의 상응하는 정상 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 및 다른 작용제 둘 모두가 치료 수준 미만의 수준, 즉 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD: maximum toxic dose)보다 실질적으로 적다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 작용제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0271] 본원에 서술된 투여 구성들의 조합이 사용될 수 있다. 본원에 서술된 조합 요법 방법은 단독으로, 또는 또 다른 요법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 수술, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 화학면역요법, 간동맥을 기초로 하는 요법, 냉동요법, 초음파 요법, 간 이식, 국소 절제 요법, 고주파 절제 요법, 광역학 요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가적으로, 췌장암이 발달할 위험이 더 큰 사람은 이러한 질환의 발달을 억제하고/하거나 지연시키는 치료를 받을 수 있다.

[0272] 본원에 서술된 다른 작용제는 다양한 경로, 예컨대 정맥내, 동맥내, 복막내, 폐내가 포함되는 비경구, 경구, 흡입, 방광내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내 또는 경피 경로를 통해 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제가 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물이 경구 투여된다.

[0273] 다른 작용제의 투약 빈도는 나노입자 조성물의 빈도와 동일하거나 상이할 수 있다. 예시적인 빈도가 상기에서 제공된다. 추가적인 예로서, 다른 작용제는 하루에 3번, 하루에 2번, 매일, 일주일에 6번, 일주일에 5번, 일주일에 4번, 일주일에 3번, 일주일에 2번, 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 하루에 2번 또는 하루에 3번 투여된다. 다른 작용제의 예시적인 양에는 하기의 범위들 중 어느 하나가 포함되지만, 이에

한정되지는 않는다: 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. 예를 들어, 다른 작용제는 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)의 용량으로 투여될 수 있다.

[0274] 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 반데타닙이다. 일부 실시양태에서, 반데타닙의 유효량은 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 반데타닙은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 반데타닙은 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 반데타닙은 28일 사이클의 3주 동안 매일 투여된다.

[0275] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 45 mg/m³ 내지 약 350 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m³ 내지 약 350 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m³ 내지 약 300 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 150 mg/m³ 내지 약 350 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 80 mg/m³ 내지 약 150 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 100 mg/m³이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 170 mg/m³ 내지 약 200 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어, 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산의 유효량은 약 200 mg/m³ 내지 약 350 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 200 mg/kg (예를 들어 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 약 20 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 60 mg/kg, 약 60 mg/kg 내지 약 80 mg/kg, 약 80 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 120 mg/kg 내지 약 140 mg/kg, 약 140 mg/kg 내지 약 200 mg/kg이 포함됨)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 260 mg/m³이다. 상기 방법들 중 임의의 것의 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 유효량은 약 20-30 mg/kg, 약 30-40 mg/kg, 약 40-50 mg/kg, 약 50-60 mg/kg, 약 60-70 mg/kg, 약 70-80 mg/kg, 약 80-100 mg/kg, 또는 약 100-120 mg/kg이다.

[0276] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 30 내지 약 300 mg/m³이고, 다른 작용제의 유효량은 약 100 내지 약 5000 mg/m³이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 또는 300 mg/m³ 중 대략적인 어느 하나이고, 다른 작용제의 유효량은 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000,

1250, 1500, 1750, 2000, 2250, 2500, 2750, 3000, 3250, 3500, 3750, 4000, 4250, 4500, 4750, 또는 5000 mg/m² 중 대략적인 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 30 내지 약 300 mg/m²이고, 다른 작용제의 유효량은 약 100 내지 약 5000 mg/m²이며, 이때 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 둘 모두 이전에 체장암에 대해 치료받은 개체에게 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 30 내지 약 300 mg/m²이고, 다른 작용제의 유효량은 약 100 내지 약 5000 mg/m²이며, 이때 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 둘 모두 이전에 체장암에 대해 치료받은 개체에게 매주보다 덜한 빈도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 30 내지 약 300 mg/m²이고, 다른 작용제의 유효량은 약 100 내지 약 5000 mg/m²이며, 이때 나노입자 조성물 및 다른 작용제가 둘 모두 이전에 체장암에 대해 치료받은 개체 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 개체)에게 28일 사이클에서 제1일, 제8일 및 제15일에 30분에 걸쳐 정맥내로 투여된다.

[0277] 일부 실시양태에서, 다른 작용제의 적합한 용량은, 대략적으로, 다른 작용제가 단독으로 또는 기타 작용제와 조합되어 투여되는 임상 요법에서 이미 사용된 용량이다.

[0278] 나노입자 조성물

[0279] 본원에 서술된 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서, 본질적으로 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)으로 이루어지는) 나노입자를 포함한다. 수용성이 불량한 약물 (예컨대 탁산)의 나노입자가, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579; 7,820,788, 및 미국 특허 공개 번호 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 W008/137148에서 개시되었고, 이들 각각은 전문이 참고로 포함된다.

[0280] 일부 실시양태에서, 조성물은 평균 직경이 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 대략적인 어느 하나 이하인 나노입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 150 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 100 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 20 내지 약 400 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자의 평균 직경은 약 40 내지 약 200 nm이다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 평균 여과될 수 있다.

[0281] 일부 실시양태에서, 본원에 서술된 조성물 내의 나노입자의 평균 직경은 약 200 nm 이하이고, 예를 들어 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 대략적인 어느 하나 이하가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 대략적인 어느 하나 이상)이 직경이 약 200 nm 이하이고, 예를 들어 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 대략적인 어느 하나 이하가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 나노입자의 약 50% 이상 (예를 들어, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나 이상)이 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속하고, 예를 들어, 약 20 내지 약 200 nm, 약 40 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150, 약 50 내지 약 120 및 약 60 내지 약 100 nm 중 어느 하나가 이에 포함된다.

[0282] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술폰히드랄 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 알부민의 약 5% 이상 (예를 들어, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 대략적인 어느 하나 이상이 포함됨)이 가교된다 (예를 들어, 하나 이상의 디설피드 결합을 통해 가교된다).

[0283] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 형태 및 비-나노입자 형태 둘 모두의 탁산을 포함하고, 이때 조성물 내의 탁산의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 대략적인 어느 하나 이상이 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 내의 탁산이 중량 기준으로 나노입자의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 대략적인 어느 하나 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체성 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체성 물질 (예컨대 중합체성 매트릭스)이 실질적으로 없는 탁산의 코어(core)를 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 나노입자 부분 및 비-나노입자 부분 둘 모두 내에 알부민을 포함하고, 이때 조성물 내의 알부민의 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 대략적인 어느 하나 이상이 조성물의 비-나노입자 부분 내에 존재한다.

[0285] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 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)과 탄산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 내의 알부민과 탄산의 중량비는 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, 또는 이보다 낮은 비율 중 대략적인 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 탄산의 중량비는 하기의 것들 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1.

[0286] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징들 중 하나 이상을 포함한다.

[0287] 본원에 서술된 나노입자는 건식 제제 (예컨대 동결건조 조성물) 내에 존재할 수 있거나, 또는 생체적합성 (biocompatible) 매질 내에 현탁될 수 있다. 적절한 생체적합성 매질에는 물, 완충 수성 매질, 염수, 완충 염수, 임의적으로 완충된 아미노산 용액, 임의적으로 완충된 단백질 용액, 임의적으로 완충된 당 용액, 임의적으로 완충된 비타민 용액, 임의적으로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀전 등이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0288] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 Mr 65K의 고도로 가용성인 구형 단백질이고, 아미노산 585개로 이루어진다. HSA는 혈장 내의 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 다리, 1개의 유리 티올 (Cys 34), 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용이 저혈량 쇼크의 예방 및 치료를 위해 지시되었고 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977)] 및 [Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서 교환 수혈과 함께 지시되었다 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조). 기타 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 구상된다. 이같은 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어, 이러한 조성물을 비-인간 동물에서 사용하는 상황, 예컨대 수의학 (애완 동물 및 농업용 상황 포함)에서 적합할 수 있다.

[0289] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다수의 소수성 결합 부위 (HSA의 내인성 리간드인 지방산에 대해 총 8개)가 있고, 다양한 탄산 세트, 특히 중성 및 음성으로 하전된 소수성 화합물에 결합한다 (문헌 [Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)]). 2개의 고친화도 결합 부위가 HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 제안되었고, 이들은 극성 리간드 특색에 대한 부착점으로 기능하는 표면 근처의 하전된 리신 및 아르기닌 잔기가 있는 고도로 신장된 소수성 주머니이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a)], [Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999)], [Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990)], [Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998)], [Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999)], [He et al., Nature, 358, 209-15 (199b)], 및 [Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 파클리탁셀 및 프로포폴(propofol)이 HSA에 결합하는 것으로 나타났다 (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). 또한, 도세탁셀이 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 나타났다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0290] 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 탄산에 대한 담체로서의 역할을 하고, 즉, 조성물 내의 알부민은 알부민을 포함하지 않는 조성물과 비교하여 탄산을 수성 매질에 더욱 쉽게 현탁될 수 있게 하거나 또는 현탁액을 유지시키는 것을 돕는다. 이는 탄산을 용해시키기 위해 독성 용매 (또는 계면활성제)를 사용하는 것을 피할 수 있게 하고, 이에 의해 개체 (예컨대 인간)에게 탄산을 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 서술된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (Cremophor) (크레모포르 EL® (바스프(BASF)) 포함)가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물에 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 조성물 내의 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 나노입자 조성물이 개체에게 투여되는 경우에 개체에서 하나 이상의 부작용(들)을 야기하는데 충분하지 않으면, 조성물에 "크레모포르가 실질적으로 없다" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다"는 것이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중 대략적인 어느 하나 미만의 유

기 용매 또는 계면활성제를 함유한다.

- [0291] 본원에 서술된 조성물 내의 알부민의 양은 조성물 내의 다른 성분에 따라 변할 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어, 안정적인 콜로이드성 현탁액 (예컨대 안정적인 나노입자 현탁액)의 형태로, 수성 현탁액 내에 탁산을 안정화시키는데 충분한 양으로 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 내의 탁산의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물에 대해, 알부민의 양은 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 또한 좌우된다.
- [0292] 탁산이 장기간 동안, 예컨대 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 대략적인 어느 하나 이상 동안 (예컨대 가시적인 침전 또는 침강 없이) 수성 매질 내에 여전히 현탁되어 있으면 탁산이 수성 현탁액에서 "안정화"된 것이다. 현탁액은 반드시 아니지만 일반적으로 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는데 적절하다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시는 아니지만) 보관 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대 4°C))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액을 제조하고 나서 약 15분 후에 1000배의 광학 현미경 하에 보았을 때 또는 육안에 가시적인 응결 또는 입자 응집을 나타내지 않으면 현탁액이 보관 온도에서 안정적인 것이다. 가속화된 시험 조건, 예컨대 약 40°C를 초과하는 온도에서 안정성을 또한 평가할 수 있다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 현탁액 내의 탁산을 특정 농도에서 안정화시키는데 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 내의 탁산의 농도는 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이고, 예를 들어, 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg/ml 중 어느 하나가 이에 포함된다. 일부 실시양태에서, 탁산의 농도는 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 및 50 mg/ml 중 대략적인 어느 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 조성물에 계면활성제 (예컨대 크레모포르)가 없거나 또는 실질적으로 없도록, 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 알부민이 존재한다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 조성물은, 액체 형태에서, 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은, 액체 형태에서, 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 내의 알부민, 예를 들어, 알부민, 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 상이한 알부민과 탁산 조합들에 대해 알부민 대 탁산의 중량비가 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 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 대략적인 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 내의 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 탁산의 중량비는 하기의 것들 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1.
- [0296] 일부 실시양태에서, 알부민은 유의한 부작용 없이 조성물이 개체 (예컨대 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 인간에게 탁산을 투여하는 것의 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여의 하나 이상의 부작용을 감소시킴"은 탁산에 의해 야기되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과, 뿐만 아니라 탁산을 전달하는데 사용된 전달 비히클 (예컨대 탁산을 주사에 적절하게 하는 용매)에 의해 야기되는 부작용의 감소, 경감, 제거 또는 기피를 지칭한다. 이같은 부작용에는, 예를 들어, 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소증증성 발열, 아나필락시스성 반응, 정맥성 혈전증, 혈관외유출, 및 이들의 조합이 포함된다. 그러나, 이러한 부작용들은 단지 예시적이고, 탁산과 연관된 기타 부작용, 또는 부작용들의 조합이 감소될 수 있다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산® (Nab-파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산® (Nab-파클리탁셀)이다. 아브락산®은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이고, 이는 직접적으로 주사가 가능한 생리 용액에 분산될 수 있다. 적절한 수성 매질 예컨대 0.9% 염화나트

를 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액에 분산되는 경우, 아브락산®은 파클리탁셀의 안정적인 콜로이드성 현탁액을 형성한다. 콜로이드성 현탁액 내의 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물에 자유롭게 가용성이기 때문에, 아브락산®은 묽음 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 내지 진함 (20 mg/ml 파클리탁셀) 범위의 광범위한 농도 (예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml가 포함됨)로 재구성될 수 있다.

[0298] 나노입자 조성물의 제조 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자를 고전단력의 조건 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에 제조할 수 있다. 이러한 방법들이, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868; 6,537,579, 7,820,788에, 그리고 또한 미국 특허 공개 번호 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148에 개시되어 있다.

[0299] 간략하게, 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 유기 용매에 용해시키고, 이러한 용액을 알부민 용액에 첨가할 수 있다. 혼합물을 고압 균질화에 적용한다. 그 후, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적절한 유기 용매에는, 예를 들어, 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 기타 용매가 포함된다. 예를 들어, 유기 용매는 염화메틸렌 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 또는 9:1의 비율)일 수 있다.

[0300] 나노입자 조성물 내의 기타 성분

[0301] 본원에 서술된 나노입자는 다른 작용제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음성 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정한 음성으로 하전된 성분이 첨가될 수 있다. 이같은 음성으로 하전된 성분의 예로는 글리코콜산, 쿨산, 케노테옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노테옥시콜산, 타우로케노테옥시콜산, 리토콜산, 우르소테옥시콜산, 데히드로콜산 등으로 이루어진 담즙산의 담즙염; 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린, 및 디팔미토일포스파티딜콜린과 같은 포스파티딜콜린이 포함되는 레시틴 (난황) 기재 인지질이 포함되는 인지질이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 기타 인지질에는 L- α -디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC), 및 기타 관련 화합물이 포함된다. 음성으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어, 나트륨 콜레스테릴 술페이트 등이 첨가제로서 또한 적절하다.

[0302] 일부 실시양태에서, 조성물은 인간에게 투여하는데 적절하다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수의학 상황, 애완동물 및 농업용 동물에서와 같이 포유동물에게 투여하는데 적절하다. 나노입자 조성물의 광범위한 적절한 제제가 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,096,331; 7,820,788 참조). 하기의 제제 및 방법은 단지 예시적이고, 결코 제한적이지 않다. 경구 투여에 적절한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스와 같은 희석제에 희석된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서 미리 정해진 양의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사쉴(sachet) 또는 정제, (c) 적합한 액체 내의 현탁액, 및 (d) 적절한 예멸전으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 나트륨, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 기타 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 보습제, 보존제, 향미제 및 약리학상 상용성인 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 향미제, 일반적으로는 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 내의 활성 성분을 포함할 수 있고, 뿐만 아니라 파스틸은 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 내의 활성 성분을 포함하며, 예멸전, 젤 등은 활성 성분에 더하여 당업계에 공지된 부형제를 함유한다.

[0303] 적절한 담체, 부형제, 및 희석제의 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼륨, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 제제는 윤활제, 습윤화제, 유화 및 현탁화 작용제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가적으로 포함할 수 있다.

[0304] 비경구 투여에 적절한 제제에는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액 (항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도되는 수용자의 혈액과 상용성이게 하는 용질을 함유할 수 있음), 및 수성 및 비-수성 멸균 현탁액 (현탁제, 용해제, 증점제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있음)이 포함된다. 제제는 단위-용량 또는 다회-용량의 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에서 제시될 수 있고, 주사하기 위해 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 물을 첨가하는 것만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 조건에서 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및

현탁액이 앞서 서술된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가능한 제제가 바람직하다.

[0305] 일부 실시양태에서, 조성물은 pH가 약 4.5 내지 약 9.0 범위 (예를 들어, 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 하나의 pH 범위가 포함됨)이도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 조성물의 pH는 약 6 이상 (예를 들어, 6.5, 7, 또는 8 중 대략적인 어느 하나 (예컨대 약 8) 이상이 포함됨)이도록 제제화된다. 또한 조성물은 적절한 장성 조정제, 예컨대 글리세롤의 첨가에 의해 혈액과 등장성이도록 제조될 수 있다.

[0306] **키트, 의약, 및 조성물**

[0307] 본 발명은 본원에 서술된 방법들 중 어느 하나에서 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물, 및 단위 투여량 형태를 또한 제공한다.

[0308] 본 발명의 키트는 탁산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여량 형태 및/또는 제조품) 및/또는 또 다른 작용제 (예컨대 본원에 서술된 작용제들)를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서, 본원에 서술된 방법들 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적절한 개체의 선택에 관한 서술을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트 내에 공급되는 설명서는 전형적으로 표지 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트 내에 포함된 종이 시트) 상의 서면 설명서이지만, 기계에서 판독가능한 설명서 (예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 보유된 설명서)가 또한 허용가능하다.

[0309] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 이전에 췌장암에 대해 치료받은 개체 (예를 들어, 선행 요법에서 질환 진행이 일어난 개체)에서 췌장암의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 겐시타빈-기반 요법 (예를 들어, 겐시타빈 단독요법, 또는 겐시타빈 및 예를로티닙, 겐시타빈 및 카페시타빈, 또는 겐시타빈 및 5-FU로의 겐시타빈 조합 요법)에서 질환 진행이 일어난 개체에서 췌장암의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 또 다른 작용제, 및 c) 이전에 췌장암에 대해 치료받은 개체 (예를 들어, 선행 요법에서 질환 진행이 일어난 개체)에서 췌장암의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 다른 작용제를 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 또 다른 작용제, 및 c) 겐시타빈-기반 요법 (예를 들어, 겐시타빈 단독요법, 또는 겐시타빈 및 예를로티닙, 겐시타빈 및 카페시타빈, 또는 겐시타빈 및 5-FU로의 겐시타빈 조합 요법)에서 질환 진행이 일어난 개체에서 췌장암의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 다른 작용제를 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선행 요법은 겐시타빈의 투여 ("겐시타빈-기반 요법")를 포함한다. 나노입자 및 다른 작용제는 별도의 용기들 내에 또는 단일 용기 내에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1개의 독특한 조성물, 또는 2개 이상의 조성물 (이때, 한 조성물은 나노입자를 포함하고, 한 조성물은 또 다른 작용제를 포함함)을 포함할 수 있다.

[0310] 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 유효량의 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙), 및 c) 개체에서 췌장암의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)를 투여하는 것에 대한 설명서를 포함한다. 나노입자 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)는 별도의 용기들 내에 또는 단일 용기 내에 존재한다. 예를 들어, 키트는 1개의 독특한 조성물, 또는 2개 이상의 조성물 (이때, 한 조성물은 나노입자를 포함하고, 한 조성물은 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)를 포함함)을 포함할 수 있다.

[0311] 본 발명의 키트는 적절한 포장물 내에 존재한다. 적절한 포장물에는 바이알, 병, 단지, 가요성 포장물 (예를 들어, 밀봉된 마일라(Mylar) 또는 플라스틱 백) 등이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다. 키트는 추가적인 성분 예컨대 완충제 및 설명 정보를 임의적으로 제공할 수 있다. 따라서 본 출원은 바이알 (예컨대 밀봉 바이알), 병, 단지, 가요성 포장물 등을 포함하는 제조품을 또한 제공한다.

[0312] 나노입자 조성물의 사용에 관한 설명서는 의도되는 치료를 위한 투여량, 투약 일정, 및 투여 경로에 관한 정보를 일반적으로 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크(bulk) 포장물 (예를 들어, 다회-용량 포장물), 또는 단위 용량 미만의 용량(sub-unit dose)일 수 있다. 예를 들어, 장기간, 예컨대 1주일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주일, 3주일, 4주일, 6주일, 8주일, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월

월 또는 이를 초과하는 기간 중 어느 하나 동안 효과적인 개체 치료를 제공하도록 충분한 투여량의 본원에 개시된 바와 같은 탁산 (예컨대 탁산)을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 약국, 예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국에서의 보관 및 사용에 충분한 양으로 포장된 다중 단위 용량의 탁산 및 제약 조성물 및 사용 설명서를 또한 포함할 수 있다.

[0313] 본원에 서술된 방법들에 유용한 의약, 조성물, 및 단위 투여량 형태가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 개체에서 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 재발성 췌장암에 걸린 개체 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨)에서 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 의약으로의 치료를 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안)되어 있었던 개체에서 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 개체에서 또 다른 작용제와 함께 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 겐시타빈-기반 요법에 대해 저항성 또는 불응성인 개체에서 또 다른 작용제와 함께 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 재발성 췌장암에 걸린 개체 (예를 들어, 겐시타빈-기반 요법의 중단 시 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 또는 36개월 중 대략적인 어느 하나 이후에 개체에서 췌장암이 발달됨)에서 또 다른 작용제와 함께 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 의약으로의 치료를 개시할 때 겐시타빈-기반 요법이 중지 (예를 들어, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개월 동안)되어 있었던 개체에서 또 다른 작용제와 함께 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자 및 또 다른 작용제를 포함하는, 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 다른 작용제는 겐시타빈이 아니다.

[0314] 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자 및 VEGFR/EGFR 억제제 (예컨대 반데타닙)를 포함하는, 췌장암을 치료하는 것에서 사용하기 위한 의약 (또는 조성물 또는 단위 투여량 형태)이 제공된다.

[0315] 전적으로 본 발명의 예시적인 것으로 의도되고 따라서 어떠한 방식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 간주되지 않아야 하는 실시예들이 상기 논의된 본 발명의 측면들 및 실시양태들을 또한 서술하고 상술한다. 이전의 실시예 및 상세한 설명은 제한을 위해서가 아니라 예시를 위해 제공된다. 이러한 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 출원 및 특허는 각각의 개별적인 간행물, 특허 출원 또는 특허가 참고로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것처럼 참고로 본원에 포함된다. 특히, 본원에서 인용된 모든 간행물은 본 발명과 함께 사용될 수 있는 조성물 및 방법론을 서술 및 개시하는 목적으로 참고로 명확하게 본원에 포함된다. 상기의 발명이 이해를 명확하게 하기 위한 목적으로 예시 및 예로서 약간 상세하게 서술되었지만, 첨부된 청구항의 취지 또는 범주를 벗어나지 않으면서 특정한 변화 및 변형이 이에 이루어질 수 있다는 것이 본 발명의 교시의 견지에서 당업자에게 캐히 명백할 것이다.

[0316] 실시예

[0317] **실시예 1. 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 진행성 췌장암 환자에서의 Nab-파클리탁셀의 II상 시험**

[0318] 이 실시예는 Nab-파클리탁셀이 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 환자에서 잘 허용되었고 임상적 이익을 제공하였음을 실연한다.

[0319] **물질 및 방법**

[0320] II상 개방 시험에서, 겐시타빈-기반 요법 6개월 이내에 질환 진행이 일어난, 국소 진행성, 절제불가능한 또는 전이성 췌장관 암중에 걸린 환자 (ECOG PS 0-2)에게 nab-파클리탁셀을 28일 사이클의 제1일, 제8일 및 제15일에 30분에 걸쳐 100 mg/m²으로 정맥내로 제공하였다. 환자들은 기관 기능이 양호한 18세 이상이었다. 대조 CT (컴퓨터 단층촬영)를 기준선에서, 그리고 2 사이클마다 평가하였다. 1차 종점은 6개월 전체 생존 (OS)이었다. 2차 종점은 RECIST (고형 종양에서의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)) 기준에 의한 반응률, 무진행 생존 (PFS), 안전성 및 허용성, 및 독성 프로파일이었다. CA19-9 수준을 기준선에서, 그리고 2 사이클마다 측정하였다. 입수가 가능한 치료-전 종양 검체에 대한 SPARC 면역조직화학을 또한 수행하였다.

[0321] 결과

[0322] 획득된 20명의 환자 중에서, 1명의 환자는 연구 요법을 받은 적이 없었고, 분석에서 배제되었다. 연령 중앙값은 61세였고, 9명 (47%)이 남성이었으며, 18명 (95%)이 IV기 질환을 가졌고, 15명 (79%)이 ECOG PS (수행도)가 0-1이었다. 6개월 OS (전체 생존)는 58% (95% CI 33% - 76%)였고, OS 중앙값은 7.3개월 (95% CI 2.8 - 13.3)이었다. PFS (무진행 생존) 중앙값은 1.6개월 (95% CI 1.5 - 3.4)이었다. 1명의 환자에서 확정된 부분적인 반응 (PR)이 있었고, 6명 (32%)에서 이들의 최상의 반응이 안정적인 질환 (SD)이었다. 나머지 12명의 환자 (63%)는 최초의 반응 평가 시에 또는 그 이전에 진행성 질환 (PD)이었다. 요법의 사이클 15 시에 SD인 1명을 포함하여, 12.7개월의 추적 중앙값 (범위 9.6 - 16.3)으로 5명의 환자가 생존하였다. 2 사이클 후, CA 19-9 수준 중앙값이 PD 환자에서의 18% 하락에 비해 SD 또는 PR인 환자에서 52% 감소하였다. SPARC 발현과의 상관 연구를 또한 수행하였다. 1등급 또는 2등급 오심, 식욕 부진, 저칼슘혈증 및 구토가 각각 환자의 63%, 47%, 37% 및 26%에서 발생하면서, 비-혈액학적 독성은 일반적으로 경도였다. 3등급 또는 4등급 호중구 감소증, 호중구감소성 발열 및 빈혈이 각각 환자의 32%, 11%에서 발생하였다. 3등급 또는 5등급 신경병증의 사례는 없었다. 표 1-6은 상세한 실험 데이터 및 결과를 제공한다.

표 1

환자 특성 (N = 19)		
	N	%
나이 (연령)		61 (24-80)
중앙값 (범위)		
성별		
여성	10	52.6
남성	9	47.4
병기		
III	1	5.3
IV	18	94.7
수행도		
0	3	15.8
1	12	63.2
2	4	21.1
기타 요법		
기존의 보조 화학방사선조사	5	26.3
임의의 연구-후 화학요법	11	57.9
보고시의 상태		
감소됨	15	78.9
활성, 연구 중	1	5.3
생존, 연구 중단	3	15.8

[0323]

표 2

RECIST 기준에 의한 최상의 반응 (N = 19)		
	N (%)	95% CI
부분적인 반응 (PR)	1 (5.3)	0.1-26
안정적인 질환 (SD)	6 (31.6)	12.6-56.6
임상적 이익 (PR + SD)	7 (36.8)	16.3-61.6
진행성 질환 (PD)	12 (63.2)	38.4-83.7

[0324]

표 3

생존 (N = 19, 사례 = 17, 사망 = 11)		
시점 (개월)	무진행 생존 (95% CI)	전체 생존 (95% CI)
3	31.6% (12.9 – 52.2)	73.7% (47.9-88.1)
6	15.8% (3.9 – 34.9)	57.9% (33.2-76.3)
9	5.3% (0.4 – 21.4)	47.4% (24.4-67.3)
12	5.3 (0.4 – 21.4)	36.8% (16.5-57.5)
중앙값	1.6개월 (1.5 내지 3.4)	7.3개월 (2.8 내지 15.8)

[0325]

표 4

2 사이클 후의 CA19-9와 반응 간의 상관관계 (N = 19)		
PR + SF PD	N	CA19-9*가 > 50% 감소된 환자의 수
	7	4 (57.1%)
	12	2 (16.6%)

[0326]

표 5

2 사이클 후의 CA19-9와 생존 간의 상관관계 (N = 19)			
	N	PFS (95% CI)	OS (95% CI)
< 50% 감소	13	1.6 개월 (9.5-1.9)	6.9 개월 (1.9 – 13.3)
≥ 50% 감소	6	2.7 개월 (1.4 – NA)	13.8 개월 (2.8 – NA)
p 값			0.244

[0327]

표 6

유해 사례 (N = 19, 사이클 = 72)		
	1-2등급, N(%)	3-4등급, N (%)
혈액학적		
호중구감소증	8 (42.1)	5 (26.3)
빈혈	11 (57.9)	2 (10.5)
혈소판감소증	1 (5.2)	0
호중구감소성 발열	0	2 (10.5)
비-혈액학적		
피로	12 (63.1)	0
오심	12 (63.1)	0
탈모	12 (63.1)	0
식욕부진	9 (47.4)	0
저칼슘혈증	7 (36.8)	1 (5.2)
구토	5 (26.3)	0
신경병증	3 (15.8)	0

[0328]

[0329] 결론

[0330] 겐시타빈-기반 요법에서 질환 진행이 일어난 진행성 췌장암에 걸린 환자에서 Nab-파클리탁셀은 잘 허용되었다. 이러한 II상 시험에서 치료된 환자의 37%에서 임상적 이익 (부분적인 반응 또는 질환 안정화)이 유도되었고, 21%는 6개월 이상 동안 요법이 계속되었으며, 이는 Nab-파클리탁셀이 이러한 환경에서 항종양 활성이 있다는 것을 시사한다. CA19-9가 임상적 이익, PFS 및 OS의 예측인자인 경향이 있었지만, 이는 통계적 유의성에 도달하지는 않았다. SPARC 발현이 Nab-파클리탁셀에 대한 더 높은 반응률과 연관된다는 것이 기타 연구에서 제안되었다 (문헌 [Von Hoff et al., J. Clin. Oncol. 27(155):4525 (2009)]). SPARC 발현과 반응 또는 생존의 상관관계는 추가적인 시험 중이다.

[0331] 실시예 2. 췌장암 환자에서의 확장을 동반한 2가지 상이한 일정의 Nab-파클리탁셀 + 상승 용량의 반데타닙의 I 상 연구

[0332] 이 실시예는 췌장암 환자에서의 확장을 동반한 2가지 상이한 일정의 Nab-파클리탁셀 + 상승 용량의 반데타닙의 I 상 연구를 보고한다. 1차 목적은 Nab-파클리탁셀과 반데타닙의 조합물의 최대 허용 용량 (MTD)을 결정하는 것

이었다. 2차 목적은 체장암 환자에서의 예비 효능을 평가하는 것이었다.

[0333] 물질 및 방법

[0334] 환자들을 2개의 코호트 중 하나로 무작위화하였다. 코호트 A에 대한 Nab-파클리탁셀의 용량은 28일 사이클로 3주 동안 매주 정맥내로의 100 mg/m² Nab-파클리탁셀로 고정되었다. 코호트 B에 대한 Nab-파클리탁셀의 용량은 3주 일정으로 정맥내로의 260 mg/m² Nab-파클리탁셀로 고정되었다. 반데타닙은 각각의 코호트에 대해 매일 100 mg, 200 mg, 또는 300 mg의 용량으로 환자에게 입으로 투여되었다. 3+3 디자인이 사용되었다. 15명의 환자에 대한 최대 허용 용량 (MTD)의 확장이 양쪽 코호트에 대해 계획되었다. 코호트 A 확장은 겐시타빈-기반 요법에 서 실패한 체장암 환자에 제한되었다. 2개의 단일 뉴클레오타이드 다형성인 SPARC rs1059829 및 SPARC rs3210714를 25명의 환자에서 PCR-RFLP에 의해 평가하였다.

[0335] 결과

[0336] 2명의 환자에서의 3등급 발진 및 1명의 환자에서의 4등급 호중구감소증을 포함하여 코호트 A의 각각의 용량 수준에서 용량 제한 독성 (DLT)의 한 지표가 보고되었다 (표 7). 코호트 B의 환자에 대해서는 DLT의 지표가 보고되지 않았다. 매일 투여된 300 mg 반데타닙과 조합되어 4주 중 3주 동안 매주 정맥내로 투여된 Nab-파클리탁셀에 대해 MTD는 100 mg/m²이었다 (코호트 A). 매일 투여된 300 mg 반데타닙과 조합되어 3주마다 정맥내로 투여된 Nab-파클리탁셀에 대해 MTD는 260 mg/m²였다 (코호트 B). 29명의 체장암 환자를 치료하였다: 코호트 A로부터의 9명 (용량 점증), 코호트 A로부터 15명 (용량 확장) 및 코호트 B로부터의 5명. 환자의 연령 중앙값은 62세였다. 남성이 16명, 여성이 13명이었다. 코호트 A에 대한 선행 치료의 횟수 중앙값은 2였다 (1-4 범위). 22명의 체장암 환자가 반응에 대해 평가가능하였다: 이 환자들 중 6명 (27.5%)이 부분적인 반응자 (PR)였고, 10명 (45%)이 안정적인 질환 (SD)을 나타냈으며, 6명 (27.5%)이 질환 진행을 나타냈다. 무진행 생존 (PFS) 중앙값은 5.3개월 (95% CI: 3.7-7.3)이었고, 전체 생존 (OS) 중앙값은 8.2개월 (95% CI: 6.2-11.5)이었다. SPARC에서의 SNP와 임상 결과 사이에서 통계학적으로 유의한 연관성이 확인되지 않았다. 표 7은 3등급 및 4등급 유해 사례의 요약 제공한다.

표 7

유해 사례

3등급 또는 4등급 독성	코호트 A %	코호트 B %
호중구감소증	31	48
설사	13	12
백혈구감소증	10	16
여드름모양 발진	15	8
피로	10	4
고혈압	5	12
지속성 QTC	5	8
혈전증	8	4
관절 통증	5	4
근육 통증	5	4
식욕부진	5	0
호흡곤란	5	0
오심	5	0
소양증	5	0

[0337]

[0338] 결론

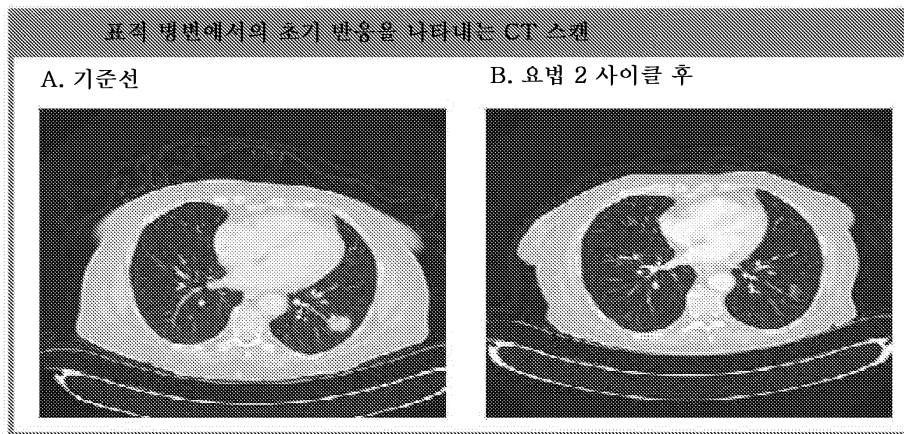
[0339] Nab-파클리탁셀 + 반데타닙의 두 일정 모두 안전하고 잘 허용되었다. 두 코호트 모두에 대한 MTD는 최대 계획 용량이다.

[0340] 상기의 발명이 이해를 명확하게 하기 위한 목적으로 예시 및 예로서 약간 상세하게 서술되었지만, 특정한 부차적인 변화 및 변형이 실행될 것임이 당업자에게 명백하다. 따라서, 상세한 설명 및 실시에는 본 발명의 범주를

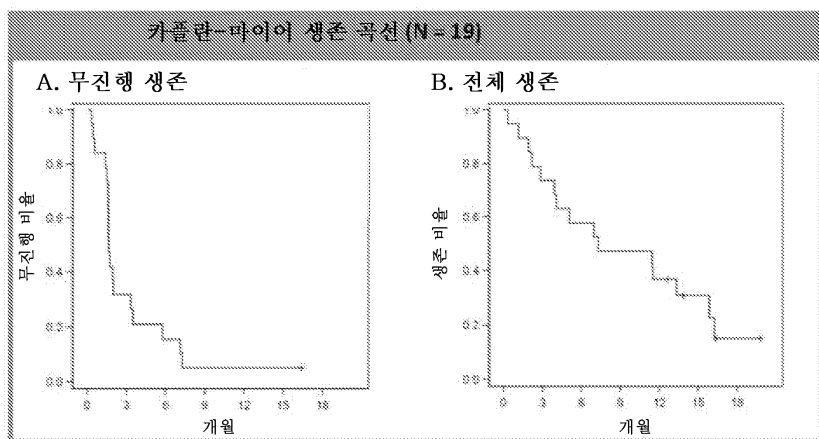
제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

도면

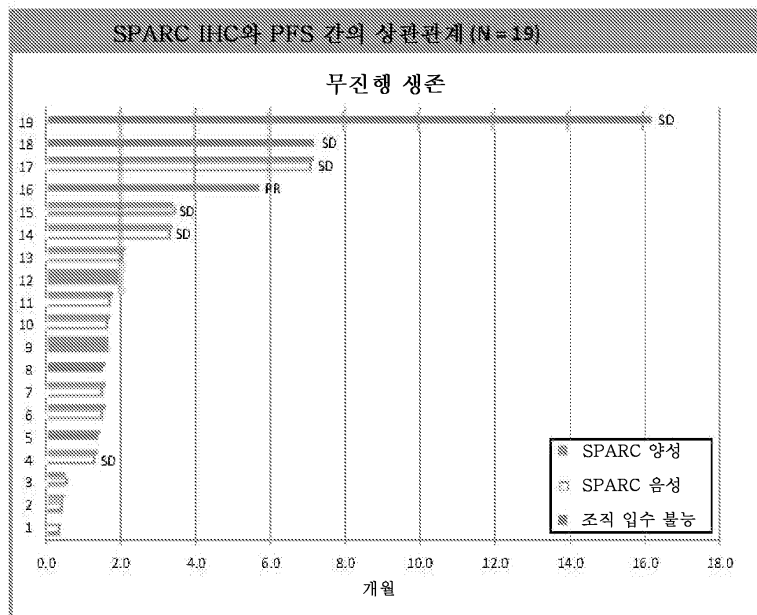
도면1



도면2



도면3



도면4

