



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0109593  
(43) 공개일자 2019년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 31/573 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) G01N 33/68 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/5169 (2013.01)  
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7027342(분할)  
(22) 출원일자(국제) 2011년03월28일  
심사청구일자 없음  
(62) 원출원 특허 10-2018-7012140  
원출원일자(국제) 2011년03월28일  
심사청구일자 2018년05월25일  
(85) 번역문제출일자 2019년09월18일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/030206  
(87) 국제공개번호 WO 2011/123393  
국제공개일자 2011년10월06일  
(30) 우선권주장  
61/318,777 2010년03월29일 미국(US)
- (71) 출원인  
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨  
미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86  
(72) 발명자  
데사이, 네일, 피.  
미국 90025 캘리포니아 로스앤젤레스 윌라이어 불  
바드 11755 스위트 2100  
순-시웅, 패트릭  
미국 90049 캘리포니아 로스앤젤레스 사우스 바링  
톤 애비뉴 149 넘버311  
(74) 대리인  
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 치료제의 약물 전달 및 유효성 향상 방법

(57) 요약

본 발명은 한 측면에서 알부민 및 수 난용성 약물, 예컨대 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 치료제와 공동 투여함으로써 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시키는 방법뿐만 아니라 개체에서 질환(예컨대 암)을 치료하거나 또는 치료제를 사용한 치료의 유효성을 향상시키는 방법을 제공한다. 본 발명은 또 다른 측면에서 타산 나노입자 조성물의 공동 투여의 결과로서 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시킬 수 있는 능력("약물 흡수 능력"으로 언급됨)과 상관관계가 있거나 이를 지시하는 표적 조직의 하나 이상의 특성에 근거하여 치료제와 알부민 및 수 난용성 약물, 예컨대 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 조합을 사용한, 질환(예컨대 암)의 치료 방법 또는 질환을 치료하기 위해 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 또한, 본원에 기재된 방법에 유용한 제약 조성물, 제조품, 및 키트가 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/573* (2013.01)

*A61K 31/7068* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 9/5052* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*G01N 33/6893* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

*G01N 2800/52* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는, 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암으로서 중피종, 결합조직형성 섬유종, 및 결합조직형성 원형 세포 종양으로부터 선택되는 암을 치료하기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 다른 치료제와 조합하기 위한 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 다른 치료제가 항대사물, 백금-기재 작용제, 및 프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 단독 투여시 개체가 상기 다른 치료제의 치료에 반응하지 않는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 암 조직이 1) 높은 수준의 간질 카베올린-1; 2) 높은 수준의 알부민 흡수; 3) 높은 수준의 카베올린-1; 4) 높은 수준의 gp60 발현; 및 5) 높은 수준의 SPARC 발현의 특성 중 하나 이상을 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 암 조직이 높은 수준의 간질 카베올린-1을 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산 나노입자 조성물 중 나노입자가 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산 나노입자 조성물 중 나노입자가 알부민으로 코팅된 탄산을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 탄산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제5항에 있어서, 탄산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제6항에 있어서, 탄산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제7항에 있어서, 탄산이 파클리탁셀인 제약 조성물.

#### 청구항 13

제6항에 있어서, 타산이 파클리탁셀이고, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자가 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 14

제7항에 있어서, 타산이 파클리탁셀이고, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자가 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 15

(a) 타산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 사용을 포함하는 암 치료에 대한 개체의 반응성을 평가하는데 필요한 정보를 제공하는 방법이며,

개체로부터 분리된 샘플에서 질환 조직의 약물 흡수 능력을 측정하는 것을 포함하고, 여기서 약물 흡수 능력이 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되며; 상기 암이 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 것으로서 중피종, 결합조직형성 섬유종, 및 결합조직형성 원형 세포 종양으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 약물 흡수 능력이 (a) 높은 수준의 간질 카베올린-1; (b) 높은 수준의 카베올린-1 발현; (c) 높은 수준의 알부민 흡수; (d) 높은 수준의 gp-60 발현; 및 (e) 높은 수준의 SPARC 발현으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 기초로 측정되는 것인 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 약물 흡수 능력이 높은 수준의 간질 카베올린-1을 기초로 측정되는 것인 방법.

#### 청구항 18

제15항에 있어서, 다른 치료제가 항대사물, 백금-기재 작용제, 및 프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 개체가 상기 다른 치료제 단독 치료에 반응하지 않는 것인 방법.

#### 청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자가 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 21

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자가 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 22

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 타산이 파클리탁셀인 방법.

#### 청구항 23

제20항에 있어서, 타산이 파클리탁셀이고, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자가 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 것인 방법.

### 발명의 설명

### 기술 분야

#### 관련 출원

본 출원은 2010년 3월 29일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 61/318,777을 우선권 주장하며, 이 가출원은 그 전

[0001]

[0002]

문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 알부민 및 수 난용성 약물, 예컨대 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여함으로써 약물 전달 및 치료제(들)의 유효성을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 배경

[0006] 탄산 (예컨대, 파클리탁셀 및 도세탁셀)은 광범위한 인간 암에 대해 항종양활성을 갖는 디페르페노이드 약물 부류이다. 파클리탁셀은 원래 주목(Yew tree)의 수피(bark)로부터 단리되었고, 미세소관 분해의 정상적인 기능을 저해함으로써 작용하는 것으로 알려져 있었다. 파클리탁셀은 미세소관의 구성 요소인 튜불린의  $\beta$  서브유닛에 결합하여, 미세소관 구조의 과다-안정화를 야기한다. 생성된 파클리탁셀/미세소관 구조는 분해되지 못하므로, 유사분열을 정지시키고 혈관형성을 억제한다.

[0007] 알부민-기재 나노입자 조성물은 실질적으로 수 불용성인 약물, 예컨대 탄산을 전달하기 위한 약물 전달 시스템으로서 개발되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868 및 6,537,579 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002 및 2007/0082838을 참조한다. 알부민-기재 나노입자 기술은 실질적으로 수 불용성인 약물을 질환의 부위로 수송 및 전달하는 단백질 알부민의 자연적인 특성을 이용한다. 이들 약물-함유 나노입자는 신체 자체의 수송 과정에 용이하게 혼입되어 알부민으로의 종양의 유인을 이용할 수 있으며, 표적 부위로의 나노입자 중 더 고농도의 활성 약물의 전달을 가능하게 한다. 게다가, 알부민-기재 나노입자 기술은 투여 과정에서 독성 화학물질, 예컨대 용매에 대한 필요성을 회피하고, 따라서 용매-관련 부작용의 제거를 통해 안전성을 잠재적으로 개선함으로써 약물의 용해성을 개선하는 능력을 제공한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0008] 치료제, 특히 항암제는 표적 종양 부위로의 전달/접근과 관련된 문제로 인해 전반적인 유효성이 흔히 문제가 되고 있다. 치료제, 특히 암 요법에 사용되는 것의 유효성을 개선할 필요가 있다.

[0009] 본원에 인용된 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 본 출원은 또한 미국 가특허 출원 번호 61/318,774 및 61/433,132의 전문을 본원에 참고로 포함시킨다.

**과제의 해결 수단**

[0010] 발명의 간단한 개요

[0011] 본 발명은 한 측면에서 알부민 및 수 난용성 약물을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 공동 투여함으로써 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시키는 방법뿐만 아니라 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하거나 치료제를 사용한 치료의 유효성을 향상시키는 방법을 제공한다. 하기 기재는 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물("탄산 나노입자 조성물"로도 언급됨)에 대해 특이적인 것이지만, 다른 약물, 예컨대 라파마이신에도 동일하게 적용되는 것으로 이해된다.

[0012] 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 흡수가 탄산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 종양으로의 치료제의 흡수가 탄산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 종양 (예컨대 고형 종양)을 갖는 개체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0014] 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것

을 포함하는, 개체에서 종양 (예컨대 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다.

- [0015] 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체의 질환을 치료하기 위한 치료제의 유효성을 향상시키는 방법이 제공된다.
- [0016] 또한, 본원에는 다른 치료제(들), 즉 나노입자 조성물 중의 약물 이외에 치료제의 전달을 촉진하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양)의 미세 환경(microenvironment)을 창출하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 표적 조직 (예컨대 종양)의 미세 환경을 변경하여 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질(stroma)을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리(loosening) (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다.
- [0017] 본원에 기재된 방법은 다른 치료제(들)의 투여와 함께 실시될 수 있다. 예를 들어, 방법은 예를 들어 2, 3, 4, 또는 5종을 포함하는 적어도 1종의 다른 치료제 (예컨대, 화학요법제)의 투여와 함께 실시될 수 있다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 폐암 (예컨대 NSCLC), 흑색종, 또는 전립선암 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종, 예컨대 편평 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행암, 예컨대 진행 췌장암 또는 진행 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 암은 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 질환은 단독 투여시 탁산 나노입자 조성물의 치료에 반응하지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 단독 투여시 질환의 치료에 효과가 없다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 염증의 부위이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 조직 재형성(remodeling)의 부위이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 상처 치유의 부위이다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 낮은 혈관분포(vascularity)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 과도한-섬유성(hyper-fibrotic)이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 치밀 간질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 치료제에 의해 침투되기 어렵다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 개체의 표적 조직은 약물 흡수 능력을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체의 표적 조직은 높은 수준의 알부민 흡수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체의 표적 조직은 높은 수준의 카베올린-1, gp60, 및/또는 SPARC 발현을 갖는다.
- [0022] 또 다른 측면에서, 약물 흡수 능력에 근거하여 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 조합을 사용한 치료 방법 또는 당해 치료를 위해 환자를 선택하는 방법이 제공된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0024] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 예를 들어 약물 흡수 능력을 결정할 목적으로, 상기 개체로부터 조직 샘플을 분리하는 것을 추가로 포함한다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 개체가 표적 조직에서 약물 흡수 능력을 갖는 경우 개체를 치료에 적합한 것으로서 식별하는, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 치료에 적합한 개체를 식별하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 예를 들어 약물 흡수 능력을 결정할 목적으로, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 상기 개체로부터 조직 샘플을 분리하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 개체에게 투여하는 것을 추가



로 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료 방법에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 예를 들어 약물 흡수 능력을 결정할 목적으로, 상기 개체로부터 조직 샘플을 단리하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 치료에 대해 반응성인 것으로 결정되는 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0027] 약물 흡수 능력은 예를 들어 표적 조직 중 알부민 흡수의 수준, 표적 조직 중 카베올린-1의 수준, 표적 조직 중 gp60의 수준, 및/또는 표적 조직 중 SPARC의 수준에 근거하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 표적 조직이 하기 특성, 즉 1) 증가된 알부민 흡수; 2) 증가된 카베올린-1 발현; 3) 증가된 gp60 발현; 및 4) 증가된 SPARC 발현 중 하나 이상을 나타내는 경우 그것이 약물 흡수 능력을 갖는 것으로 여겨진다.

[0028] 또한, 본원에 기재된 조합 요법 치료를 위해 개체를 스크리닝하는 방법, 개체가 본원에 기재된 조합 요법 치료에 부적합한지를 결정하는 방법, 개체가 본원에 기재된 조합 요법으로 적합하게 치료되는지를 결정하는 방법, 및 본원에 기재된 개체에서 조합 요법 치료를 모니터링하는 방법이 제공된다.

[0029] 추가로, 본원에 기재된 방법에 유용한 키트 및 제품뿐만 아니라, 본원에 기재된 마케팅법이 제공된다.

### 발명의 효과

[0030] 본 발명은 알부민 및 수 난용성 약물, 예컨대 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 공동 투여함으로써 표적 조직으로의 치료제의 전달을 향상시키는 방법뿐만 아니라, 나노입자 조성물 (예컨대 타산 나노입자 조성물)의 공동 투여의 결과로서 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시킬 수 있는 능력과 상관관계가 있거나 이를 지시하는 표적 조직의 하나 이상의 특성에 근거하여 조합 요법에 적합하거나 반응성인 개체를 식별하는 방법을 제공한다.

[0031] 치료제의 유효성은 나노입자 조성물에 의해 촉진되고 매개되는 이러한 향상된 접근/전달을 통해 향상된다. 이러한 발견은, 이들 치료 계획이 치료가 곤란한 암을 비롯하여 다수의 암에 대한 표준 요법의 유효성을 상당히 향상시킬 뿐만 아니라, 다른 선행의 성공적이지 못하고 미승인된 치료 요법이 개선될 것이라는 가능성을 상승시킬 것으로 예상되기 때문에 현저한 것이다.

[0032] 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 즉, 아브락산(Abraxane)<sup>®</sup>은 다양한 종양을 치료하는데 각종 치료제와 조합되는 경우 다양한 임상 시험에서 실질적으로 개선된 치료 효능을 나타내었다. 예를 들어, 무작위화 3상 임상 시험에서 진행 비소세포 폐암 (NSCLC)을 치료하기 위해 카르보플라틴과 조합되어 아브락산<sup>®</sup>은 탁솔(Taxol)<sup>®</sup>과 비교하여 전체 반응률(overall response rate)에서 상당한 개선을 나타내었다. 아브락산<sup>®</sup>은 또한 겐시타빈과 조합될 경우 췌장암 치료에 놀랄만한 결과를 나타내었다. 더욱이, 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 즉, Nab-도세탁셀은 전립선암 치료에 프레드니손의 유효성을 향상시키는 것으로 나타났다.

[0033] 본 발명자들은 알부민 및 수 난용성 약물 (예컨대 타산)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 종양 미세 환경을 변화시키고 (예를 들어 종양 간질을 파괴하고, 종양 중 혈관형성을 증가시키고/시키거나 세포/혈관 근접성을 증가시킴으로써) 종양 세포를 다른 치료제(들)에 더 접근가능하게 하고, 따라서 치료제(들)의 종양 흡수를 촉진한다는 가설을 세웠다. 따라서 나노입자 약물 조성물은 조직 미세 환경에서 포탈(portal) 또는 브리치(breach)를 창출하여 결과적으로 나노입자 중의 약물뿐만 아니라 다른 약물의 표적 조직으로의 전달을 증가시킨다. 이는, 예를 들어 췌장 종양 이중이식편 모델에서 겐시타빈과 아브락산<sup>®</sup>의 조합에 대한 본 발명자들의 연구에 의해 뒷받침되고, 여기서 본 발명자들은 아브락산<sup>®</sup>이 췌장암 간질을 효과적으로 파괴하고 겐시타빈의 종양 전달을 실질적으로 증가시킨다는 것을 입증하였다.

[0034] 따라서, 본 발명은 한 측면에서 알부민 및 수 난용성 약물(예컨대 타산)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 치료제와 공동 투여함으로써 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시키는 방법뿐만 아니라 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하거나 치료제를 사용한 치료의 유효성을 향상시키는 방법을 제공한다.

[0035] 또 다른 측면에서, 나노입자 조성물의 공동 투여의 결과로서 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시킬 수 있는 능력 ("약물 흡수 능력"으로서 언급됨)과 상관관계가 있거나 이를 지시하는 표적 조직의 하나 이상의 특성에 근거하여 치료제와 알부민 및 수 난용성 약물 (예컨대 탁산)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 조합을 사용한 치료 방법 또는 당해 치료를 위해 환자를 선택하는 방법이 제공된다.

[0036] 또한, 본원에 기재된 방법에 유용한 제약 조성물, 제조품, 및 키트가 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 발명의 상세한 설명

[0038] 하기 기재는 탁산 나노입자 조성물에 대해 특이적인 것이지만, 다른 약물, 예컨대 라파마이신의 나노입자 조성물에도 동일하게 적용되는 것으로 이해된다.

[0039] **정의**

[0040] 본원에 사용된 바와 같이 "치료" 또는 "치료하는"은 유익하거나 목적하는, 임상 결과를 포함하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 목적하는 임상 결과에는 질환으로 인한 하나 이상의 증상의 경감, 질환의 정도 감소, 질환의 안정화 (예를 들어, 질환의 악화 방지 또는 지연), 질환의 확산 (예를 들어, 전이)의 방지 또는 지연, 질환의 재발 방지 또는 지연, 질환 진행의 지연 또는 서행, 질환 상태의 개선, 질환의 관해(remission) (부분적 또는 전반적)의 제공, 질환 치료에 필요한 1종 이상의 다른 약물의 용량 감소, 질환 진행의 지연, 삶의 질의 증가, 및/또는 생존 연장 중 하나 이상이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, "치료"에는 질환의 병리적 귀결의 저하가 포괄된다. 본 발명의 방법은 이들 치료 측면들 중의 어느 하나 이상을 고려한다.

[0041] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하고, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류, 또는 영장류가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이 "조합 요법" 또는 "공동 투여"는 제1 작용제가 또 다른 작용제와 함께 투여됨을 의미하는 것이다. "와 함께"는 한 치료 양식의 투여에 더하여 또 다른 치료 양식의 투여, 예컨대 동일 개체에게 본원에 기재된 나노입자 조성물의 투여에 더하여 다른 하나의 작용제를 투여하는 것을 지칭한다. 그와 같이, "와 함께"는 개체에게 한 치료 양식의 전달 전, 동안, 또는 후에 다른 하나의 치료 양식을 투여하는 것을 지칭한다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 치료의 맥락에서, 명시된 장애, 상태 또는 질환을 치료하기에, 예컨대 그의 하나 이상의 증상을 개선, 완화, 저하, 및/또는 지연시키기에 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 알부민 기반 나노입자 조성물에 의해 촉진되고/매개된 전달, 접근, 및 다른 유효성 측면을 향상시키는 맥락에서, 유효량은 이들 목표를 성취하기에 충분한 양, 예컨대 표적 조직으로의 치료제의 접근을 증가시키기에 유효한 양을 지칭한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동시(simultaneous) 투여"는 조합 요법에서 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이하, 예컨대 약 10, 5, 또는 1분 이하 중 어느 것이든지의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 및 제2 요법이 동시에 투여될 경우, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물 (예를 들어, 제1 및 제2 요법을 포함하는 조성물)에 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 한 조성물에는 제1 요법 그리고 또 다른 조성물에는 제2 요법이 함유되어 있음)에 함유될 수 있다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "순차적 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 초과, 예컨대 약 20, 30, 40, 50, 60분, 또는 그 초과 중 어느 것이든지의 초과 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 제1 및 제2 요법은 별개의 조성물에 함유되고, 이는 동일 또는 상이한 패키지 또는 키트에 함유될 수 있다.

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "병용(concurrent) 투여"는 조합 요법에서 제1 요법의 투여와 제2 요법의 투여가 서로 겹치는 것을 의미한다.

[0047] 조성물은 조성물의 양이 개체에서 상당한 세포 사멸을 유발하기에 불충분할 경우 "상당한 세포 독성을 유도하기에 불충분한 양" ("비세포독성(noncytotoxic) 양"으로도 언급됨)이다.

[0048] 약물의 "치료량 이하의(subtherapeutic) 양" 또는 "치료량 이하의 수준"은 치료량 미만, 즉 약물이 단독 투여되는 경우 통상 사용되는 양 미만의 양을 지칭한다. 감소는 소정의 투여에서 투여된 양 및/또는 소정의 기간에



걸쳐 투여된 양 (감소된 빈도)의 면에서 반영될 수 있다.

- [0049] 본원에 사용된 표적 조직의 "약물 흡수 능력"은 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물에 의해 표적 조직에서의 치료제의 흡수를 향상시킬 수 있는 능력을 지칭한다.
- [0050] 약물 흡수 능력이 본원에 기재된 치료 방법, 또는 본원에 기재된 치료 방법의 선택을 위한 "근거로서 사용되는" 경우, 약물 흡수 능력은 치료 전 및/또는 도중에 측정되고, 수득된 정보는 임상적에 의해 하기, 즉 (a) 초기에 치료(들)를 받을 개체의 개연적(probable) 또는 추정(likely) 적합성; (b) 초기에 치료(들)를 받을 개체의 개연적 또는 추정 부적합성; (c) 치료에 대한 반응성; (d) 계속 치료(들)를 받을 개체의 개연적 또는 추정 적합성; (e) 계속 치료(들)를 받을 개체의 개연적 또는 추정 부적합성; (f) 투여량의 조정; (g) 임상적 이익의 가능성 예측 중 임의의 것을 평가하는데 사용된다. 당업자에 의해 잘 이해될 것인 바와 같이, 임상 상황 (clinical setting)에서의 약물 흡수 능력의 측정은 당해 파라미터가 본원에 개시된 치료의 투여를 개시, 계속, 조정 및/또는 중단하기 위한 근거로서 사용된다는 것을 명확하게 나타내는 것이다.
- [0051] "치료의 전 또는 개시시에" 측정된 약물 흡수 능력은 개체가 본원에 기재된 치료 양식의 제1 투여를 받기 전에 및/또는 본원에 개시된 치료 양식의 제1 투여를 받은지 적어도 약 4주 이내에, 바람직하게는 적어도 약 2주 이내에, 바람직하게는 적어도 약 1주 이내에, 바람직하게는 적어도 약 5일 이내에, 바람직하게는 적어도 약 3일 이내에, 바람직하게는 적어도 약 2일 이내에, 바람직하게는 적어도 약 1일 이내에 개체에서 측정된 약물 흡수 능력이다.
- [0052] 본원에 기재된 치료(들)에 "적합한" 개체를 포함하는, "적합할 수 있는" 개체는, 상기 치료의 투여로부터 아마도 이익을 얻을 개체이다. 반대로, 본원에 기재된 치료(들)에 "부적합한" 개체를 포함하는, "적합하지 않을 수 있는" 또는 "부적합할 수 있는" 개체는, 상기 치료의 투여로부터 아마도 이익을 얻을 수 없는 개체이다.
- [0053] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태에는 측면들 및 실시양태들로 "이루어진" 것 및/또는 "본질적으로 이루어진" 것이 포함되는 것으로 이해된다.
- [0054] 본원에서 "약"이 언급된 수치 또는 파라미터는 그 수치 또는 파라미터 자체에 대한 변동을 포함한다 (그리고 기재한다). 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.
- [0055] 본원 및 첨부된 청구의 범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 ("a", "또는," 및 "the")는 문맥에서 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.
- [0056] **치료 방법 및 약물 흡수 향상 방법**
- [0057] 본 발명은 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 공동 투여하는 방법을 제공한다. 탁산 나노입자 조성물은 표적 조직 (예컨대 종양)에서 바람직한 미세 환경을 창출하고 이는 표적 조직을 치료제에 더 접근가능하게 한다.
- [0058] 따라서, 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 종양으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 종양 (예컨대 고형 종양)을 갖는 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.
- [0059] 따라서, 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하이고, 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산

을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물의 평균 입자 크기가 약 200 nm 이하이고, 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제 및 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제 및 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 종양으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는, 종양 (예컨대 고형 종양)을 갖는 개체를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 매주 정맥내 투여된다.

[0061] 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양 (예컨대 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 방법은 개체가 치료제와 탁산 나노입자 조성물의 조합에 적합한지 (또는 필요로 하는지)를 결정할 목적으로 개체에게 단독 투여시 치료제의 조직 흡수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 단독 투여시 치료제의 낮은 조직 흡수는 이러한 개체가 치료제와 탁산 나노입자 조성물의 조합에 적합할 (또는 필요로 할) 것임을 나타낼 것이다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 치료제를 개체에게 투여하고 치료제의 조직 흡수를 결정하는 것; 및 2) 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 치료제를 개체에게 투여하고 치료제의 조직 흡수를 결정하는 것; 및 2) 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 치료제를 개체에게 투여하고 치료제의 조직 흡수를 결정하는 것; 및 2) 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 치료제를 개체에게 투여하고 치료제의 조직 흡수를 결정하는 것; 및 2) 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0063] 일부 실시양태에서, a) 치료제를 개체에게 투여하고 치료제의 조직 흡수를 결정하는 것; 및 2) 치료제를 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양, 예를 들어 고형 종양)으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)은 매주 정맥내 투여된다.

[0064] 치료제의 조직 흡수는 당업계에 공지된 방법으로 결정될 수 있다. 이에, 예를 들어 LCMS, HPLC, 방사성표지법, ELISA, 및 형광 연구가 포함된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 조직 흡수 (예컨대 종양 흡수)는 탁산 나

노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 조직 흡수와 비교하여, 예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 초과 중 어느 하나를 포함하여 적어도 약 10% 향상된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 조직 흡수 (예컨대 종양 흡수)는 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 조직 흡수와 비교하여, 약 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 80% 내지 90%, 90% 내지 100%, 또는 100% 내지 200% 향상된다.

[0065] 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양)으로의 치료제의 침투를 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 종양 (예컨대 고형 종양)으로의 치료제의 침투를 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 침투는 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 침투와 비교하여, 예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 초과 중 어느 하나를 포함하여 적어도 약 10% 증가된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 침투는 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 침투와 비교하여, 약 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 80% 내지 90%, 90% 내지 100%, 또는 100% 내지 200% 증가된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0066] 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료제를 개체의 표적 조직 (예컨대 종양)에 전달하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료제를 개체의 종양 (예컨대 고형 종양)에 전달하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 전달은 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 전달과 비교하여, 예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 초과 중 어느 하나를 포함하여 적어도 약 10% 증가된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 전달은 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 전달과 비교하여, 약 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 80% 내지 90%, 90% 내지 100%, 또는 100% 내지 200% 증가된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0067] 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 질환을 치료하기 위한 치료제의 유효성을 향상시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 유효성은 탁산 나노입자 조성물의 공동 투여 없는 유효성과 비교하여, 예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 초과 중 어느 하나를 포함하여 적어도 약 10%까지 향상된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 유효성은 탁산 나노입자 조성물의 공동 투여 없는 유효성과 비교하여, 약 10% 내지 20%, 20% 내지 30%, 30% 내지 40%, 40% 내지 50%, 50% 내지 60%, 60% 내지 70%, 70% 내지 80%, 80% 내지 90%, 90% 내지 100%, 또는 100% 내지 200% 향상된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0068] 또한, 본원에는 다른 치료제(들)의 전달을 촉진하는, 개체에서 표적 조직 (예컨대 종양)의 미세 환경을 창출하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 표적 조직의 미세 환경을 변경하여 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 탁산 나노입자 조성물의 투여 전에 표적 조직의 미세 환경을 평가하는 것을 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 표적 조직의 미세 환경을 평가하는 것; 및 b) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 탁산을 포함하는 나노입자)를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 치료제의 전달을 촉진하는 표적 조직 (예컨대 종양)의 미세 환경을 창출하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 표적 조직의 미세 환경을 평가하는 것; 및 b) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 탁산을 포함하는 나노입자)를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 표적 조직의 미세 환경의 적합한 지표에는 조직 간질의 양, 조직 혈관형성, 세포/혈관 근접성, 종양 매트릭스의 밀도, 및 간질 세포 마커의 발현이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 매주 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산



나노입자 조성물은 매주 정맥내 투여된다.

[0069]

일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 간질은 타산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 붕괴된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체가 종양 간질을 감소시키는 방법을 필요로 하는지 (또는 이에 적합한지)를 결정할 목적으로 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 타산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 타산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 간질의 양을 결정하는 것, 및 b) Nab-파클리타셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 간질을 감소 (예컨대 붕괴, 예를 들어 고갈)시키는 방법이 제공된다.

[0070]

일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 혈관형성은 타산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 증가된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체가 종양 혈관형성을 증가시키는 방법을 필요로 하는지 (또는 이에 적합한지)를 결정할 목적으로 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 타산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 타산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것, 및 b) Nab-파클리타셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 혈관형성을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0071]

일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 세포/혈관 근접성은 타산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 증가된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체가 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법을 필요로 하는지 (또는 이에 적합한지)를 결정할 목적으로 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물

(여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 세포/혈관 근접성의 정도를 결정하는 것, 및 b) *Nab*-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 세포/혈관 근접성을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0072] 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 매트릭스는 탁산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 붕괴된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체가 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법을 필요로 하는지 (또는 이에 적합한지)를 결정할 목적으로 개체에서 종양 매트릭스의 밀도를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 매트릭스의 밀도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 매트릭스의 밀도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 매트릭스의 밀도를 결정하는 것, 및 b) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 개체에서 종양 매트릭스의 밀도를 결정하는 것, 및 b) *Nab*-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 갖는 개체에서 종양 매트릭스를 해리 (예컨대 붕괴, 예를 들어 파괴)시키는 방법이 제공된다.

[0073] 본원에 기재된 방법은 다른 치료제(들)의 투여와 함께 실시될 수 있다. 예를 들어, 방법은 예를 들어 2, 3, 4, 또는 5종을 포함하는 적어도 1종의 다른 치료제의 투여와 함께 실시될 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 본원에 기재된 방법은 예를 들어 암세포 증식 억제 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 억제), 종양 전이 억제 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 억제), 기존의 종양 전이 감소 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 감소), 기존의 종양 전이의 발생 또는 존재량(burden) 감소 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 감소), 종양 크기 감소 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 감소), 종양 존재량 감소 (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 감소), 암의 질환 진행에 대한 시간 연장 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12주 중 어느 하나까지 연장), 암을 갖는 개체의 생존 연장 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나까지 연장), 암을 갖는 개체의 무질환 생존 연장 (예를 들어 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 중 어느 하나까지 연장), 및 암을 갖는 개체에서 하나 이상의 증상 경감을 포함하여, 다양한 측면의 암 치료에 유용하다. 따라서 본 출원은 하나 이상의 측면의 암 치료에 관한 방법을 제공한다.

[0075] 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 폐암 (예컨대 NSCLC), 흑색종, 또는 전립선암 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종, 예컨대 편평 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 암은 진행암, 예컨대 진행 췌장

암 또는 진행 NSCLC이다. 일부 실시양태에서, 암은 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시양태에서, 암은 두경부암이다. 일부 실시양태에서, 암은 식도암 (예컨대 편평 식도암)이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁경부암 (예컨대 편평 자궁경부암)이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 암은 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 암은 간질 풍부 및 결합조직형성성(desmoplastic)이다. 이에는 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 담도-췌장 암종(bilio-pancreatic carcinoma), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 유방암, 난소암, 결장직장 암종 및 위장관의 종양, 소세포 폐암을 제외한 폐암, 림프종, 흑색종, 대뇌 성상세포종, 신경모세포종, 및 수모세포종을 포함하는 뇌종양, 간세포 및 요로상피 종양, 및 뇌하수체의 종양이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0077] 일부 실시양태에서, 암은 고도로 섬유화된 종양이고/이거나 치밀 간질을 갖고 암은 췌장암, 폐암, 흑색종, 유방암, 또는 전립선암 중 어느 것이 아니다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결장직장 암종 및 위장관의 종양, 림프종, 및 대뇌 성상세포종, 신경모세포종, 및 수모세포종을 포함하는 뇌종양, 간세포 및 요로상피 종양, 및 뇌하수체의 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결장직장 암종 및 위장관의 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 중피종이다. 일부 실시양태에서, 암은 결합조직형성 섬유종이다. 일부 실시양태에서, 암은 결합조직형성 원형 세포 종양이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장직장 암종이다. 일부 실시양태에서, 암은 위장관의 종양이다.

[0078] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0079] 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간질 풍부 및 결합조직형성성인 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간질 풍부 및 결합조직형성성인 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 간질 풍부 및 결합조직형성성인 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 간질 풍부 및 결합조직형성성인 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간질 풍부 및 결합조직형성성인 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결장직장 암종 및 위장관의 종양으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결장직장 암종 및



위장관의 종양으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결합조직 암종 및 위장관의 종양으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 나노입자 중 타산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결합조직 암종 및 위장관의 종양으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 편평 세포 암종 (예를 들어 위치와 무관한 편평 세포 암종), 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결합조직 암종 및 위장관의 종양으로부터 선택되는 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 암은 하나 이상의 간질 세포 마커의 높은 발현을 갖는 것으로서 식별된다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 1종 이상의 (예컨대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8종의) 간질 세포 마커를 과다발현하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (여기서 나노입자 중 타산은 알부민으로 코팅되어 있음)를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 1종 이상의 (예컨대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8종의) 간질 세포 마커를 과다발현하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 (예컨대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8종의) 간질 세포 마커를 과다발현하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 나노입자 중 타산이 알부민으로 코팅되어 있고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기가 약 200 nm 이하인, 개체에서 (예컨대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8종의) 간질 세포 마커를 과다발현하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>)을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 (예컨대 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8종의) 간질 세포 마커를 과다발현하는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 적합한 간질 마커에는 카드헤린-11(Cadherin-11), 칼레티닌(Calretinin), CD10, CD117, 데스민(Desmin), 엔도글릭스-1(Endoglyx-1), 엔도시알린(Endosialin) (TEM1, CD248), 섬유모세포-활성 단백질(FAP), 라미닌 감마(Laminin gamma)2 체, 신경계 강글리오시드 GD2, 뉴클레오스테민, 스넵(Snep) (간질 니도겐 세포외 매트릭스 단백질), 테나신(Tenascin)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 다른 간질 세포 마커에는, 예를 들어 간질 세포-관련 마커, 예컨대 CD13, CD29, CD44, CD63, CD73, CD90, CD166, STRO-1; 원시 인간 골수 간질 세포의 마커, 예컨대 HOP-26 (CD63), CD49a 및 SB-10 (CD166); 간질 분화 마커, 예컨대 인히빈/악티빈의 알파 및 베타 서브유닛; 및 자궁내막 점막 중 간질 마커, 예컨대 알파-평활근 악틴 및 자궁내막 점막 중 기타 간질 마커가 포함된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 염종의 부위이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 조직 재형성의 부위이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 상처 치유의 부위이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 낮은 혈관분포를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 과도한-섬유성이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 치밀 간질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 치료제에 의해 침투되기 어렵다.

[0084] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 약물 흡수 능력을 갖는다. 약물 흡수 능력은 예를 들어 하기 특성, 즉 1) 증가된 알부민 흡수; 2) 증가된 카베올린-1 발현; 3) 증가된 gp60 발현; 및 4) 증가된 SPARC 발현 중 하나 이상에 의해 결정될 수 있다.

[0085] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 정상 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 질환을 갖는 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 개체에서 정상 조직 (또는 상이한 병든 조직)과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수를 갖는다.

[0086] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 정상 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 수준의 카베올린-1, gp60, 또는 SPARC 발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 질환을 갖는 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 수준의 카베올린-1, gp60, 또는 SPARC 발현을 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 개체에서 정상

조직 (또는 상이한 병든 조직)과의 비교에 근거하여 높은 수준의 카베올린-1, gp60, 또는 SPARC 발현을 갖는다.

[0087] 일부 실시양태에서, 질환은 단독 투여시 탁산 나노입자 조성물의 치료에 반응하지 않는다. 예를 들어, 탁산 나노입자 조성물은 치료제와 함께 투여시에만 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이는, 예를 들어 탁산 나노입자 조성물의 유일한 효과가 공동 투여된 치료제의 표적 조직으로의 전달을 촉진하는 것이라는 사실에 기인할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 치료제의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 또는 또 다른 치료제 단독의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0088] 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음); 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 치료제의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음); 및 b) 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 또는 또 다른 치료제 단독의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0089] 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 치료제의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 또는 또 다른 치료제 단독의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0090] 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있고 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있고 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 치료제의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있고 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 또는 또 다른 치료제 단독의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0091] 일부 실시양태에서, a) 유효량의 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>); 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 유효량의 Nab-파클리탁셀 (아브락

산<sup>®</sup>); 및 b) 다른 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 단독 투여시 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 또는 또 다른 치료제 단독의 치료에 반응하지 않는 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 단독 투여시 질환의 치료에 효과가 없다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 비세포독성이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 치료량 이하이다. 예를 들어, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0093] 또한, 본원에는 조합 요법의 특이적 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 파클리탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 파클리탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 조성물 (여기서 파클리탁셀의 용량은 약 100 내지 150 mg/m<sup>2</sup>임), 및 (b) 약 100 mg/m<sup>2</sup> 용량의 겐시타빈을 투여하는 것을 포함하는, 췌장암 (예컨대 진행 췌장암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 겐시타빈은 매주 또는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 파클리탁셀 나노입자 조성물 및 겐시타빈은 3주 동안 매주 또는 3주마다 1회 투여된 후, 1주의 휴지기를 갖는다.

[0094] 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 포함하는 조성물, 및 (b) 프레드니손을 투여하는 것을 포함하는, 전립선암 (예컨대 진행 전립선암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 포함하는 조성물 (여기서 도세탁셀의 용량은 약 75 mg/m<sup>2</sup>임), 및 (b) 프레드니손을 투여하는 것을 포함하는, 전립선암 (예컨대 진행 전립선암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물 및 프레드니손은 매주 또는 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물 및 프레드니손은 3주 동안 매주 또는 3주마다 1회 투여된 후, 1주의 휴지기를 갖는다.

#### [0095] 약물 흡수 능력에 근거한 치료 방법

[0096] 본 발명은 또한 표적 조직의 약물 흡수 능력에 근거하여 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 조합을 사용한 치료 방법 또는 당해 치료를 위해 환자를 선택하는 방법을 제공한다. 약물 흡수 능력을 갖는 표적 조직은 탁산 나노입자 조성물과 치료제의 조합을 사용한 치료 요법에 적합하고 그 이유는 탁산 나노입자 조성물에 의해 치료제에 더 접근가능하게 되는 그의 능력 때문이다.

[0097] 따라서, 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있음); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅되어 있고 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 하기, 즉 1) 증가된 알부민 흡수; 2) 증가된 카베올린-1 발현; 3) 증가된 gp60 발현; 및 4) 증가된 SPARC 발현 중 하나 이상에 근거한다. 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 알부민 흡수가 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환





유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 SPARC 발현이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 SPARC 발현이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 중 타산은 알부민으로 코팅되어 있고 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 SPARC 발현이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 유효량의 Nab-파클리탁셀 (아브락산<sup>®</sup>); 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 SPARC 발현이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0102] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 약물 흡수 능력을 결정하기 위하여 상기 개체로부터 조직 샘플을 단리하는 것을 추가로 포함한다. 또한, 당업자는 계내에서 약물 흡수 능력을 분석하고 결정가능할 수 있다는 것을 상상할 수 있다. 따라서, 본 출원의 방법은 분석 전에 샘플 단리를 필요로 하는 것에 제한되지 않는다.

[0103] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 알부민 흡수를 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 카베올린-1 발현을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 gp60 발현을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 SPARC 발현을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 (예컨대 암)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료 방법에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 치료에 대해 반응성일 것으로 결정되는 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다. 약물 흡수 능력에 근거한 반응성의 평가는 투여 방법 전 또는 후에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료에 대한 개체의 반응성은 다른 지표에 근거한 투여 방법 후 평가할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직에 의한 치료제의 흡수를 결정하는 것을 포함하며, 여기서 치료제의 높은 흡수 (예를 들어 표적 조직이 총 투여된 치료제의 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 그 초과 중 어느 하나를 갖는 경우)는 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료 방법에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 간질 파괴의 정도를 결정하는 것을 포함하며, 여기서 붕괴된 간질 (예를 들어 간질이 타산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 붕괴되는 경우)은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료 방법

에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다.

- [0106] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직 내 종양 혈관형성의 정도를 결정하는 것을 포함하며, 여기서 증가된 종양 혈관형성 (예를 들어 종양 혈관형성이 타산 나노입자 조성물이 함께 투여되지 않은 개체와 비교하여 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 중 어느 하나까지 증가되는 경우)은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료 방법에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 상기 개체가 표적 조직에서 약물 흡수 능력을 갖는 경우 개체가 선택되는 것인, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 치료를 위해 개체를 스크리닝하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 치료제를 선택된 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 치료에 적합하다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제를 사용한 치료에 개체가 적합한지를 결정하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 치료제를 치료에 적합할 것으로 결정되는 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력의 결여는 개체가 치료에 부적합하다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제를 사용한 치료에 개체가 부적합한지를 결정하는 방법이 제공된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 적합하게 치료된다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제를 사용하여 개체가 적합하게 치료되는지를 결정하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의, 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 치료제를 적합하게 치료될 것으로 결정되는 개체에게 계속 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하는, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환 치료를 모니터링하는 방법이 제공된다.
- [0112] 본원에 기재된 방법과 관련하여, 스크리닝 방법 (즉, 개체를 치료에 적합 또는 부적합으로서 식별하는 방법)은 치료 방법과 무관하게 실시될 수 있고, 따라서 치료방법과 구별된다. 본원에 기재된 스크리닝 방법은 의사 이외의 숙련된 전문가에 의해 실시될 수 있다.
- [0113] 치료에 대한 반응성 또는 적합성은 예를 들어 객관적 기준, 예컨대 성능 상태, 신체 검사, 영상 연구, 또는 실험실 시험 결과에 근거하여 평가될 수 있다. 치료에 대한 반응성 또는 적합성은 또한 개체에 의해 보고된 주관적 기준, 예컨대 통증, 고통(distress), 피로, 또는 신경적 견해(mental outlook)에 근거하여 평가될 수 있다. 암을 치료하는 맥락에서, 종양 크기의 감소는 반응성 및/또는 적합성을 결정하는 기준으로서 사용될 수 있다. 종양 크기의 감소는 당업계에 공지된 임의의 적합한 측정가능한 방법, 예를 들어 신체 검사, 영상 연구, 또는 실험실 수치에 의해 측정된 원발성 종양 또는 전체적 종양 존재량에 근거할 수 있다.
- [0114] 적합한 선택 기준 (예를 들어 암 치료에 대한)에는 표적 조직 (예컨대 종양) 중 증가된 알부민 흡수, 표적 조직 (예컨대 종양) 중 카베올린-1의 증가된 수준, 표적 조직 (예컨대 종양) 중 gp60의 증가된 수준, 표적 조직 (예컨대 종양) 중 SPARC의 증가된 수준이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 알부민 흡수에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 카베올린-1의 수준에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 gp-60의 수준에 의해 결정된다. 일



부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 SPARC의 수준에 의해 결정된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 2개 이상의 파라미터에 의해 결정된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 카베올린-1 수준 및 gp-60 수준 둘 다에 근거하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 카베올린-1 및 SPARC 수준 둘 다에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 카베올린-1, gp60, 및 SPARC의 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 알부민 흡수, gp60, 및 SPARC의 수준에 근거한다. 이들 특성의 다른 조합은 또한 고려된다.

[0117] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 개체에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 둘 이상의 특성을 갖는 개체에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 셋 이상의 특성을 갖는 개체에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준을 갖는 개체에 근거한다.

[0118] 일부 실시양태에서, 암 치료를 필요로 하는 개체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 단, 개체는 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 치료는 a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0119] 일부 실시양태에서, (a) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 (또는 둘 이상, 셋 이상의) 특성을 갖는 암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 (또는 둘 이상, 셋 이상의) 특성을 갖는 암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 및 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준을 갖는 암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자 조성물, 예를 들어 Nab-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중

SPARC의 증가된 수준을 갖는 암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자 조성물, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀), 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0120] 일부 실시양태에서, 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 (또는 둘 이상, 또는 셋 이상의) 특성을 평가하는 것을 포함하며, 암의 하나 이상의 특성은 개체가 치료에 반응성일 것이라는 것을 나타내는 것인, 암을 갖는 개체가 a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 것인지를 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 및 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준을 평가하는 것을 포함하며, 암의 하나 이상의 (예컨대 1, 2, 또는 3개의) 특성은 개체가 치료에 반응성일 것이라는 것을 나타내는 것인, 암을 갖는 개체가 a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 것인지를 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준을 평가하는 것을 포함하며, 암의 하나 이상의 (예컨대 1, 2, 3, 또는 4개의) 특성은 개체가 치료에 반응성일 것이라는 것을 나타내는 것인, 암을 갖는 개체가 a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 것인지를 평가하는 방법이 제공된다.

[0121] 일부 실시양태에서, 1) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 (또는 둘 이상, 또는 셋 이상의) 특성을 평가하는 것; 및 2) 치료제의 향상된 전달의 더 높은 가능성의 지표가 되는 하나 이상의 특성을 갖는 개체를 식별하는 것을 포함하는, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 가능성이 있는 암을 갖는 개체를 식별하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 1) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준을 평가하는 것; 및 2) 치료제의 향상된 전달의 더 높은 가능성의 지표가 되는 하나 이상의 (예컨대 1, 2, 또는 3개의) 특성을 갖는 개체를 식별하는 것을 포함하는, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 가능성이 있는 암을 갖는 개체를 식별하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 1) 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준을 평가하는 것; 및 2) 치료제의 향상된 전달의 더 높은 가능성의 지표가 되는 하나 이상의 (예컨대 1, 2, 3, 또는 4개의) 특성을 갖는 개체를 식별하는 것을 포함하는, a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 타산을 포함하는 나노입자, 예를 들어 *Nab*-파클리탁셀)를 포함하는 조성물, 및 b) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 치료에 대해 반응할 가능성이 있는 암을 갖는 개체를 식별하는 방법이 제공된다.

[0122] **약물 흡수 능력 결정 방법**

[0123] 본원에 기재된 일부 방법은 표적 조직에서 약물 흡수 능력을 결정하는 것 또는 치료를 위한 환자 선택의 근거로서 약물 흡수 능력의 사용을 수반한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 표적 조직에서 알부민 흡수에 근거한다. 예를 들어, 알부민 흡수는 조직 학적으로 또는 금-표지된 알부민과 같은 공지된 기술을 사용한 진단 영상화에 의해 평가될 수 있다. 알부민 흡수는 또한 ELISA에 의해 평가될 수 있다.

[0125] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 표적 조직 중 카베올린-1 수준에 근거한다. 카베올린-1은 카베올라 (caveolae)의 주 성분이다. 카베올린-1의 발현은 통계적으로 폐의 편평 세포 암종의 병리학적 단계와 상관관계가 있고 폐의 편평 세포 암종이 있는 환자의 예후 불량과 관련이 있다. 문헌 [Yoo et al., Lung Cancer (2003) 42:195-202]. 카베올린-1은 전이성 전립선암에서 과다발현되는 것으로 확인되었고 (문헌 [Yang, et al., Clin. Cancer Res., 4: 1873-1880, 1998]), 근처적 전립선 적출술 후 재발된 림프절-음성 환자에서 전립선암 진행에 대한 독립된 예후 마커로서 역할을 하며 백인 미국 남성에 비해 아프리카계 미국 남성의 전립선암

에서 증가된 카베올린-1의 상당한 관련성이 있다. 카베올린-1 상향-조절은 또한 안드로젠-비감수성 전립선암의 발생과 관련된다 (문헌 [Nasu et al., Nat. Med., 4: 1062-1064, 1998]). 안드로젠-비감수성 전립선암 세포는 스테로이드-조절된 방식으로 생물 활성 카베올린-1을 분비한다 (문헌 [Tahir, et al., Cancer Res., 61: 3882-3885, 2001]). 분비된 카베올린-1은 카베올린-1을 발현하지 않는 전립선암 세포에서 생존성 및 클론 성장을 자극할 수 있고, 웨스턴 블롯(Western blot) 분석에 의해, 전립선암 환자의 혈청 HDL3 분획 중 카베올린-1을 검출하는 것이 가능하다 (문헌 [Tahir et al., 2001]).

[0126] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포 중 카베올린-1의 높은 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포를 공급하는 혈관상의 카베올린-1의 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 간질상의 카베올린-1의 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포 상의 카베올린-1의 수준에 근거한다.

[0127] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 표적 조직 중 gp60 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포 중 gp60 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포를 공급하는 혈관상의 gp60의 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 간질상의 gp60의 수준에 근거한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 표적 조직 중 SPARC 수준에 근거한다. SPARC (Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine)는 몇몇 공격성 암에서 상향조절된 매트릭스세포 단백질이지만, 정상 조직에는 부재한다 (문헌 [Porter et al., J. Histochem. Cytochem., 43, 791(1995)]). 인간 SPARC 유전자는 303 아미노산 SPARC 단백질을 암호화하며, 한편 성숙 SPARC는 285 아미노산 당단백질이다. 신호 서열의 분해 후 32-kD 분리 형태가 생성되고 이는 글리코실화로 인해 SDA-PAGE 상의 43 kD에서 이동한다. SPARC의 발현은 다양한 종양에서 유도된다. PCT 공개 번호 W008/060651 및 05/117952를 참조하고, 이들 특허된 둘 다의 전문 내용은 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 세포 중 SPARC의 수준에 근거한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 종양 간질상의 SPARC의 수준에 근거한다.

[0129] 본원에 기재된 바이오마커의 수준 (예컨대 카베올린-1, gp60, 및 SPARC)은 발현 수준에 근거하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바이오마커의 발현 수준은 소정의 환자 집단에 대한 유전자 발현 수준을 측정하는 것, 집단에 대한 그 유전자의 발현 수준 중앙치(median)를 결정하는 것, 및 소정의 환자 집단에 대한 발현 수준 중앙치와 단일 환자에 대한 동일 유전자의 발현 수준을 비교하는 것에 의해 결정된다. 예를 들어, 단일 환자에 대한 관심대상 유전자의 발현 수준이 환자 집단의 발현 수준 중앙치를 초과인 것으로 결정된다면, 그 환자는 관심대상 유전자의 높은 발현을 갖는 것으로 결정된다. 별법으로, 단일 환자에 대한 관심대상 유전자의 발현 수준이 환자 집단의 중앙 발현 수준 미만인 것으로 결정된다면, 그 환자는 관심대상 유전자의 낮은 발현을 갖는 것으로 결정된다. 일부 실시양태에서, 단일 환자는 질환 (예컨대 암)을 갖고 환자 집단은 질환을 갖지 않는다 (즉, 정상). 일부 실시양태에서, 단일 환자는 질환의 한 조직형 (예를 들어, 편평 세포 암종)을 갖고 환자 집단은 질환의 또 하나의 조직형 (예를 들어, 선암종)을 갖는다. 일부 실시양태에서, 단일 환자 및 환자 집단은 질환의 동일 조직형 (예를 들어, 편평 세포 암종)을 갖는다.

[0130] 핵산 (예를 들어, RNA 또는 DNA) 또는 관심대상 유전자의 단백질 수준은 측정될 수 있다. 유전자 발현을 측정하는 방법은 당업계에 주지되어 있고 면역학적 검정, 뉴클레아제 보호 검정, 노던 블롯(northern blot), 계내 혼성화, ELISA, 역전사효소 중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR), 실시간 중합효소 연쇄 반응, 발현 서열 태그 (EST) 서열분석, cDNA 마이크로어레이 혼성화 또는 유전자 칩 분석, 감법 클로닝(subtractive cloning), 유전자 발현의 연속 분석 (SAGE), 초병렬 시스너처 서열분석(Massively Parallel Signature Sequencing) (MPSS), 및 합성에 의한 서열분석(Sequencing-By-Synthesis) (SBS)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 진단적 절차가 생검 또는 절제술로부터 얻은 환자 조직의 절편 (고정 및/또는 동결)에 대해 계내에서 직접 수행될 수 있다.

[0131] 폴리뉴클레오티드의 증폭에는 예컨대 PCR, 절찰 증폭 (또는 리가제 연쇄 반응, LCR) 및 증폭 방법과 같은 방법이 포함된다. 이들 방법은 당업계에 공지되어 있고 널리 실시되고 있다. 일반적으로 PCR 절차는 (i) DNA 샘플 (또는 라이브러리) 내에서 특이 유전자에 대한 프라이머의 서열-특이적 혼성화, (ii) DNA 중합 효소를 사용하여 어닐링, 신장, 및 변성의 복수회(multiple rounds)를 수반하는 순차적 증폭, 및 (iii) 정확한 크기의 밴드 (band)에 대한 PCR 생성물의 스크리닝으로 이루어진 유전자 증폭의 방법을 기재한다. 사용된 프라이머는 중합의 개시를 제공하기에 충분한 길이 및 적절한 서열의 올리고뉴클레오티드이고, 즉 각각의 프라이머는 증폭될 게놈 유전자좌의 각각의 가닥에 상보적이도록 특이적으로 설계된다.

[0132] PCR을 수행하기 위한 시약 및 하드웨어는 시판되고 있다. 특정 유전자 영역으로부터 서열을 증폭시키는데 유용한 프라이머는 바람직하게는 표적 영역에서 또는 그의 인접 영역에서 서열에 대해 상보적이고, 특이적으로 혼성



화한다. 증폭에 의해 생성된 핵산 서열은 직접 서열분석될 수 있다. 별법으로 증폭된 서열(들)은 서열 분석 전에 클로닝될 수 있다. 직접 클로닝 및 효소적으로 증폭된 게놈 분절의 서열 분석은 당업계에 공지되어 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, 표적 조직 (예컨대 종양)의 생검은 현미경 슬라이드에서 생검의 박편을 준비함으로써 바이오마커 (예컨대 카베올린-1, gp60, 및 SPARC)를 인식하는 항체를 사용한 면역조직화학으로 준비될 수 있다. 예를 들어, SPARC 수준의 결정용으로, 정상 조직 또는 다른 종양 조직으로부터 공지된 SPARC 수준을 갖는 생검의 단편을 함유하는 대조군 슬라이드와 동시에 항-SPARC 면역조직학적 프로토콜을 사용하여 생검 슬라이드를 항-SPARC 항체로 염색할 수 있다. 면역조직학적 염색의 강도는, 예를 들어 광학현미경 검사법을 사용하여 등급화할 수 있다. 염색 등급 (예를 들어, 0, 1+, 2+, 3+, 4+)은 염색에 근거하여 지정될 수 있다. 개체는, 예를 들어 2+, 3+, 4+, 또는 그 초과와 종양 생검 등급에 근거한 약물 흡수 능력을 갖는 것으로 결정될 수 있다.

[0134] 일부 실시양태에서, 표적 조직은 정상 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수 (또는 본원에 개시된 바이오마커의 높은 수준)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 질환을 갖는 개체의 집단과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수 (또는 본원에 개시된 바이오마커의 높은 수준)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 동일 개체에서의 정상 조직 (또는 상이한 병든 조직)과의 비교에 근거하여 높은 알부민 흡수 (또는 본원에 개시된 바이오마커의 높은 수준)를 갖는다.

[0135] 일부 실시양태에서, 개체는 집단과 비교하여 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 퍼센타일 순위에 근거하여 치료용으로 선택된다. 예를 들어, 소정의 환자 집단에 걸친 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 범위가 있고, 치료에 적합한 개체 (또는, 반대로 부적합할 가능성이 있는 개체)는 당해 집단에 대하여 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 퍼센타일 순위에 근거하여 식별될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 개체는, 그 개체에 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)이 그 집단에 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 약 상위 80%에 있다면, 치료에 포함되거나, 치료받기에 적합한 것으로서 식별된다 (반대로, 개체는, 그 집단에 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 약 하위 20%에 있다면, 일반적으로 치료받기에 적합하지 않다). 다른 실시양태에서, 개체는, 그 개체에 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)이 그 집단에 대해 약 상위 50%에 있다면, 치료에 포함되거나, 치료받기에 적합한 것으로서 식별된다 (반대로, 개체는, 그 집단에 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)의 약 하위 50%에 있다면, 개체는 일반적으로 치료받기에 적합하지 않다). 일부 실시양태에서, 그 개체 (예를 들어 치료에 반응성이거나 적합한 개체)의 대한 알부민 흡수 수준 (또는 본원에 기재된 1종 이상의 바이오마커의 수준)은 상위 백분율 약 30%; 25%; 20%; 10%; 5% 중 어느 것에 있다. 집단은 측정된 개체의 수의 면에서, 약, 또는 별법으로 적어도 약 10, 15, 20, 25, 30, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 300, 400, 500 중 어느 하나일 수 있다. 바람직하게는, 통계적으로 유의한 집단을 제공하기에 충분한 수의 개체를 측정하고, 이는 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 집단의 상한은 열거된 것을 포함하여, 임의의 수일 수 있다

#### [0136] 전립선암의 치료 방법

[0137] 본 발명은 a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 유효량의 *Nab*-도세탁셀 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임); 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체 (예를 들어,

어, 인간)에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0138]

또한, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는, (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는, (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임), 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는, (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임), 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는, (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암에 근거한다. 일부 실시양태에서, a) 유효량의 *Nab*-도세탁셀, 및 b) 유효량의 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 치료는, (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암에 근거한다.

[0139]

또한, (a) (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 ii) 유효량의 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 ii) 유효량의 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 i) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 (여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 크기는 약 200 nm 이하임) 및 ii) 유효량의 스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (a) (i) 선암종, (ii) 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, (iii) SPARC의 차별적 수준, (iv) gp60의 차별적 수준, 및 (v) 차별적 알부민 흡수로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 갖는 전립선암을 갖는 개체를 선택하는 것; 및 (b) 이렇게 선택된 개체에게 a) 유효량의 *Nab*-도세탁셀; 및 b) 유효량의 스테로이드를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0140]

상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암의 하나 이상의 특성은 전립선암의 1, 2, 3, 4, 또는 5 개의 특성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 특성은 예를 들어, 적어도 둘 이상의 특성, 적어도 셋 이상의 특성, 또는 적어도 넷 이상의 특성을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 전립선암은 CAV-1의 차별적 수준에 의해 특징지어진다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 CAV-1 및 gp60의 차별적 수준에 의해 특징지

어진다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 카베올린-1(CAV1)의 차별적 수준, SPARC의 차별적 수준, gp60의 차별적 수준, 및 차별적 알부민 흡수에 의해 특징지어진다.

[0141] 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 육종, 신경내분비 종양, 소세포암, 선관암(ductal cancer), 또는 림프종이다. 주에트 단계 시스템(Jewett staging system)에 따른, 4 단계, A, B, C, 또는 D 중 임의의 것에서의 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 단계 A 전립선암이다 (암은 직장 검사 도중 감지될 수 없다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 단계 B 전립선암이다 (종양은 전립선 내에 더 많은 조직을 수반하고, 이는 직장 검사 도중 감지될 수 있거나, 높은 PSA 수준으로 인해 행해진 생검으로 발견된다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 단계 C 전립선암이다 (암은 인근 조직까지 전립선 밖으로 확산되어 있다). 일부 실시양태에서, 전립선암은 단계 D 전립선암이다.

[0142] 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 비의존성 전립선암 (AIPC)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 안드로겐 의존성 전립선암일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 호르몬 요법에 실질적으로 불응성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 전립선암과 관련된 유전자, 유전자 변이, 또는 다형 (예를 들어, RNASEL/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1, MIC-1, TLR4, 및/또는 PTEN)을 갖거나 전립선암과 관련된 유전자의 하나 이상의 여분의 복제를 갖는 인간일 수 있다.

[0143] 본원에 기재된 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암은 초기 단계 전립선암, 비전이성 전립선암, 원발성 전립선암, 진행 전립선암, 국소 진행 전립선암, 전이성 전립선암, 관해기의 전립선암, 또는 재발성 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 전립선암은 국소화된 절제가능한 것이거나, 국소화된 절제불가능한 것이거나, 절제불가능한 것이다.

[0144] 본원에 기재된 방법은 보조 요법(adjutant setting)으로 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 선행 보조 요법(neoadjuvant setting)으로 실시되고, 즉 방법은 1차/한정적 요법 전에 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 이전에 치료를 받은 적이 있는 개체를 치료하는데 사용된다. 본원에 제공된 치료 방법 중 어느 것이든 이전에 치료를 받지 않았던 개체를 치료하는데 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 치료로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 치료로서 사용된다.

[0145] 본원에 기재된 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 조성물은 도세탁셀 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하고, 여기서 나노입자 중 도세탁셀은 알부민으로 코팅되어 있다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하 (예컨대 약 200 nm 미만)이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-도세탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 Nab-도세탁셀이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물 및 스테로이드는 전립선암을 치료하는데 상승 효과를 갖는다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 프레드니손이다.

[0146] 본원에 기재된 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 약  $30 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $100 \text{ mg/m}^2$ )이고 스테로이드의 유효량은 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)이다. 본원에 기재된 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되고 스테로이드의 유효량은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 약 30 내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이고 스테로이드의 유효량은 1일 2회 투여되는 약 2.5 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량은 3주마다 1회 투여되는 약  $75 \text{ mg/m}^2$ 이고 스테로이드의 유효량은 1일 2회 투여되는 약 5 mg이다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 나노입자 조성물은 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드는 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 스테로이드는 순차적으로 투여되거나; 병용 투여되거나 동시 투여된다.

[0147] 따라서, 예를 들어, 일부 실시양태에서, a) 약  $30 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $100 \text{ mg/m}^2$ )의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀) 및 b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제



공된다. 일부 실시양태에서, a) 약  $30 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $100 \text{ mg/m}^2$ )의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 3주마다 1회, 및 b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 1일 2회 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, a) 약  $30 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$  (예를 들어,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ , 또는  $100 \text{ mg/m}^2$ )의, 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자 (예컨대 알부민으로 코팅된 도세탁셀을 포함하는 나노입자, 예를 들어 Nab-도세탁셀)를 3주마다 1회 정맥내로, 및 b) 약 2.5 mg 내지 약 20 mg (예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 또는 10 mg)의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 1일 2회 경구로 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0148] 본원에 기재된 상기 방법 중 어느 하나의 일부 실시양태에서, 전립선암으로 진단받거나 전립선암을 갖는 것으로 의심되는 개체 (예를 들어, 인간)를 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 또는 85세 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 본원에 기재된 전립선암의 유형의 어느 것이든 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 진찰시에 (at presentation) 단일 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 진찰시에 다발성 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 타산의 비(non)-나노입자 제제, 예를 들어, 탁솔<sup>®</sup> 또는 탁소테레(Taxotere)<sup>®</sup>)를 사용한 전립선암 치료에 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 작용제 (예컨대 타산의 비-나노입자 제제, 예를 들어, 탁솔<sup>®</sup> 또는 탁소테레<sup>®</sup>)를 사용한 전립선암 치료에 초기에 반응하지만 치료 후 진행되었다.

[0149] 일부 실시양태에서, 개별 요법용으로 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 소량의 각각의 제약상 활성 화합물을 조합 요법의 부분으로서 사용한다. 일부 실시양태에서, 개별 화합물을 어느 것이든 단독으로 사용하는 것에 의한 것보다 조합 요법을 사용하여 동일하거나 더 큰 치료 이익이 달성된다. 일부 실시양태에서, 개별 요법용으로 일반적으로 사용되는 양보다 조합 요법에서 더 소량 (예를 들어, 더 낮은 용량 또는 빈도가 낮은 투여 일정)의 제약상 활성 화합물을 사용하여 동일하거나 더 큰 치료 이익이 달성된다. 예를 들어, 소량의 제약상 활성 화합물의 사용으로 인해 결과적으로 화합물과 관련된 하나 이상의 부작용의 횟수, 중증도, 빈도, 또는 지속기간이 감소될 수 있다.

[0150] 본원에 기재된 방법은 하기 목적, 즉 전립선암의 하나 이상의 증상을 경감시키는 것, 전립선암의 진행을 지연시키는 것, 전립선암 환자의 종양 크기를 축소시키는 것, 전립선암 종양 성장을 억제하는 것, 전체 생존을 연장시키는 것, 무진행 생존을 연장시키는 것, 전립선암 종양 전이를 예방 또는 지연시키는 것, 기존의 전립선암 종양 전이를 감소시키는 것 (예컨대 근절시키는 것), 기존의 전립선암 종양 전이의 발생 또는 존재량을 감소시키는 것, 또는 전립선암의 재발을 예방하는 것 중 어느 하나 이상을 위해 사용될 수 있다.

[0151] 본 출원의 다른 섹션에서 기재된 방법, 예컨대 치료 방법 및 약물 흡수 향상 방법 및 약물 흡수 능력에 근거한 치료 방법 또한 여기에 기재된 방법에 적용된다.

## [0152] 나노입자 조성물

[0153] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 수 난용성 약물 (예컨대, 파클리탁셀 또는 도세탁셀을 포함하는 타산) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함한다 (다양한 실시양태에서 본질적으로 이로 이루어짐). 수 난용성 약물 (예컨대 타산)의 나노입자는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002, 2006/0263434, 및 2007/0082838; PCT 특허 출원 W008/137148에 개시되어 있고, 이들 각각의 출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 일부 실시양태에서, 수 난용성 약물은 타산 (예컨대 파클리탁셀 또는 도세탁셀)이다. 일부 실시양태에서, 수 난용성 약물은 라파마이신이다. 알부민 및 라파마이신을 포함하는 나노입자 조성물 및 질환 치료용 그의 용도는, 예를 들어 PCT 출원 공개 번호 W008/109163에 기재되어 있고, 이 출원은 그 전문이 본원에 포함된다. 타산 나노입자 조성물에 관하여 본원의 기재는 라파마이신을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 또는 라파마이신 나노입자 조성물에 동일하게 적용되는 것으로 이해된다.

[0154] 일부 실시양태에서, 조성물은 평균(average or mean) 직경이 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 및 100 nm 중 어느 것 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-여과성이다.

- [0155] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 중 나노입자는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하를 포함하여, 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나)는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 또는 60 nm 중 어느 하나 이하를 포함하여, 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자의 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나)는, 예를 들어 약 20 내지 약 200 nm, 약 40 내지 약 200 nm, 약 30 내지 약 180 nm, 및 약 40 내지 약 150, 약 50 내지 약 120, 및 약 60 내지 약 100 nm 중 어느 하나를 포함하여, 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속한다.
- [0156] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 술폰히드랄 기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민의 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 중 어느 하나를 포함함)는 가교결합된다 (예를 들어 하나 이상의 디설파이드 결합을 통해 가교결합됨).
- [0157] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 형태 둘 다를 탁산을 포함하고, 여기서 조성물 중 탁산의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 초과 중 어느 하나는 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 나노입자의 중량의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나를 차지한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체성 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체성 물질 (예컨대 중합체성 매트릭스)을 실질적으로 함유하지 않는 탁산의 코어를 포함한다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 형태 둘 다를 알부민을 포함하고, 여기서 조성물 중 알부민의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99% 중 어느 하나는 조성물의 비-나노입자 부분이다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 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 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 조성물의 나노입자 부분 중 알부민과 탁산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15, 또는 그 미만 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1 중 어느 하나이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 상기 특성 중 하나 이상을 포함한다.
- [0161] 본원에 기재된 나노입자는 무수 제제 (예컨대 동결건조된 조성물)로 존재할 수 있거나 생체적합성 매질에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질에는 물, 완충 수성 매질, 염수, 완충 염수, 임의로 완충된 아미노산 용액, 임의로 완충된 단백질 용액, 임의로 완충된 당 용액, 임의로 완충된 비타민 용액, 임의로 완충된 합성 중합체 용액, 지질-함유 에멀전 등이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 다른 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민이 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어, 비-인간 포유동물에서의 이들 조성물의 용도 맥락, 예컨대 수의학 (가정의 애완 동물 및 농업용 맥락을 포함함)에서 적절할 수 있을 것이다.
- [0163] 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 탁산에 대한 담체로서 역할을 하고, 즉 조성물 중 알부민은 알부민을 함유하지 않는 조성물과 비교하여 탁산을 수정 매질에 더 용이하게 현탁가능하게 만들거나 현탁액을 유지하는데 도움을 준다. 이로써 탁산을 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있게 되고, 그로 인해 탁산을 개체 (예컨대 인간)에게 투여하는 것에 따른 하나 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포어 (Cremophor) (크레모포어 EL<sup>®</sup> (바스프(BASF)) 포함)를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않음). 일부 실시양태

에서, 탁산 나노입자 조성물은 계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다 (예컨대 함유하지 않음). 나노입자 조성물을 개체에게 투여했을 때 조성물 중 크레모포어 또는 계면활성제의 양이 하나 이상의 부작용(들)을 개체에게 유발하기에 충분하지 않을 경우, 조성물은 "크레모포어를 실질적으로 함유하지 않거나" 또는 "계면활성제를 실질적으로 함유하지 않는다" 것이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5%, 또는 1% 중 어느 하나 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다.

[0164] 본원에 기재된 조성물 중 알부민의 양은 조성물 중 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 수성 현탁액에서, 예를 들어 안정한 콜로이드상 현탁액 (예컨대 나노입자의 안정한 현탁액)의 형태로 탁산을 안정화시키기에 충분한 양으로 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 중 탁산의 침강속도를 감소시키는 양이다. 입자-함유 조성물용으로, 알부민의 양은 또한 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 따라 달라진다.

[0165] 탁산은 이것이 연장된 기간 동안, 예컨대 적어도 약 0.1, 0.2, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 36, 48, 60, 또는 72시간 중 어느 하나 동안 수성 매질에 현탁된 채로 있는 경우 (예컨대 가시적 침전 또는 침강 없이) 수성 현탁액 중에서 "안정화된다". 현탁액은 만드시는 아니지만 일반적으로, 개체 (예컨대 인간)에게 투여하기에 적합하다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (만드시는 아니지만) 저장 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20 내지 25℃) 또는 냉장 조건 (예컨대 4℃))에서 평가한다. 예를 들어, 현탁액은 현탁액 제조 약 15분 후, 육안으로 또는 광학 현미경으로 1000배로 보았을 때 면상침전(flocculation) 또는 입자 응집을 전혀 나타내지 않을 경우 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속화된 시험 조건하에, 예컨대 약 40℃ 초과 온도에서 평가할 수 있다.

[0166] 일부 실시양태에서, 알부민은 특정 농도에서 수성 현탁액 중 탁산을 안정화시키기에 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 조성물 중 탁산의 농도는, 예를 들어 약 0.1 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 내지 약 20 mg/ml, 약 1 내지 약 10 mg/ml, 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 4 내지 약 6 mg/ml, 약 5 mg /ml 중 어느 하나를 포함하여, 약 0.1 내지 약 100 mg/ml이다. 일부 실시양태에서, 탁산의 농도는 적어도 약 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 및 50 mg/ml 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 계면활성제 (예컨대 크레모포어)의 사용을 피하는 양으로 존재하므로, 조성물은 계면활성제 (예컨대 크레모포어)를 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않는다.

[0167] 일부 실시양태에서, 액상 형태로 조성물은 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 액상 형태로 조성물은 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 알부민, 예를 들어 알부민, 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나, 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 알부민 대 탁산의 중량비는 상이한 알부민 및 탁산 조합에 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 탁산의 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)과 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1 중 어느 하나이다.

[0169] 일부 실시양태에서, 알부민은 조성물이 상당한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여될 수 있도록 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 인간에게 탁산 투여에 따른 하나 이상의 부작용을 감소시키는데 유효한 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여에 따른 하나 이상의 부작용을 감소시키는"은 탁산에 의해 유발되는 하나 이상의 바람직하지 않은 효과, 뿐만 아니라 탁산을 전달하는데 사용된 전달 비히클 (예컨대 탁산을 주사에 적합하도록 만드는 용매)에 의해 유발되는 부작용을 감소, 경감, 제거, 또는 회피하는 것을 지칭한다. 그러한 부작용에는, 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민증, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경변증, 호중구감소성 열, 아나필락시스성 반응, 정맥 혈전증, 혈관의 유출 및 그의 조합이 포함된다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적이고, 탁산과 관련된, 다른 부작용, 또는 부작용의 조합을 감소시킬

수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 아브락산<sup>®</sup> (Nab-파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 아브락산<sup>®</sup> (Nab-파클리탁셀)이다. 아브락산<sup>®</sup>은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이고, 이는 직접 주사가 가능한 생리 용액에 분산될 수 있다. 적합한 수성 매질, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액에 분산될 경우, 아브락산<sup>®</sup>은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드상 현탁액을 형성한다. 콜로이드상 현탁액 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물에 자유로이 가용성이기 때문에, 아브락산<sup>®</sup>은 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml를 포함하여, 묽은 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 내지 농축된 (20 mg/ml 파클리탁셀) 범위의 광범위한 농도로 재구성될 수 있다.

[0171] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자는 고 전단력 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등)의 조건 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868, 및 6,537,579 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148 에 개시되어 있다.

[0172] 간략하게 언급하면, 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 유기 용매에 용해시키고, 용액을 알부민 용액에 가할 수 있다. 당해 혼합물에 고압 균질화를 적용시킨다. 그 다음, 유기 용매를 증발에 의해 제거할 수 있다. 수득된 분산액을 추가로 동결건조시킬 수 있다. 적합한 유기 용매에는, 예를 들어 케톤, 에스테르, 염소화 용매, 및 당업계에 공지된 다른 용매가 포함된다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 또는 9:1의 비율로)일 수 있다.

#### [0173] 치료제

[0174] 일부 실시양태에서, 치료제는 항대사물 (뉴클레오시드 유사체, 예컨대 겐시타빈을 포함함), 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴 또는 시스플라틴), 알킬화제, 티로신 키나제 억제제, 안트라사이클린계 항생물질, 빈카알칼로이드, 프로테아좀 억제제, 마클로리드, 및 토포이소머라제 억제제를 포함하는 (그리고 일부 실시양태에서 이들로 이루어진 군으로부터 선택되는) 화학치료제이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 백금-기재 작용제, 예컨대 카르보플라틴이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 치료제는 세포에 특이적으로 표적화되는 작용제 (표적제)이다. 적합한 작용제에는, 예를 들어 특이 세포 수용체 인식 항체, 키나제 억제제, 또는 특이 세포 수용체 또는 단백질에 표적화되는 분자, 예를 들어 헤지호그(hedgehog) 억제제가 포함된다.

[0176] 일부 실시양태에서, 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 겐시타빈이 아니다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 겐시타빈에 의해 침투되기 어렵다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 체장암 조직이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 체장 조직이 아니다.

[0177] 일부 실시양태에서, 치료제는 백금-기재 작용제 (예컨대 카르보플라틴, 시스플라틴, 또는 옥살리플라틴)이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 백금-기재 작용제가 아니다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 백금-기재 작용제에 의해 침투되기 어렵다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 폐암 조직 (예컨대 편평 NSCLC 조직)이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 폐암 조직이 아니다.

[0178] 본원에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 다른 치료제에는 미국 특허출원 공개 번호 2006/0263434에 기재된 것이 포함되며, 이 공개의 전문 내용은 본원에 참고로 포함된다.

#### [0179] 투여 방식

[0180] 일부 실시양태에서 본원에 기재된 방법은 알부민 및 탁산을 포함하는 탁산 나노입자 조성물과 치료제의 공동 투여를 포함한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제 (본원에 기재된 구체적인 치료제를 포함함)는 동시 투여된다. 약물을 동시 투여할 경우, 나노입자 중의 약물 및 치료제는 동일 조성물 (예를 들어, 나노입자 및 치료제 둘 다를 포함하는 조성물)에 또는 별개의 조성물 (예를 들어, 나노입자는 한 조성물에 함유되고 치료제는 또 다른 조성물에 함유됨)에 함유될 수 있다.



- [0182] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제는 순차적으로 투여된다. 탁산 나노입자 조성물 또는 치료제 중 어느 하나가 먼저 투여될 수 있다. 탁산 나노입자 조성물 및 치료제는 별개의 조성물 중에 함유되며, 이는 동일하거나 상이한 패키지 중에 함유될 수 있다.
- [0183] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여가 병용되며, 즉 탁산 나노입자 조성물의 투여 기간 및 치료제의 투여 기간이 서로 겹친다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 치료제 투여 전에 적어도 1 주기 (예를 들어, 적어도 임의의 2, 3, 또는 4 주기) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료제는 적어도 임의의 1, 2, 3, 또는 4주 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 이내 중 어느 하나) 개시된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일 이내 중 어느 하나) 종결된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 투여는 탁산 나노입자 조성물의 투여 종결 후 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 중 어느 하나) 계속된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 투여는 탁산 나노입자 조성물의 투여 개시 후 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 후 중 어느 하나) 개시된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 거의 동시에 개시되고 종결된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 거의 동시에 개시되고 치료제의 투여는 탁산 나노입자 조성물의 투여 종결 후 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 동안 중 어느 하나) 개시된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 거의 동시에 중단되고 치료제의 투여는 탁산 나노입자 조성물의 투여 개시 후 (예를 들어 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개월 후 중 어느 하나) 개시된다.
- [0184] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및 치료제의 투여는 비-병용 투여이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 투여는 치료제가 투여되기 전 종결된다. 일부 실시양태에서, 치료제의 투여는 탁산 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종결된다. 이들 2개의 비-병용 투여 사이의 시간 간격은 약 2 내지 8주, 예컨대 약 4주의 범위일 수 있다.
- [0185] 약물-함유 나노입자 조성물 및 치료제의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 근거하여, 치료의 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 별도로 투여되는 경우, 약물-함유 나노입자 조성물 및 치료제는 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 또는 3주마다 1회 투여될 수 있으며, 한편 치료제 더 또는 덜 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 치료제의 지속성 연속 방출 제제를 사용할 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치는 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기재된 투여 구성(configurations)의 조합이 또한 사용될 수 있다.
- [0186] 탁산 나노입자 조성물 및 치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서 (동시 및 순차적 투여 둘 다에 대해), 탁산 나노입자 조성물 중 탁산 및 치료제는 예정된 비율로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산과 치료제의 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, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산과 치료제의 중량비는 약 100:1, 50:1, 30:1, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 및 1:1 미만 중 어느 하나이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산과 치료제의 중량비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 30:1, 50:1, 100:1 초과 중 어느 하나이다. 다른 비율이 고려된다.
- [0187] 따라서, 일부 실시양태에서, 치료량 이하의 양의 나노입자 조성물 중 탁산 및/또는 치료제가 투여된다.
- [0188] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 용량은 비세포독성이다. 세포독성은, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 비세포독성 양은, 시험관내 세포의 생사판별 시험(viability assay)에 근거하여 결정될 수 있다. 비세포독성 양은 시험관내 세포의 생사판별 시험에서 약 50% 초과와 세포 사멸을 유발하기에 불충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 시험관내 세포의 생사판별 시험에서 약 40% 이상, 30% 이상, 20% 이상, 10% 이상, 5% 이상, 4% 이상, 3% 이상, 2% 이상, 또는 1% 이상 중 어느 하나의 세포 사멸을 유발하기에 불충분하다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 시험관내 세포의 생존력 검정에서 임의의 측정가능한 세포 사멸을 유발하기에 불충분하다. 비세포독성 양은 또한 약물 독성의 생체내 시험에 근거하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 비세포독성 양은 생체내 세포독성 시험에서 시험 집단의 약 50% 이상을 사멸하기에 불충분한 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 양은 생체내 세포독성 검정에서 시험 집단의 약 40% 이상, 30% 이상, 20% 이상, 10% 이상, 5% 이상, 4% 이상, 3% 이상, 2% 이상, 또는 1% 이상 중 어느 하나로 사멸시키기에 불충분하다. 일부 실

시양태에서, 조성물의 양은 생체내 세포독성 검정에서 시험 집단의 임의의 사멸을 유발하기에 불충분하다. 비세포독성 양은 또한 개체에서 표견(apparent) 전신 독성 (예컨대 체중 감소)을 유도하기에 필요한 탁산의 양에 근거하여 결정할 수 있고, 즉 그것이 임의의 표견 전신 독성을 유도하지 않을 경우 약물의 양은 비세포독성이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 비세포독성 양은 약 15% 미만 (예를 들어 약 10%, 8%, 5%, 또는 그 미만 중 어느 하나를 포함함)의 체중 감소를 유도하는 양이다.

[0189] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산 및 치료제 둘 다의 용량은 각각의 단독 투여시의 상응하는 통상의 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산 및 치료제 둘 다는 치료량 이하, 즉 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 및/또는 치료제의 용량은 실질적으로, 확립된 최대 독성 용량 (MTD) 미만이다. 예를 들어, 탁산 나노입자 조성물 및/또는 치료제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20%, 또는 10% 미만이다.

[0190] 본원에 기재된 투여 구성을 조합하여 사용할 수 있다. 본원에 기재된 조합 요법 방법은 단독, 또는 또 다른 요법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 수술, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 화학면역요법, 간동맥-기반 요법, 냉동요법, 초음파치료, 간 이식, 국소 질제 치료, 고주파 열치료 요법, 광역동 치료(photodynamic therapy) 등과 함께 수행될 수 있다.

[0191] 본원에 기재된 치료제는 개체 (예컨대 인간)에게 다양한 경로, 예컨대 비경구 (정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내 포함), 경구, 흡입, 혈관내, 근육내, 기관내, 피하, 안구내, 경막내, 또는 경피를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 정맥내 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 경구 투여된다.

[0192] 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적인 투여는 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 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 범위 중 어느 것이든지에 포함된다. 일부 실시양태에서, 유효량의 조성물 (예를 들어, 단위 투여 형태) 중 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 mg 범위 내이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 묽은 (약 0.1 mg/ml) 또는 농축된 (약 100 mg/ml) 것인데, 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 포함된다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 농도는 적어도 약 0.5 mg/ml, 1.3 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 또는 50 mg/ml 중 어느 하나이다.

[0193] 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적 유효량에는 적어도 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 30 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 60 mg/m<sup>2</sup>, 75 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 125 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 160 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 180 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 210 mg/m<sup>2</sup>, 220 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 260 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 350 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup>, 500 mg/m<sup>2</sup>, 540 mg/m<sup>2</sup>, 750 mg/m<sup>2</sup>, 1000 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1080 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 다양한 실시양태에서, 조성물에는 약 350 mg/m<sup>2</sup>, 300 mg/m<sup>2</sup>, 250 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, 120 mg/m<sup>2</sup>, 100 mg/m<sup>2</sup>, 90 mg/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup>, 또는 30 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 포함된다. 일부 실시양태에서, 투여 당 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 22 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>, 18 mg/m<sup>2</sup>, 15 mg/m<sup>2</sup>, 14 mg/m<sup>2</sup>, 13 mg/m<sup>2</sup>, 12 mg/m<sup>2</sup>, 11 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup>, 9 mg/m<sup>2</sup>, 8 mg/m<sup>2</sup>, 7 mg/m<sup>2</sup>, 6 mg/m<sup>2</sup>, 5 mg/m<sup>2</sup>, 4 mg/m<sup>2</sup>, 3 mg/m<sup>2</sup>, 2 mg/m<sup>2</sup>, 또는 1 mg/m<sup>2</sup> 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 1 내지 약 5 mg/m<sup>2</sup>, 약 5 내지 약 10 mg/m<sup>2</sup>, 약 10 내지 약 25 mg/m<sup>2</sup>, 약 25 내지 약 50 mg/m<sup>2</sup>, 약 50 내지 약 75 mg/m<sup>2</sup>, 약 75 내지 약 100 mg/m<sup>2</sup>, 약 100 내지 약 125 mg/m<sup>2</sup>, 약 125 내지 약 150 mg/m<sup>2</sup>, 약 150 내지 약 175 mg/m<sup>2</sup>, 약 175 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>, 약 200 내지 약 225 mg/m<sup>2</sup>, 약 225 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>, 약 250 내지 약 300 mg/m<sup>2</sup>, 약 300 내지 약 350



$\text{mg/m}^2$ , 또는 약 350 내지 약 400  $\text{mg/m}^2$  범위 중 어느 것이든지에 포함된다. 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 5 내지 약 300  $\text{mg/m}^2$ , 예컨대 약 100 내지 약 150  $\text{mg/m}^2$ , 약 120  $\text{mg/m}^2$ , 약 130  $\text{mg/m}^2$ , 또는 약 140  $\text{mg/m}^2$ 이다.

[0194] 임의의 상기 측면 중 일부 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량에는 적어도 약 1  $\text{mg/kg}$ , 2.5  $\text{mg/kg}$ , 3.5  $\text{mg/kg}$ , 5  $\text{mg/kg}$ , 6.5  $\text{mg/kg}$ , 7.5  $\text{mg/kg}$ , 10  $\text{mg/kg}$ , 15  $\text{mg/kg}$ , 20  $\text{mg/kg}$ , 25  $\text{mg/kg}$ , 30  $\text{mg/kg}$ , 35  $\text{mg/kg}$ , 40  $\text{mg/kg}$ , 45  $\text{mg/kg}$ , 50  $\text{mg/kg}$ , 55  $\text{mg/kg}$ , 또는 60  $\text{mg/kg}$  중 어느 하나가 포함된다. 다양한 실시양태에서, 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량에는 약 350  $\text{mg/kg}$ , 300  $\text{mg/kg}$ , 250  $\text{mg/kg}$ , 200  $\text{mg/kg}$ , 150  $\text{mg/kg}$ , 100  $\text{mg/kg}$ , 50  $\text{mg/kg}$ , 25  $\text{mg/kg}$ , 20  $\text{mg/kg}$ , 10  $\text{mg/kg}$ , 7.5  $\text{mg/kg}$ , 6.5  $\text{mg/kg}$ , 5  $\text{mg/kg}$ , 3.5  $\text{mg/kg}$ , 2.5  $\text{mg/kg}$ , 또는 1  $\text{mg/kg}$  중 어느 하나 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)이 포함된다.

[0195] 나노입자 조성물의 투여에 대한 예시적인 투여 빈도에는 매일, 이틀마다, 사흘마다, 나흘마다, 닷새마다, 엿새마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3회, 3주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주 중 2회가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조성물은 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1주일에 적어도 약 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x, 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 하나로 투여된다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 6개월, 3개월, 1개월, 20일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일, 또는 1일 중 어느 하나 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월, 또는 12개월 중 어느 하나 초과이다. 일부 실시양태에서, 투여 일정에는 중단이 전혀 없다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이다.

[0196] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회, 및 11회 동안 이틀마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회 동안 이틀마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 열흘의 기간의 걸쳐 투여되고, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 이틀 이하이고, 각각의 투여에서 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 0.25  $\text{mg/m}^2$  내지 약 250  $\text{mg/m}^2$ , 약 0.25  $\text{mg/m}^2$  내지 약 150  $\text{mg/m}^2$ , 약 0.25  $\text{mg/m}^2$  내지 약 75  $\text{mg/m}^2$ , 예컨대 약 0.25  $\text{mg/m}^2$  내지 약 25  $\text{mg/m}^2$ , 또는 약 25  $\text{mg/m}^2$  내지 약 50  $\text{mg/m}^2$ 이다.

[0197] 조성물의 투여는 연장된 기간, 예컨대 약 1개월 내지 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 72, 또는 84개월 중 어느 하나의 기간에 걸쳐 투여된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우 5 내지 400  $\text{mg/m}^2$ , 또는 주간 일정으로 제공되는 경우 5 내지 250  $\text{mg/m}^2$  (예컨대 80 내지 150  $\text{mg/m}^2$ , 예를 들어 100 내지 120  $\text{mg/m}^2$ )의 범위일 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 3주 일정으로 약 60 내지 약 300  $\text{mg/m}^2$  (예를 들어, 약 260  $\text{mg/m}^2$ )이다.

[0199] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 일정에는 100  $\text{mg/m}^2$ , 중단없이 매주; 75  $\text{mg/m}^2$ , 4주 중 3주는 매주; 100  $\text{mg/m}^2$ , 4주 중 3주는 매주; 125  $\text{mg/m}^2$ , 4주 중 3주는 매주; 125  $\text{mg/m}^2$ , 3주 중 2주는 매주; 130  $\text{mg/m}^2$ , 중단없이 매주; 175  $\text{mg/m}^2$ , 2주마다 1회; 260  $\text{mg/m}^2$ , 2주마다 1회; 260  $\text{mg/m}^2$ , 3주마다 1회; 180 내지 300  $\text{mg/m}^2$ , 3주마다; 60 내지 175  $\text{mg/m}^2$ , 중단없이 매주; 20 내지 150  $\text{mg/m}^2$ , 1주에 2회; 및 150 내지 250  $\text{mg/m}^2$ , 1주에 2회가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 근거하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.

[0200] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 중 어느 하나의 치료 주기 동안 치료된다.

[0201] 본원에 기재된 조성물은 약 24시간보다 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 주입하는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분, 또는 10분 중 어느 하나 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 30분의 주입 기간에

걸쳐 투여된다.

[0202] 나노입자 조성물 중 탁산 (일부 실시양태에서 파클리탁셀)의 다른 예시적인 용량에는 약  $50 \text{ mg/m}^2$ ,  $60 \text{ mg/m}^2$ ,  $75 \text{ mg/m}^2$ ,  $80 \text{ mg/m}^2$ ,  $90 \text{ mg/m}^2$ ,  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $120 \text{ mg/m}^2$ ,  $160 \text{ mg/m}^2$ ,  $175 \text{ mg/m}^2$ ,  $200 \text{ mg/m}^2$ ,  $210 \text{ mg/m}^2$ ,  $220 \text{ mg/m}^2$ ,  $260 \text{ mg/m}^2$ , 및  $300 \text{ mg/m}^2$  중 어느 하나가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀)의 투여량은 3주 일정으로 제공되는 경우 약 100 내지  $400 \text{ mg/m}^2$ , 또는 주간 일정으로 제공되는 경우 약 50 내지  $250 \text{ mg/m}^2$ 의 범위일 수 있다.

[0203] 치료제의 투여 빈도는 탁산 나노입자 조성물의 것과 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 치료제는 1일 3회, 1일 2회, 매일, 1주 6회, 1주 5회, 1주 4회, 1주 3회, 1주 2회, 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료제는 매일 2회 또는 매일 3회 투여된다. 치료제의 예시적인 양은 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 범위 중 어느 것이든지에 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 치료제는 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/kg 포함함)의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, STMN1 억제제는 약 1 내지 100 mg/kg (예를 들어 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, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg 포함함)으로 5회 동안 이틀마다 투여된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $45 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 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/kg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 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/kg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $80 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $300 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 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/kg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $150 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 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/kg을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약  $100 \text{ mg/m}^2$ 이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $170 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $200 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 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/kg을 포함함)이다.

포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약  $200 \text{ mg/m}^2$  내지 약  $350 \text{ mg/m}^2$ 이고 치료제의 유효량은 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$  (예를 들어 약  $1 \text{ mg/kg}$  내지 약  $20 \text{ mg/kg}$ , 약  $20 \text{ mg/kg}$  내지 약  $40 \text{ mg/kg}$ , 약  $40 \text{ mg/kg}$  내지 약  $60 \text{ mg/kg}$ , 약  $60 \text{ mg/kg}$  내지 약  $80 \text{ mg/kg}$ , 약  $80 \text{ mg/kg}$  내지 약  $100 \text{ mg/kg}$ , 약  $100 \text{ mg/kg}$  내지 약  $120 \text{ mg/kg}$ , 약  $120 \text{ mg/kg}$  내지 약  $140 \text{ mg/kg}$ , 약  $140 \text{ mg/kg}$  내지 약  $200 \text{ mg/kg}$ 을 포함함)이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약  $260 \text{ mg/m}^2$ 이다. 임의의 상기 방법 중 일부 실시양태에서, 치료제의 유효량은 약 20 내지  $30 \text{ mg/kg}$ , 약 30 내지  $40 \text{ mg/kg}$ , 약 40 내지  $50 \text{ mg/kg}$ , 약 50 내지  $60 \text{ mg/kg}$ , 약 60 내지  $70 \text{ mg/kg}$ , 약 70 내지  $80 \text{ mg/kg}$ , 약 80 내지  $100 \text{ mg/kg}$ , 또는 약 100 내지  $120 \text{ mg/kg}$ 이다.

[0205] 일부 실시양태에서, 치료제의 적절 용량은 치료제가 단독으로 또는 치료제와 조합되어 투여되는 임상 요법에서 대략 이미 사용된 것이다.

## [0206] 키트, 제조품, 및 마케팅법

[0207] 본 출원은 또한 본원에 기재된 방법에 유용한 키트 및 제조품에 관한 것이다.

[0208] 일부 실시양태에서, 1) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 2) 치료제의 전달을 용이하게 하는 방법을 위해 상기 조성물을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 1) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 2) 치료제의 전달을 위한 바람직한 조직 미세환경을 창출하는 방법을 위해 상기 조성물을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 키트는 치료제를 추가로 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 1) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 2) 치료제, 및 c) 약물 흡수 능력에 근거하여 환자를 선택하기 위한 설명서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 1) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 2) 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하기 위한 작용제를 포함하는 키트가 제공된다. 일부 실시양태에서, 키트는 약물 흡수 능력에 근거하여 환자를 선택하기 위한 설명서를 추가로 포함한다.

[0211] 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 치료제, 및 c) 조성물 및 치료제가 치료제의 향상된 전달의 더 높은 가능성의 지표가 되는 하나 이상의 특성 (예컨대 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성)을 갖는 암을 갖는 개체 치료용으로 권고된다는 것을 표시하는 (즉, 명시하는) 라벨을 함께 포장하여 포함하는 제조품이 제공된다.

[0212] 일부 실시양태에서, a) 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 개체 하위집단에 사용하기 위한 치료제를 포함하는 조합 요법을 마케팅하는 방법이 제공되며, 당해 방법은 치료제의 향상된 전달의 더 높은 가능성의 지표가 되는 하나 이상의 특성 (예컨대 종양 조직 중 증가된 알부민 흡수, 종양 조직 중 카베올린-1의 증가된 수준, 종양 조직 중 gp60의 증가된 수준, 종양 조직 중 SPARC의 증가된 수준으로 이루어진 군으로부터 선택된 특성)을 갖는 암을 갖는 개체 하위집단 치료용 조합 요법의 사용에 대하여 표적 청중에게 알리는 것을 포함한다.

## [0213] 예시적 실시양태

[0214] 본 출원은 일부 실시양태에서, 유효량의 치료제와 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 표적 조직으로의 치료제의 흡수가 탁산 나노입자 조성물과 공동 투여되지 않은 치료제의 흡수와 비교하여 향상되는 것인, 개체에서 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 종양 (예컨대 고형 종양)이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 치료제를 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물과 함께 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 표적 조직으로의 치료제의 흡수를 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 종양 (예컨대 고형 종양)이다.

[0216] 일부 실시양태에서, 알부민 및 탁산을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 표적 조직의 미세 환경을 변경하여 치료제의 접근을 촉진하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 표적 조직은 종양 (예컨대 고형 종양)이다. 일부 실시양태에서, 종양 간질은 나노입자 조성물이 투여되지 않은 개체와 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 종양 혈관형성은 나노입자 조성물이 투여되지 않은 개체와 비교하

여 증가된다. 일부 실시양태에서, 종양 중 세포/혈관 근접성은 종양 나노입자 조성물이 투여되지 않은 개체와 비교하여 증가된다.

- [0217] 본 섹션에 상기 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 유효량의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0218] 본 섹션에 상기 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 개체의 표적 조직은 하기 특성, 즉 1) 증가된 알부민 흡수; 2) 증가된 카베올린-1 발현; 3) 증가된 gp60 발현; 및 4) 증가된 SPARC 발현 중 어느 하나 이상을 갖는다.
- [0219] 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0220] 일부 실시양태에서, (a) 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것, 및 (b) (1) 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (2) 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 개체가 표적 조직에서 약물 흡수 능력을 갖는 경우 개체를 치료에 적합한 것으로서 식별하는, (a) 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 질환 치료에 적합한 개체를 식별하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0222] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 질환 치료에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 탄산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0223] 약물 흡수 능력과 관련된 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 (a) 높은 수준의 알부민 흡수; (b) 높은 수준의 카베올린-1 발현; (c) 높은 수준의 gp-60 발현; 및 (d) 높은 수준의 SPARC 발현으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성에 근거하여 결정된다.
- [0224] 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 탄산은 파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 탄산은 도세탁셀이다.
- [0225] 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 탄산 나노입자 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.
- [0226] 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 탄산 나노입자 조성물 중 나노입자는 알부민으로 코팅된 탄산을 포함한다.
- [0227] 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 치료제는 항대사물, 백금-기재 작용제, 및 프 레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0228] 질환과 관련된 본 섹션에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 질환은 췌장암, 폐암, 또는 흑 색종이다. 일부 실시양태에서, 질환은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 질환은 편평 NSCLC이다.
- [0229] 일부 실시양태에서, a) 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 고도로 섬유화되고/되거나 치밀 간질을 갖는 암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 폐암, 흑색종, 또는 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종, 중 피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결합직장 암종 및 위장관의 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 방법은 또 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양 태에서, 개체는 단독 투여시 탄산과 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 치료에 반응하지 않고 /않거나 개체는 단독 투여시 치료제의 치료에 반응하지 않는다. 일부 실시양태에서, 방법은 탄산 나노입자 조 성물을 투여하기 전에 개체에서 a) 조직 간질의 양, b) 조직 혈관형성, c) 세포/혈관 근접성, b) 종양 매트릭스 의 밀도, 및 d) 간질 세포 마커의 발현 중 하나 이상을 평가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개체의



표적 조직은 하기 특성 1) 높은 수준의 알부민 흡수; 2) 높은 수준의 카베올린-1 발현; 3) 높은 수준의 gp60 발현; 및 4) 높은 수준의 SPARC 발현 중 어느 하나 이상을 갖는다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀이다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 타산 나노입자 조성물은 알부민으로 코팅된 타산을 포함한다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 치료제는 항대사물, 백금-기재 작용제, 및 프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0230] 일부 실시양태에서, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물, 및 (b) 유효량의 치료제를 개체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력이 치료받을 개체를 선택하는 근거로서 사용되는 것인, 개체에서 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 타산 나노입자 조성물의 투여 전에 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약물 흡수 능력은 (a) 높은 수준의 알부민 흡수; (b) 높은 수준의 카베올린-1 발현; (c) 높은 수준의 gp-60 발현; 및 (d) 높은 수준의 SPARC 발현으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성에 근거하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 췌장암, 폐암, 흑색종, 또는 전립선암이다. 일부 실시양태에서, 암은 편평 세포 암종, 중피종, 결합조직형성 섬유종, 결합조직형성 원형 세포 종양, 결합조직 암종 및 위장관의 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 하나에 따른 일부 실시양태에서, 타산은 파클리탁셀 또는 도세탁셀이다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 타산 나노입자 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 타산 나노입자 조성물은 알부민으로 코팅된 타산을 포함한다. 본 단락에 기재된 방법 중 어느 것이든지에 따른 일부 실시양태에서, 치료제는 항대사물, 백금-기재 작용제, 및 프레드니손으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 개체에서 표적 조직의 약물 흡수 능력을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 약물 흡수 능력은 개체가 치료에 반응한다는 것의 지표가 되는 것인, (a) 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 (b) 유효량의 치료제의 투여를 포함하는 질환 치료에 대한 개체의 반응성을 평가하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 알부민 및 타산을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물 및 치료제를 개체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0232] 일부 실시양태에서, a) 도세탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 유효량의 조성물; 및 b) 유효량의 스테로이드 (예컨대 프레드니손)를 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0233] 당업자는 몇몇 실시양태가 본 발명의 범위 및 취지 내에서 가능하다는 것을 인식할 것이다. 이제 본 발명을 하기 비제한적 실시예를 참조로 더 상세히 기재할 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시적으로 설명하지만, 물론 그 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 이해되지 않아야 한다.

[0234] 실시예

# [0235] 실시예 1. 췌장암 치료에 대한 임상 연구

[0236] 본 질환 특이적 1/2상 연구는 겐시타빈 + Nab-파클리탁셀 (Nab-P)의 안전성 및 효능 및 성과(outcome)와 종양 SPARC 및 혈청 CA19-9 수준과의 상관관계를 평가하도록 설계되었다.

[0237] 환자 적격성: 조직학적으로 췌장의 전이성 선암종으로 확인된 18세 이상 환자를 모집하였다. 이들 환자는 도세포 신생물(islet cell neoplasm), 국소 침습성 질환을 전혀 갖고 있지 않거나, 전이성 질환에 대한 사전 화학요법을 받지 않았다.

[0238] 연구 설계 및 치료: 연구는 개방 표지(open-label) 1/2상 연구이었다. 100, 125 또는 150 mg/m<sup>2</sup> Nab-파클리탁셀 + 겐시타빈 (1000 mg/m<sup>2</sup>)을 3주 동안 매주 (1, 8, 15일째) 투여한 후 1주의 휴지기를 가졌다.

[0239] 안전성 평가항목(endpoint): 1차 안전성 평가항목은 최대 허용 용량 (MTD) 및 용량 제한 독성 (DLT)이다. 2차 평가항목은 치료 관련 유해 사례 (adverse event: AE) 및 심각한 AE의 발생이다.

[0240] 효능 평가항목: 효능 평가항목은 반응률 (RR; 완전 또는 부분 반응 [CR, PR]), ≥16주에서 안정된 질환 상태 (stable disease: SD), 질환의 진행 (PD), 무진행 생존 (PFS), 및 전체 생존 (OS)으로 확인된다.

[0241] 평가: 조사원 반응은 RECIST 기준을 사용하여 CT에 의해 결정하였다. 독립적 방사선학적 관찰로 RECIST에 의해

CT 및 EORTC 기준을 사용하여 PET를 평가하였다.

- [0242] 바이오마커 평가: SPARC의 상이한 에피토프를 종양 세포 및 간질 섬유모세포 둘 다에서의 2개의 항체 (M 및 P)로 조사하였다. 혈청 CA19-9 수준은 주기마다 모니터링하였다.
- [0243] 통계학적 분석: Cox 비례 위험 모델을 PFS 및 OS용으로 사용하였다. CA19-9 수준과 RR과의 상관관계는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)으로 검사하였고; CA19-9 수준과 PFS / OS 간의 최대 % 변화는 로그-순위 검정법으로 분석하였다. PFS와 같은 성과에 대한 SPARC 관련성을 로그 순위 검정법으로 평가하였다.
- [0244] 결과: 67명의 환자가 치료를 받았다. 모든 환자에 대해 CT 스캔을 사용한 RECIST 기준에 의한 확인된 전체 반응률 (ORR)은 31/67 (46%)이었고 여기서 3/67 (4%)은 완전 반응을 달성하였다. 100 mg/m<sup>2</sup> 코호트(cohort)에 대한 ORR은 8/20 (40%)이었고 125 mg/m<sup>2</sup> 코호트에 대한 ORR은 22/44 (50%)이었다. 모든 환자에 대한 질환 제어율(disease control rate) (DCR, 이는 ORR + 16주 이상 동안의 안정된 질환 상태를 포함함)은 43/67 (64%)이었다. 100 mg/m<sup>2</sup> 코호트에 대한 DCR은 12/20 (60%)이었고 125 mg/m<sup>2</sup> 코호트에 대한 DCR은 30/44 (68%)이었다. 45명 환자의 PET 스캔에 의한 평가 결과 6/45 (13%)에서 완전 반응, 20/45 (44%)에서 부분 반응 및 27/45 (60%)의 DCR이 획득되었다.
- [0245] 67명 환자에서 무진행 생존 (PFS)의 중앙치는 7.1개월이었다. 100 mg/m<sup>2</sup> 코호트 (20명 환자)에서 PFS는 5.5개월이었고 125 mg/m<sup>2</sup> 코호트 (44명 환자)에서 PFS는 8개월이었다.
- [0246] 67명 환자의 전체 생존 (OS)의 중앙치는 10.3개월이었다. 100 mg/m<sup>2</sup> 코호트 (20명 환자)에서 OS는 9.3개월이었고 125 mg/m<sup>2</sup> 코호트 (44명 환자)에서 OS는 12.2개월이었다.
- [0247] 환자의 >20%에서 발생한 대부분의 표준 3 및 4 등급의 유해 사례는 호중구감소증이었다. 9명 (18%)의 환자 및 4명 (8%)의 환자는 각각, 3/4 등급 사례를 가졌다. 신경병증이 또한 관찰되었다.
- [0248] Nab-파클리탁셀 + 겐시타빈은 진행 췌장암 환자에서 일반적으로 양호한 용인성을 나타내었다. 본 질환 특이적 1/2 상 시험에 대한 MTD는 3주 동안 매주 125 mg/m<sup>2</sup> nab-파클리탁셀 + 1000 mg/m<sup>2</sup> 겐시타빈이었고, 그 후 1주의 휴지기를 가졌다.
- [0249] 결과는 Nab-파클리탁셀과 겐시타빈의 조합이 췌장암에 매우 즉효성(active)임을 시사하였다. 혈청 CA19-9 수준의 ≥50% 급속한 감소가 대다수 환자에서 관찰되었고, 대부분 제1 주기 동안 일어났으며, RR, PFS, 및 OS와 강한 상관관계가 있었다. 바이오마커로서 SPARC의 분석은 전체 생존과 관련하여 고위험 및 저위험 환자를 결정하는데 SPARC를 사용할 수 있음을 시사하였다. 종합해서, 이들 결과는 Nab-파클리탁셀 + 겐시타빈이 진행 췌장암을 갖는 환자 치료를 위해 매우 유망한 조합임을 나타낸다.
- [0250] **실시예 2. 겐시타빈 및 아브락산<sup>®</sup>의 작용 기전에 대한 연구**
- [0251] 11개의 환자-유래 로우 패시지(low passage) 췌장 종양 이종이식편을 누드 마우스에 이식하였다 (피하). ~200 mm<sup>3</sup>의 종양 크기를 갖는 마우스를 무작위로 4개의 처리군으로 나누고 (7 내지 10개 종양/군), 1) 비히클; 2) 아브락산<sup>®</sup> (ABI) 30 mg/kg (연속 5일 동안 매일 1회 정맥내); 3) 겐시타빈 (GEM) 100 mg/kg (4주 동안 1주에 2회 복강내) 및 4) GEM + ABI (상기 언급된 용량 및 빈도로 4주 동안)로 처리하였다. 종양 크기는 디지털 캘리퍼를 사용하여 1주 당 2회 측정하였다. 각각의 종양 이종이식편의 초기 크기의 50% 초과로 퇴행된 다수의 종양이 주목되었다. 대조군 및 처리된 이종이식편의 간질 결합조직형성의 정도 및 내피 세포 함량을 마손 삼색 염색 (Masson's Trichrome staining), IHC 및 qRT-PCR에 의해 결정하였다.
- [0252] **생체내 효능:** GEM + ABI의 조합 결과 각각의 단일 작용제와 비교하여 향상된 항종양 활성이 획득되었다. 11개 중 7개의 경우 조합 요법으로 종양 크기가 >50% 퇴행되었으며, 한편 11개 중 단지 2개의 경우만 GEM 처리로 퇴행되었다. GEM + ABI의 조합은 췌장암 이종이식편에서 현저한 종양 퇴행 반응을 생성시켰다. 11개 경우의 전체 종양 퇴행의 집계 분석은 조합 요법 사용에 의한 탁월한 종양 퇴행 반응을 입증하였다. GEM 단독과 비교하여 조합 요법으로 처리된 마우스에서 종양 퇴행율이 3.5배 증가하였다.
- [0253] GEM 및 ABI를 사용한 조합 요법은 종양에서 GEM의 흡수를 촉진하였다. Panc265 이종이식편 보유 마우스를 1) ABI 30 mg/kg (연속 5일 동안 1일 1회 정맥내), 2) GEM 100 mg/kg (1일 및 5일째), 또는 3) GEM + ABI의 조합 (상기 용량 및 빈도로)으로 처리하였다. 동물을 GEM 용량 1시간 후 희생시키고 종양을 수거하였다. 추출된 종양 샘플 중 GEM 및 파클리탁셀 농도를 HPLC에 의해 측정하였다. GEM + ABI로 처리된 마우스에서 겐시타빈의 종양내 농도는 GEM 단독 투여된 것에 비해 3.7배까지 증가하였다. ABI 단독 투여된 것에 비해 GEM + ABI에서 파

클리탁셀 농도의 약간의 증가가 있었다.

[0254] 조합 요법은 간질을 감소시키고 종양 혈관형성 및 세포-혈관 근접성을 증가시켰고: 종양 혈관 형성능력 (vascular capacity)이 조합 요법에 의해 향상되었다. Panc265 중 CD31 IHC는 모든 아암(arm)에서 종양 환경 내에 좁은 내경의 혈관을 나타내었으나, GEM+ABI의 조합이 투여된 종양은 제외되며, 여기서는 두드러지게 확장된 다수의 혈관이 쉽게 관찰되었다.

[0255] m네스틴(mNestin) 전사물용 qRT-PCR은, 대조군 이중익편과 비교하여 조합 요법 아암에서 m네스틴 수준의 거의 3배의 상대적 증가를 나타내었으며, 한편 단일-작용제 아암 둘 모두는 낮은 상대적 m네스틴 발현을 나타내었다.

[0256] IHC에 의해 결정된 바와 같이, 조합 요법은 체장 종양의 결합조직형성 간질을 고갈시켰다. 메이슨의 트리콤 (Mason's Trichome) 및 콜라겐 유형 1(Coll1)에 의한 Panc265 및 Panc163에서의 종양 간질의 발현은 ABI 및 GEM + ABI가, 밀집된 선(ductal) 종양 세포에 의해 입증되는 바와 같이 결합조직형성 간질을 고갈시켰음을 나타내었다.

[0257] 결론적으로, 겐시타빈 + nab<sup>®</sup>-파클리탁셀의 조합은 체장암에서의 현저한 종양 퇴행 반응을 생성시켰고, 체장암 간질을 효과적으로 제거하였고, 종양 혈관 밀도를 향상시켰고 겐시타빈의 종양 전달을 촉진하였다.

### [0258] 실시예 3. 폐암의 치료

[0259] 본 실시예는 모든 조직학적 유형의 진행 비소세포 폐암 (NSCLC)에서 카르보플라틴과 조합된 아브락산<sup>®</sup> (Nab-파클리탁셀 또는 nab-P) 대 탁솔<sup>®</sup> (P) (nab-PC 대 PC)의 효능을 연구한 임상 3 시험으로부터의 결과를 제공한다.

[0260] 방법: 1차 IIIB기 또는 IV기 NSCLC 환자 (ECOG 0/1)를 무작위로 C AUC6 q3w 및 사전투약 없이 매주 nab-P 100 mg/m<sup>2</sup> (n = 521) 또는 사전투약과 함께 3주마다 1회 P 200 mg/m<sup>2</sup> (n = 531)로 나누었다. 1차 평가항목: 독립적 방사선학적 관찰 (IRR)에 의한 ORR.

[0261] 결과: 기준선과 조직학적 특성에 대해 잘 균형을 맞추었다. 파클리탁셀의 용량 강도는 nab-PC에서 PC에 비해 더 높았다 (82 대 65 mg/m<sup>2</sup>/wk). nab-PC가 PC보다 IRR (33% 대 25%, P=0.005)에 의하면, 31% 향상 (1.313 반응률 (RR), 95% CI: 1.082, 1.593), 및 조사원 관찰 (37% 대 30%, P=0.008)에 의하면, 26% 향상 (1.259 RR, CI: 1.060, 1.496)되어 둘 다 우수하였다. 조직학적 분석은 nab-PC에서 PC에 비해 유의하게 향상된 ORR을 나타내었는데, 편평 세포 암종 (SQC) 환자 (41% 대 24%, P<0.001, IRR)에서, 67% 향상 (1.669 RR, CI: 1.262, 2.208)이 있었다. nab-PC는 비-SQC 환자에서 PC만큼 유효하였다 (ORR 26% 대 25%). nab-PC는 양호한 용인성을 나타내었고, PC에 비해, 더 높은 용량의 파클리탁셀이 전달되었음에도 불구하고 (1338 대 1100 mg/m<sup>2</sup>) 안전성 프로파일이 유의하게 향상되었다.

[0262]

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

[0263] 결론: nab-PC는 진행 NSCLC에 대한 1차 치료에서와 같이 PC에 비해 ORR 및 안전성 프로파일을 유의하게 향상시켰다. nab-PC는 SQC 서브세트(subset)에서 특히 즉효성이었고, 이는 부분적으로 편평 암종 세포에서 비정상적인 CAV1 과다발현 (문헌 [Yoo 2003]) 및 gp60-CAV1 경로를 통한 nab-P의 높은 종양내 축적으로 인한 것일 수 있다.

### [0264] 실시예 4. 전립선암의 치료

[0265] PSA (전립선 특이 항원) 반응물을 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자 조성물, 즉, nab-도세탁셀 (75 mg/m<sup>2</sup> q3wk의 용량) 또는 nab-도세탁셀과 프레드니손의 조합으로 치료된 42명 환자에서 측정하였다. nab-도세탁셀 단독으로 치료된 13명 환자에서, 확인된 PSA 반응은 3/13 (23%)으로 일어났다. nab-도세탁셀 + 프레드니손으로 치료된 29명 환자에서, 확인된 PSA 반응은 13/29 (45%)으로 일어났고, 이는 nab-도세탁셀 단독 사용에서

보여진 것의 거의 2배이었다. 따라서 도세탁셀의 nab 기반 전달은 전립선암 종양에 대한 프레드니손의 효과가 향상되도록 한다.

[0266] **실시예 4a. 호르몬-불응성 전립선암을 갖는 환자에서 Nab-도세탁셀의 I/II 상 시험**

[0267] 본 임상 연구는 3주마다 제공된 Nab-도세탁셀의 최대 허용 용량 (MTD) 및 용량 제한 독성 (DLT)을 결정하였고; Nab-도세탁셀의 독성을 특성화하였고; 3주마다의 일정으로 제공될 경우 Nab-도세탁셀에 대한 약동학적 파라미터를 결정하였다. 본 연구는 또한 본 환자 집단에서 Nab-도세탁셀의 효능을 평가하였다.

[0268] **치료 설계**

[0269] 본 I상 연구는 3주마다 투여된 Nab-도세탁셀의 MTD 및 DLT를 결정하였다. Nab-도세탁셀의 개시 용량은 비임상 데이터 및 용매-기재 도세탁셀을 사용한 경험에 근거하여 선택하였다.

[0270] 투여의 단계적 증대 일정 (3주마다의 주기의 1일째 투여된 Nab-도세탁셀): 포함된 투여량은 30, 45, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 및 200 mg/m<sup>2</sup>이었다.

[0271] 3명의 환자를 용량 수준 1에서 개시하여 각각의 용량 수준에서 등록시켰다. DLT가 전혀 관찰되지 않은 경우, 3명의 환자를 그 다음 용량 수준에서 등록시켰다. 1개의 DLT가 관찰된 경우, 용량 수준을 6명의 환자로 확대하였다. 소정의 용량 수준에서 2개의 DLT가 관찰된 경우, MTD가 초과되었다. 그 용량 수준 미만을 총 6명의 환자로 확대하였고, 6명의 환자 중 < 1명이 당해 용량 수준에서 DLT를 경험하는 경우, 이는 MTD로 정의되었다. 소정의 용량 수준에서의 모든 환자가 1주기를 완료한 후에 환자가 그 다음 용량 수준으로 등록되었다. 본 연구의 II상 부분에서, 추가의 35명 환자까지를, 그 용량 수준에서 최대 41명 환자 (연구의 I상 부분으로부터의 6명 환자 포함함)에 대해, MTD로 등록시켰다. 본 연구에서 치료된 환자의 최대 총 수는 77명의 환자이었다.

[0272] II상 MTD는 75 mg/m<sup>2</sup>에서 확립되었다.

[0273] 환자는, 이들이 진행성 질환 또는 비허용 독성을 경험하거나, 등록동의를 철회하거나, 또는 그의 주치의가 치료를 계속하는 것이 그들에게 최선의 이익이 더 이상 아니라고 느낄 때까지 계속 치료되었다. 각각의 코호트는 용량의 단계적 증대 이전에 1주기의 치료를 받았다.

[0274] DLT는 본 연구에서 미국 국립 암 학회의 유해 사례 표준 용어 기준 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: NCI CTCAE) (오심 및 구토 제외)을 사용하여 임의의 3 또는 4 등급 치료 관련 비혈액학적 독성; 치료에도 불구하고 일어나는 3 또는 4 등급 오심 또는 구토; 임의의 지속 기간의 4 등급 혈소판감소증 또는 빈혈 및 > 7일 지속되는 4 등급의 단순(uncomplicated) 호중구감소증 (즉 열 또는 감염을 동반하지 않음)으로서 정의되었다. 지속 기간과 상관없이 열 또는 감염이 수반되는 호중구감소증, 또는 3주 넘게 치료 지연을 필요로 하는 임의의 3 등급 혈액학적 독성은 DLT로서 여겨졌다. DLT는 용량의 단계적 증대 및 MTD 결정을 목적으로 1주기에서 결정하였다.

[0275] 본 연구는 하기 국면으로 구성되었다 (시간 및 사건 스케줄 참조):

[0276] · 기준선 평가 (영상화 스캔을 연구 약물 투여의 개시 28일 내에 수행하였다).

[0277] · 치료: 치료는 질환의 진행 (PSA 평가, 종양 반응, 및 방사성핵종 골 스캔에 근거함) 및 비허용 독성의 부재함에 계속되었다.

[0278] · PSA 평가: 환자는 각 주기의 1일째 PSA 평가를 받았다. 카베올린-1 수준은 각 주기의 1일째 측정되었다.

[0279] · 종양 반응 평가: 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정된 질환 상태(SD), 또는 진행성 질환 (PD)에 대해 12주마다 또는 PSA 진행 또는 새로운 증상의 발생시에, 질환의 진행 때까지, 환자를 평가하였다. 종양 반응은 RECIST 기준을 사용하여 평가하였다.

[0280] · 약동학적 샘플링 - I상의 1주기에만. 결정된 파라미터에는 분포 용적, 종말상 반감기, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, AUC<sub>inf</sub>, 및 혈장 클리어런스(plasma clearance)가 포함되었다.

[0281] · 연구 종료(End-of-Study) (EOS) 평가: 환자를 연구로부터 철수시켰을 때, AE를 평가하는 실험실 및 임상 평가를 수행하였다. 항종양 반응에 대한 방사선 검사를, 사전 28일 내에 행하지 않았을 경우 반복하였다.

[0282] · 유해 사례 수집 및 추적 관찰(Follow-up) - 연구 약물의 최초 투여와 연구 약물의 최종 투여 후 30일까지의



사이에, 어느 것이든 더 늦은 때, 발현이 일어난 임의의 AE를 수집하였다.

[0283] · 질환 진행의 추적 관찰: EOS 평가에 의한 진행성 질환을 가진 적이 없었던 환자에 대해서는 PSA 평가를 3주마다 행하고 종양 반응 평가는 12주마다 진행성 질환 (PSA 평가 또는 종양 반응에 근거함)이 확인될 때까지 수행하였다.

[0284] 표 1은 개요를 제공한다.

표 1

시간 및 사건 일정

평가	기준선	각각의 주기			12주마다	EOS <sup>A</sup>	AE 해결 <sup>B</sup>	PFS 추적관찰
		1일	8일	15일				
고지에 입각한 동의	X	-	-	-	-	-	-	-
병력	X <sup>N</sup>	-	-	-	-	-	-	-
흉부/골반/복부의 CT 또는 MRI 스캔 <sup>C</sup> 및 종양 영상화를 위해 필요한 임의의 다른 연구	X	-	-	-	X <sup>C</sup>	X <sup>D</sup>	-	X
흉부 X-선	X	-	-	-	X	-	-	-
골 스캔	X	-	-	-	X	X <sup>D</sup>	-	-
머리의 CT 스캔 또는 MRI (임상적으로 명시된 경우) <sup>E</sup>	X	-	-	-	-	-	-	-
PSA 및 카베올린-1	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	-	-	-	X	-	X <sup>G</sup>
BSA 계산 및 신장 <sup>H</sup>	X <sup>N</sup>	-	-	-	-	-	-	-
체중/주브로드 활동도 (Zubrod Performance Status)	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	-	-	-	X	X	-
신체 검사	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	-	-	-	X	X	-
병용 의약 평가	X <sup>N</sup>	X	-	-	-	X	X	-
병용 질차 평가	-	X	-	-	-	X	X	-
말초 신경병증	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	-	-	-	X	X	-
평가 (의사 및 환자)								
활력 징후 (Vital Signs ) (체온, 맥박수, 호흡수 및 혈압)	X <sup>N</sup>	X <sup>I</sup>			-	X	X	-
유해 사례 평가 <sup>J</sup>	-	X	-	-	-	X	X	-
CBC, 분화, 혈소판 계수 <sup>K</sup>	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	X	X	-	X	X	-
임상 화학 패널	X <sup>N</sup>	X <sup>F</sup>	-	-	-	X	X	-
연구 약물 투여 <sup>L</sup>	-	X	-	-	-	-	-	-

[0285]

[0286] A EOS = 연구 종료. 환자에 대한 연구가 중지된 경우 명시된 시험을 행하였다. 종양 반응에 대한 연구들, 사전 28일 내에 행하지 않았을 경우에만 반복하였다.

[0288] \*B 환자가 연구 약물을 중단한 지 30일 후까지 AE 및 SAE에 대한 추적 관찰을 계속하였다. 이 기간 동안 개시된 임의의 AE/SAE를 안정될 때까지 그리고 더 이상의 개선이 없을 때까지 또는 이들이 해소될 때까지 추적하였다. EOS 시찰(visit)에서 진행중인 AE 또는 SAE가 전혀 없는 경우, 추적 관찰은, 치료의 최종 투여로부터 30일까지 환자에게 매주 전화로 할 수 있다.

[0289] C 복부, 및 골반의 CT 또는 MRI 스캔을 기준선 및 12주마다 또는 PSA 진행 또는 새로운 증상의 발생시에, 질환의 진행 때까지, 수행하였다. 종양을 추적하기 위해 기준선에서 어떤 방법이 선택되는 이를 연구 기간에 걸쳐 일관되게 유지시켰다.

[0290] D 재현 연구를 또한, 달리 진행의 명확한 임상적 증거가 없는 한, 선행 28일에 행하지 않았을 경우 EOS 시찰시 행하였다.

[0291] E 뇌 전이의 징후학이 존재하는 경우 (임상적으로 명시된 경우에만) 머리의 CT 스캔을 수행할 수 있었다.

- [0292] F 기준선 실험, 신체 검사, 체중, 주브로드, 및 말초 신경병증 평가 (의사 및 환자), PSA 및 카베올린-1을 치료 전 72시간 내에 완료한 경우, 이들 평가는 1주기, 1일째에서 반복될 필요가 없었다.
- [0293] G PSA 평가를 질환의 진행 때까지 3주마다 수집하였다.
- [0294] H BSA는 기준선에서 계산하였고 체중이 10% 초과까지 변할 경우에만 다시 계산하였다.
- [0295] I Nab-도세탁셀 주입 전 및 후.
- [0296] J 각각의 주기의 최초 투여 이전에 완료됨
- [0297] K 연구 약물은, ANC가  $\geq 1.5 \times 10^9/1$ 로 복귀되거나, 혈소판이  $\geq 100 \times 10^9/1$ 로 복귀되거나, 임의의 다른 독성이 1 등급으로 해소될 때까지, 주기의 개시시에 투여되어서는 안 된다.
- [0298] L 각각의 주기의 1일째 Nab-도세탁셀, + 매일 2회 (아침과 저녁) 경구로 프레드니손 5 mg.
- [0299] M 2주기 전에만.
- [0300] N 연구 약물의 최초 투여 이전 10일 이내에 필요함
- [0301] **포함/제외 기준**
- [0302] 다음 기준의 모두를 충족시키는 경우에 한해서 환자는 본 연구에 포함될 자격이 있었다: 1) 환자는 호르몬 요법에 임상적으로 불응성인 전립선의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 선암종을 갖고 있었어야 함, 2) 주브로드 활동도 0 내지 1, 3) 등록시에, 환자는 진행성 전이성 질환의 증거, 즉 다음 중 어느 하나를 갖고 있었어야 함: a) 임의의 수준의 혈청 PSA를 갖는 측정가능한 질환 또는 b) PSA가  $\geq 5$  ng/ml인 측정가능하지 않은 질환 (단지 PSA가  $\geq 5$  ng/ml이고 전이성 전립선암의 다른 방사선학적 증거가 전혀 없는 환자는 자격이 없었다), 4) 환자는 가장 최근의 요법의 변화 이래로 진행성 질환의 증거를 나타냈어야만 함, 5) 치료 개시 전 2주 내에 결정된 혈청 테스토스테론  $\leq 50$  ng/ml, 6) 유지된 거세 상태 (외과적 고환절제술을 받지 않은 환자는 의료 요법 [예를 들어 고티도트로핀 방출 호르몬 유사체 (GnRH 유사체)]을 계속하여 거세 수준의 혈청 테스토스테론을 유지하도록 함. 1차 호르몬 요법의 일부로서 항안드로겐을 투여받고 있었던 환자는 등록 전에 항안드로겐으로부터 질환의 진행을 나타내었음 (카소텍스(Casodex)에 대해서 6주 철회; 플루타미드에 대해서는 4주)), 7) 환자가 약물의 용량에 안정한 경우 메게스트롤 아세테이트 (메게이스(Megace)<sup>®</sup>) 치료를 계속할 수 있었음. 환자가 메게이스를 중단한 경우, 이들은 당해 약물로부터 질환의 진행을 나타내었음, 8) 연령  $\geq 18$ 세, 9) 큰 수술 후 4주 경과, 10) 전이성 질환에 대한 사전 요법에 대한 하기 제한이 적용됨: a) 전이성 질환에 대한 사전 화학요법 부재, b) 단지 1종의 고식적 방사선치료의 사전 과정, c) 비화학요법제 (예를 들어, 키나제 억제제, 면역요법제 등)를 사용한 1종 이하의 사전 치료가 전이성 질환용 치료로서 허용되었음, d) 스트론튬-89, 사마륨 또는 유사한 작용제를 사용한 사전 방사성동위원소 치료의 부재, 및 e) 3년 초과전에 제공된 경우 1종의 사전 선행 보조 또는 보조 화학요법은 허용되었음, 11) 사전 호르몬 요법에 대한 제한 없음, 12) 환자는 연구 약물 투여 전 적어도 4주 동안 모든 요법이 중단되었음, 13) 기대 수명  $\geq 3$ 개월이었음, 14) 환자는 그들이 제시된 치료의 조사 특성을 이해하였음을 서술하고 있는 고지에 입각한 동의서 서류에 서명하였음, 15) 필요한 초기 실험실 데이터: a) WBC  $\geq 3,000/\mu\text{l}$ , b) ANC  $\geq 1,500/\mu\text{l}$ , c) 혈소판 계수  $\geq 100,000/\mu\text{l}$ , d) 크레아티닌  $\leq 1.5$  x 정상 상한, e) 총 빌리루빈  $\leq$  정상 상한 (질베르병(Gilbert's Disease)이 있는 환자는 예외가 될 것이다), f) SGOT (AST)  $\leq 1.5$  x 정상 상한, 및 f) SGPT (ALT)  $\leq 1.5$  x 정상 상한, 16) 타산은 기형발생성인 것으로 여겨짐 (이러한 이유로 성행위 상대가 출산 연령인 남성들은 연구 참가 기간 동안 적당한 피임 (산아 제한의 호르몬 또는 차단 피임법)에 동의하였음), 및 17) 비만 (체중 > 이상적인 체중의 20%) 환자는 조정된 체표면적 (BSA) (계산된 조정된 체중에 근거함) 또는 실제 BSA를 사용하여 계산된 용량으로 치료되어야만 함.
- [0303] 포함 기준에서의 진행성 질환은 다음 (측정가능한 질환, 골 스캔, 또는 PSA 진행) 중 어느 하나로서 정의되었다: 1) 측정가능한 질환 진행 (최대 퇴행시 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현으로부터 표적 병변의 가장 긴 직경(LD)의 합계의 >20% 증가의 객관적 증거.), 2) 골 스캔 진행 (하기 구성된 진행 중 어느 것이든지의 출현: (a) 전립선암에 기인하는 골 스캔 상의 둘 이상의 새로운 병변; 또는 (b) 상승하는 PSA와 함께 전립선암에 기인하는 골 스캔 상의 하나의 새로운 병변.), 또는 3) PSA 진행 (질환의 방사선학적 증거의 존재하에, 각각이 적어도 1주 간격으로 두 경우에서 기준선으로부터 연속적으로 상승된 향상된 PSA ( $\geq 5$  ng/mL). 확인 PSA 값이 스크리닝 PSA 값 미만인 경우, 그 다음 상승 PSA에 대한 추가의 시험이 진행을 입증하기 위해 필요하였다.).

[0304] 다음 기준 중 어느 것이든지에 적용되면 환자는 본 연구에 포함되기에는 부적격이었다: 1) 환자가 임의의 다른 조사용 작용제를 투여받을 수 없었음, 2) 환자가 1일용 종합 비타민, 저용량 ( $\leq 400$  IU qd) 비타민 D, 칼시트롤 ( $\leq 0.5$  mcg qd), 및 칼슘 보충제를 계속 섭취할 수 있었지만, 모든 다른 허브제(herbal), 대체(alternative) 및 식품 보충제 (즉 PC-Spes, 소우 팔메토(Saw Palmetto), 세인트 존 워트(St John Wort) 등)은 치료 개시 전에 중단해야만 함, 3) 후속 종양 진행을 발생시키는, 비스포스포네이트의 용량에 안정한 환자는 당해 투여를 계속할 수 있었음 (그러나, 환자는 연구 직전 또는 도중 비스포스포네이트 요법을 개시하도록 허용되지 않았고 그 이유는 개시된 비스포스포네이트가 잠재적으로 유해 사례의 해석을 혼란스럽게 할 수 있기 때문이다.), 4) 공지된 뇌 전이를 갖는 환자는 흔히 진행성 신경기능 장애를 발달시키고 이는 신경 및 다른 이상 기능의 평가를 혼란스럽게 할 수 있기 때문에 당해 임상 시험에서 배제되었음, 5) 용매-기재 도세탁셀 (탁소테레)에 기인한 알레르기 반응력이 있는 환자는 연구에 자격이 없었음, 6) 울혈성 심부전 (뉴욕 심장 협회 분류 III 또는 IV (New York Heart Association Class III or IV)), 활동성 협심증 또는 최근의 심근 경색 (최근 6개월 이내)을 포함하는 상당한 심장혈관 질환을 갖는 환자는 배제되었음, 7) 비-흑색종 피부 암이 아닌 "현재 활동성" 속발성 악성 종양을 갖는 환자는 등록될 수 없었음 (환자가 요법을 완료했고 이제 (담당의에 의해) 재발의 위험이 낮다고 여겨지는 경우, 환자를 "현재 활동성" 악성 종양을 갖는 것으로 여기지 않았다.), 8) 치료되지 않는 병발성 질병 (진행중 또는 활동성 감염, 중후성 울혈성 심부전, 불안정 협심증, 심부정맥, 또는 정신병/연구 요건의 준수를 제한한 사회적 상황을 포함하지만 이에 제한되지 않음), 또는 9) 면역 결핍된 환자는 골수-억제 요법으로 치료시 치명적 감염의 위험이 증가되었기 때문에, 조합 항바이러스치료를 받는 HIV-양성 환자는 도세탁셀과의 가능한 약동학적 상호작용으로 인해 연구에서 배제되었음.

#### [0305] 투여량 및 투여

[0306] 모든 환자를 3주마다 투여된 Nab-도세탁셀 IV (60분 주입  $\pm 5$ 분) + 매일 2회 (아침과 저녁) 경구 투여된 프레드니손 5 mg으로 치료하였다. 3명 환자의 코호트는 각각 I상의 각각의 주기의 1일째 1시간 주입으로서 각각 60, 75, 100, 125, 150, 175 또는 200 mg/m<sup>2</sup> Nab-도세탁셀로 치료받았다. Nab-도세탁셀의 용량은 상기 3명의 환자 코호트에서 관찰된 독성 프로파일에 따라서 단계적으로 증대시켰다.

#### [0307] 효능 평가항목

[0308] 1차 효능 평가항목은 확인된 전립선-특이 항원 (PSA) 반응을 달성한 환자의 백분율이었고 여기서 PSA 반응은 PSA 정상화 또는 PSA 감퇴로서 정의되었다. PSA 정상화는 원발성 질환을 방사선요법으로만 치료한 환자에 대해 PSA < 1.0 ng/ml 및 전립선절제술을 받았던 환자에 대해서는, 적어도 4주 간격으로 2회 연속 평가하는 동안, 검출될 수 없는 PSA로서 정의되었다. PSA 감퇴는 적어도 4주 간격으로 2회 연속 평가하는 동안 전치료(pre-treatment)로부터 PSA 값의  $\geq 50\%$ 까지의 감소로서 정의되었다. 전치료 PSA 값은 치료를 개시하기 전 2주 이내에 측정하였다.

[0309] 2차 효능 평가항목에는 a) 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 기준을 사용하여 객관적 확인된 완전 또는 부분 전체 종양 반응을 달성한 측정가능한 질환을 갖는 환자의 백분율, b) PSA 진행까지의 시간, c) RECIST 기준을 사용하여 종양 반응에 근거한 무진행 생존이 포함되었다.

#### [0310] PSA 평가

[0311] 선행 작업에서 다른 환자들은 PSA의 치료후 감퇴의 예후적 유의성을 나타내었다. 문헌 [Tahir SA et al. *Clin Cancer Res.* 2003;9:3653-9]. 당해 작업에 근거하여 NCI 컨센서스 군(consensus group)은 안드로젠-비의존성 질환에서 치료후 PSA 변화의 사용에 대한 하기 지침을 제시하였다. 문헌 [Kelly WK et al. *J Clin Oncol.* 1993;11:607-615].

[0312] PSA 정상화는 원발성 질환을 방사선요법으로만 치료한 환자에 대해 PSA < 1.0 ng/ml 및 전립선절제술을 받았던 환자에 대해서는, 적어도 4주 간격으로 2회 연속 평가하는 동안, 검출될 수 없는 PSA로서 정의되었다.

[0313] PSA 감퇴는 적어도 4주 간격으로 2회 연속 평가하는 동안 전치료로부터 PSA 값의  $\geq 50\%$ 까지의 감소로서 정의되었다. 전치료 PSA 값은 치료를 개시하기 전 2주 이내에 측정하였다.

[0314] PSA 진행은 진행의 기준을 충족하는 PSA 증가의 날짜 (즉, 확인 날짜가 아님)로서 정의되었다.

[0315] PSA의  $\geq 50\%$  감퇴를 달성한 환자에서, 진행은 1) 최하점(nadir) 초과 50%까지의 PSA의 증가 및 2) 최소 5 ng/mL까지의 PSA의 증가, 또는 전치료 PSA 값에 대해 PSA의 증가, 및 3) 적어도 2주 간격으로 제2 연속 상승

PSA에 의한 확인에 의해 정의되었다.

[0316] PSA가  $\geq 50\%$ 까지 감소하지 않은 환자에서, 진행은 1) 전치로 수준 또는 최하점의 PSA 수준 (어느 것이든 가장 낮은 것) 초과 25%까지의 PSA의 증가 및 2) 최소 5 ng/mL까지의 PSA의 증가 및 3) 적어도 2주 간격으로 제2 연속 상승 PSA에 의한 확인에 의해 정의되었다.

[0317] 주: 초기 관찰된 PSA 진행에 이어 환자가 새로운 항암 요법을 시작했기 때문에 확인이 관찰되지 않은 경우에는, 환자는 확인된 PSA 진행을 갖는 것으로 여겨졌다.

[0318] 반응

[0319] 기준선에서, 종양 병변은 다음과 같이 분류하였다: 측정가능한 것 (통상적인 기술 사용시  $\geq 20$  mm로서 나선형 CT 스캔 사용시  $\geq 10$  mm로서 적어도 1차원 [기록될 가장 긴 직경]으로 정확히 측정될 수 있었던 병변) 또는 측정가능하지 않은 것 (소병변 [가장 긴 직경이 통상적인 기술 사용시  $< 20$  mm 또는 나선형 CT 스캔 사용시  $< 10$  mm] 및 엄밀히 측정가능하지 않은 병변을 포함하는 모든 다른 병변).

[0320] 기관 당 최대 5개 병변 및 모든 관련된 기관을 대표하여 전체 10개의 병변까지의 모든 측정가능한 병변을 표적 병변으로서 식별하고 기준선에서 기록하고 측정하였다. 표적 병변은 그의 크기 (가장 긴 직경을 갖는 것) 및 정확한 반복된 측정치로서의 그의 적합성 (영상화 기술에 의하거나 임상적으로)을 기준으로 선택하였다. 모든 표적 병변에 대한 가장 긴 직경의 합계를 계산하고 기준선 합계 가장 긴 직경으로서 기록하였다. 기준선 합계 가장 긴 직경은 객관적 종양 반응을 특성화하기 위한 참조로서 사용하였다.

[0321] 모든 다른 병변 (또는 질환의 부위)을 비표적 병변으로서 식별하였다.

[0322] 항종양 활성은 RECIST 지침에 따라 측정가능한 및/또는 측정가능하지 않은 병변을 갖는 환자에서 평가될 것이다.

[0323] 하기 정의를 사용하여 기준선 후 각각의 시점에서 표적 병변에 근거하여 반응을 평가하였다: 완전 반응 (CR): 초기 문서화 후 적어도 4주에 모든 공지된 질환의 소멸 및 새로운 부위 또는 질환 관련 증상의 소멸이 확인됨. 측정가능하지 않은 부위, 예전대 침출(effusion) 또는 마커를 포함하여 모든 부위를 평가하였다. 부분 반응 (PR): 초기 문서화 후 적어도 4주에 확인된 가장 긴 직경의 기준선 합계를 참조로 취하면서, 표적 병변의 가장 긴 직경의 합계의 적어도 30% 감소가 확인됨. PR은 또한 모든 측정가능한 질환이 완전히 소멸된 것으로 기록되었지만, 측정가능하지 않은 구성요소 (즉, 복수(ascite))는 여전히 존재하였지만 진행성은 아니었다. 안정된 질환 상태 (SD): 부분 반응에 필요한 자격을 얻기 위한 충분한 축소 또는 진행성 질환에 필요한 자격을 얻기 위한 충분한 증가도 아님. 진행성 질환 (PD): 치료가 개시된 이래 기록된 가장 긴 직경의 가장 작은 합계를 참조로 취하면서, 표적 병변의 가장 긴 직경의 합계의 적어도 20% 증가; 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현; 또는 비표적 병변의 명백한 진행.

[0324] 비표적 병변의 반응 평가는 다음과 같이 정의되었다:

[0325] 완전 반응 (CR): 초기 문서화 후 적어도 4주에 모든 비표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정상화가 확인됨. 안정된 질환 상태 (SD): 하나 이상의 비표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상의 한계를 넘는 종양 수준 마커의 유지. 진행성 질환 (PD): 하나 이상의 비표적 병변의 출현 및/또는 기존 비표적 병변의 명백한 진행. 평가 불능 (UE): 비표적 병변(들)이 기준선에서, 또는 치료가 개시된 이래 전혀 문서화되지 않음.

[0326] PSA 진행까지의 시간

[0327] PSA 진행까지의 시간은 카플란 마이어(Kaplan-Meier)법을 사용하여 요약하였다. PSA 진행까지의 시간은 연구 약물의 최초 투여로부터 PSA 진행의 개시까지의 시간으로서 정의되었다. 추적 관찰의 종료에서 PSA 진행을 갖고 있지 않았던 환자는 그의 최종 PSA 평가시 검열하였다.

[0328] 종양 반응에 근거한 무진행 생존

[0329] 무진행 생존은 카플란 마이어법을 사용하여 요약하였다. 무진행 생존은 연구 약물의 최초 투여로부터 질환 진행의 개시 또는 환자 사망 (임의의 원인)까지의, 어느 것이든 먼저 일어난 것의 시간으로서 정의되었다. 질환의 진행을 갖고 있지 않았거나 사망하지 않은 환자는 환자가 진행이 없을 때 최종 알려진 시간에서 검열하였다.

[0330] 안전성/용인성 평가항목



- [0331] 1차 안전성 평가항목은 HRPC를 갖는 환자에서 *Nab*-도세탁셀의 MTD 및 DLT를 결정하는 것이었다. 다른 2차 안전성/용인성 평가항목에는 치료중에 발생한 유해 사례 (AE) 및 중증 유해 사례 (SAE), 검사소견의 이상 및 연구 약물 투여 도중 골수 억제의 최하점, 및 용량 변경, 용량 차단(interruption), 및/또는 각각의 연구 약물의 조기 중단을 경험한 환자의 백분율이 포함된다.
- [0332] 연구 도중에 발생하는 AE는, 해당되는 경우, 유해 사례에 대한 NCI 표준 용어 기준 v3.0 (CTCAE) (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> 참조)에 따라 등급화하였다. 독성 등급에 포함되지 않았던 AE는 1 등급 = 경미(mild), 2 등급 = 중간정도, 3 등급 = 중증, 4 등급 = 생명-위협, 및 5 등급 = 사망으로 지정되었다. 연구 약물과 관련하여 가능하게, 개연성 있게, 또는 확실히 결정되지 않았던 비-중증 AE는 추가 평가를 필요로 하지 않았지만 기록은 하였다. 조사원의 재량으로 AE에 대해 연구 약물을 차단시킬 수 있었다. 독성 관리가 필요한 환자를 반응의 중증도에 의해 명시된 바와 같이 적어도 매주 평가하고 진찰(evaluation)하였다.
- [0333] 유해 사례 등급의 NCI CTCAE 시스템에 따라서, 3 또는 4 등급의 실험실 수치는 "중증" 또는 "생명-위협"으로서 기재하였다. 예를 들어, 호중구 수  $<500/\text{mm}^3$ 은 4 등급 ("생명-위협")으로서 실험실 기준을 충족할 것이다. 이러한 기재가 "생명-위협"으로서의 AE의 "중증" 기준의 평가와 반드시 동의인 것은 아니었다. AE 및 SAE의 정의는 본원에 제공되어 있다.
- [0334] "생명-위협" 기준에 의해 AE가 중증으로 여겨지기 위해서는, 생명-위협 귀결에 대한 이론상의 가능성 때문이 아니라 "발생시 반응으로 인한 즉각적인 사망의 위험"이 있는 것으로 의학적으로 판단되어졌다. 호중구수  $<500/\text{mm}^3$ 인 경우, AE는 4등급 호중구감소증으로서 표현될 수 있을 것이지만, 조사담당 의사가 이를 환자에 대한 즉각적인 생명-위협 반응을 나타내는 것으로 결정하지 않는 한 자동적으로는 SAE로 여겨지지 않았다. 구체적으로, 단순성 4 등급 호중구감소증은 SAE로서 보고되지 않았다. 열, 감염, 또는 입원을 수반하는 호중구감소증을 SAE로서 보고되었다.
- [0335] 치료된 집단 중의 환자에 대해 연구 약물 개시로부터 연구의 종료 또는 치료 종료 30일 후까지, 어느 것이든 긴 기간 동안, AE의 발생에 대해 추적하였다. 어떠한 연구 약물도 투여되지 않은 것으로 명백하게 문서화된 환자만이 치료된 집단으로부터 배제될 수 있었다.
- [0336] **약동학적 평가항목**
- [0337] 약동학적 평가항목에는 소멸속도 정수(elimination rate constant), 소멸 반감기, 분포 용적 ( $V_z$ ), 최대 혈장 약물 농도( $C_{\text{max}}$ ),  $T_{\text{max}}$ , 혈중 농도 대 시간 곡선하 면적( $\text{AUS}_{\text{inf}}$ ), 및 혈장 클리어런스가 포함된다.
- [0338] **실험실 평가**
- [0339] 혈액학 파라미터-골수 억제의 최대 정도를 조사하기 위하여, WBC, ANC, 혈소판 계수, 및 헤모글로빈 농도에 대한 CTCAE 등급을 최초 치료 주기에 대해 가장 심각한 등급 및 치료 도중 언제든지 가장 심각한 등급으로 요약하였다. 연구 약물의 최초 투여 후 발생한 3 또는 4 등급의 CTCAE 혈액학 값을 갖는 환자의 발생을 각각의 군에 대해 제시하였다. 3 또는 4 등급의 혈액학 값을 갖는 환자의 데이터를 열거하였다.
- [0340] 임상 화학-간 및 신장 기능을 ALT, AST, 총 빌리루빈, 및 크레아티닌에 대한 CTCAE를 사용하여 요약하였다. 각각의 CTCAE 등급을 갖는 환자의 수 및 백분율을 최초 치료 주기에 대해 가장 심각한 등급 및 각각의 치료 섭생에 대한 치료 도중 언제든지 가장 심각한 등급으로 요약하였고; 치료 섭생 차이의 검사는 CMH 시험을 사용하여 수행하였다. 연구 약물의 최초 투여 후 발생한 3 또는 4 등급의 CTCAE 화학 값을 갖는 환자의 발생을 각각의 군에 대해 제시하였다. 3 또는 4 등급의 화학 값을 갖는 환자의 데이터를 열거하였다.
- [0341] **분자 바이오마커의 평가**
- [0342] 카베올린-1 (Cav1)의 발현 수준을 평가하였다.
- [0343] **결과**
- [0344] PSA (전립선 특이 항원) 반응율을 알부민 및 도세탁셀을 포함하는 나노입자 조성물, 즉, *Nab*-도세탁셀 (75 mg/m<sup>2</sup> q3wk의 용량) 또는 *Nab*-도세탁셀과 프레드니손의 조합으로 치료된 42명 환자에서 측정하였다. *nab*-도세탁셀 단독으로 치료된 13명 환자에서, 확인된 PSA 반응은 3/13 (23%)으로 일어났다. *nab*-도세탁셀 + 프레드니손으로 치료된 29명 환자에서, 확인된 PSA 반응은 13/29 (45%)으로 일어났고, 이는 *nab*-도세탁셀 단독 사용에서

보여진 것의 거의 2배이었다. 따라서 도세탁셀의 Nab 기반 전달은 전립선암 종양에 대한 프레드니손의 효과가 향상되도록 한다.

[0345] 비록 전술한 발명은 명확한 이해를 목적으로 예시적 설명 및 실시예에 의해 일부 상세히 기재되었지만, 특정 작은 변화 및 변형이 실시될 수 있음이 당업자에게 명백하다. 따라서 기재 및 실시예는 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.