



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0066033
 (43) 공개일자 2019년06월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/51 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/5169 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7012517
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월06일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/055559
- (87) 국제공개번호 WO 2018/067943
 국제공개일자 2018년04월12일
- (30) 우선권주장
 62/405,706 2016년10월07일 미국(US)

- (71) 출원인
아브락시스 바이오사이언스, 엘엘씨
 미국 뉴저지주 07901 서밋 모리스 애비뉴 86
- (72) 발명자
렌슬러, 마커스
 미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 알라메다
 데 라스 풀가스 731
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **담도암의 치료 방법**

(57) 요약

본 발명은 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 담도암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 탄산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 담도암을 치료하는 조합 치료 방법을 제공한다. 또한 그의 의약 및 키트가 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 담도암이 간내 담관암인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 담도암이 간의 담관암인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 간의 담관암이 간문주위 담관암 또는 원위 담관암인 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 간의 담관암이 클라즈킨 종양인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 담도암이 담관암종인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 담도암이 선암종인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 담도암이 육종, 림프종, 소세포 암종 또는 편평 세포 암종인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담도암이 초기 담도암, 비-전이성 담도암, 원발성 담도암, 진행성 담도암, 국부 진행성 담도암, 전이성 담도암, 완화 상태의 담도암, 재발성 담도암, 보조 세팅에서의 담도암, 또는 신보조 세팅에서의 담도암인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 또 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제가 동시에 또는 순차적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제가 공동으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥내로, 동맥내로, 복강내로, 소포내로, 피하로, 척수강내로, 폐내로, 근육내로, 기관내로, 안내로, 경피로, 피내로, 경구로, 문맥내로, 간내로, 간 동맥 주입 또는 흡입에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물이 정맥내로, 동맥내로, 간내로 또는 문맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 치료제가 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 탁산이 파클리탁셀인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 나노입자가 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 중 탁산이 알부민으로 코팅된 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비가 약 1:1 내지 약 9:1인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비가 약 9:1인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 알부민이 인간 알부민인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 개체가 인간인 방법.

청구항 24

a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 개체에서 담도암을 치료하기 위해 나노입자 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트.

청구항 25

제24항에 있어서, 또 다른 치료제를 추가로 포함하는 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 10월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/405,706을 우선권 주장하며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 기술 분야

[0003] 본 발명은 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여함으로써 담도암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량 및 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 담도암을 치료하는 조합 치료 방법을 제공한다.

또한 그의 의약 및 키트가 본원에 제공된다.

배경 기술

- [0004] 담도암은 간 및 담낭으로부터 소장으로 담즙을 수송하는 네트워크인 담관계의 암이다. 담관계는 간세포에 의해 분비된 담즙을 수집하는, 담세관으로 불리는 소형 관의 네트워크로 간에서 시작된다. 이어서 담즙은 헤링 관, 간내 담소관, 소엽간 담관, 및 좌측 및 우측 관간을 포함한 일련의 병합 관을 거쳐 간을 통해 수송된다. 좌측 및 우측 간관은 병합되어 간문으로 불리는 영역에서 총간관을 형성한다. 담낭에 연결되는 담낭관은 총간관과 병합되어 총담관을 형성한다. 이어서 총담관은 췌장을 통과하여 췌장관과 연결되어 바터 팽대부를 형성한 후에 소장과 연결된다.
- [0005] 담도암은 기원 위치에 의해 분류될 수 있다. 예를 들어, 간의 담관계 내에서 형성되는 담도암은 간내 담관암으로 지칭될 수 있다. 간 외부에서 형성되는 담도암은 간의 담관암으로 지칭될 수 있다. 간의 담관암은 추가로, 좌측 및 우측 간관이 총간관을 형성하는 간문에서 형성되는 간문주위 (또한 간문부로도 지칭됨) 담관암, 또는 원위 담관암으로 분류될 수 있다. 간문주위 담관암은 또한 통상적으로 클라츠킨 종양으로 지칭된다.
- [0006] 담도암은 또한 세포 유형에 의해 분류될 수 있다. 모든 담도암의 큰 백분율은 담관암종이고, 이들 중 대부분은 선암종이다. 담도암은 또한 육종, 림프종, 소세포 암종 또는 편평 세포 암종일 수 있다.
- [0007] 1차 치료는, 옵션으로서 이용가능한 경우, 담도암의 외과적 절제이다. 암이 완전히 제거될 수 있다면, 외과적 절제는 담도암의 치유에 대한 가능성을 제공한다. 외과적으로 제거될 수 없는 담도암에 대한 대안적 치료는 방사선요법 및 화학요법 처방, 예컨대 잼시타빈, 시스플라틴, 플루오로우라실, 카페시타빈 및 옥살리플라틴, 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0008] 본원에 참조된 모든 공보, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

- [0009] 본 출원은 일부 실시양태에서 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간내 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간의 담관암이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 간문주위 담관암 또는 원위 담관암이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 클라츠킨 종양이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 육종, 림프종, 소세포 암종 또는 편평 세포 암종이다.
- [0010] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 담도암은 초기 담도암, 비-전이성 담도암, 원발성 담도암, 진행성 담도암, 국부 진행성 담도암, 전이성 담도암, 완화 상태의 담도암, 재발성 담도암, 보조 세팅에서의 담도암, 또는 신보조 세팅에서의 담도암이다.
- [0011] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 또 다른 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항대사물, 예를 들어 잼시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 백금-기반 작용제, 예를 들어 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 공동으로 투여된다.
- [0012] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로, 동맥내로, 복강내로, 소포내로, 피하로, 척수강내로, 폐내로, 근육내로, 기관내로, 안내로, 경피로, 피내로, 경구로, 문맥내로, 간내로, 간 동맥 주입 또는 흡입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물은 정맥내로, 동맥내로, 간내로 또는 문맥내로 투여된다.
- [0013] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 방법은 또 다른 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.
- [0014] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 탁산은 파클리탁셀이다.
- [0015] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 조성물 중 나노입자는 약 200 nm 미만의 평균 직경을 갖는

다.

- [0016] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 알부민으로 코팅된다.
- [0017] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1이다.
- [0018] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민이다.
- [0019] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 혈청 알부민이다.
- [0020] 상기 기재된 임의의 방법에 따른 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.
- [0021] 본 출원은 일부 실시양태에서 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 개체에서 담도암을 치료하기 위해 나노입자 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 실시양태에서, 키트는 또 다른 치료제를 추가로 포함한다.
- [0022] 본 발명의 이점 및 다른 측면 및 이점은 후속 상세한 설명 및 첨부된 청구범위로부터 분명해질 것이다. 본원에 기재된 다양한 실시양태의 특성 중 하나, 일부 또는 전부가 조합되어 본 발명의 다른 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 파클리탁셀의 알부민 안정화된 나노입자 체계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 탁산은 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 것인, 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하인, 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 탁산은 알부민으로 코팅되고, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하인, 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에게 nab-파클리탁셀을 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0025] 본 발명은 또한 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량, 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 200 nm 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 파클리탁셀의 알부민 안정화된 나노입자 체계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항대사물, 예컨대 깬시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 문맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은

복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 간내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 간 동맥 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 소포내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 피하로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 척수강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 폐내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 근육내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 기관내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 안내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경피로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 흡입에 의해 투여된다.

[0027] 본원에 기재된 방법, 키트 및 조성물로 치료될 수 있는 담도암은 간내 담관암, 간의 담관암, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨), 원위 담관암, 클라츠킨 종양, 담관암종 담도암, 선암종 담도암, 육종 담도암, 림프종 담도암, 소세포 암종 담도암, 편평 세포 암종 담도암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 담도암은 초기 담도암, 비-전이성 담도암, 원발성 담도암, 진행성 담도암, 국부 진행성 담도암, 전이성 담도암, 완화 상태의 담도암, 재발성 담도암, 보조 세팅에서의 담도암, 및 신보조 세팅에서의 담도암이다.

[0028] 본원에 기재된 방법은 하기 목적 중 어느 1개 이상을 위해 사용될 수 있다: 담도암의 1종 이상의 증상을 완화시키는 것, 담도암의 진행을 지연시키는 것, 담도암 환자에서 종양 크기를 축소시키는 것, 담도암의 종양 성장을 억제하는 것, 전체 생존을 연장시키는 것, 무질환 생존을 연장시키는 것, 담도암에 대한 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 것, 담도암 종양 전이를 방지 또는 지연시키는 것, 기존 담도암 종양 전이를 감소시키는 것, 기존 담도암 종양 전이의 발생률 또는 부담을 감소시키는 것, 및 담도암의 재발을 방지하는 것.

[0029] 본원에 기재된 방법에 유용한 조성물 (예컨대 제약 조성물), 의약, 키트 및 단위 투여량이 또한 제공된다.

[0030] 정의

[0031] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 1개 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환으로부터 유발된 1종 이상의 증상을 완화시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환의 확산 (예를 들어, 전이)을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 재발을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 저속화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 (부분 또는 전체) 완화를 제공하는 것, 질환을 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것. 또한, "치료"는 담도암의 병리학적 결과의 감소를 포괄한다. 본 발명의 방법은 이들 치료 측면 중 어느 1개 이상을 고려한다.

[0032] 용어 "개체"는 포유동물을 지칭하며, 인간, 소, 말, 고양이, 개, 설치류 또는 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다.

[0033] 본원에 사용된 "위험이 있는" 개체는 담도암이 발병할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 본원에 기재된 치료 방법 전에 검출가능한 질환을 가졌을 수 있거나 그렇지 않았을 수 있고, 검출가능한 질환을 나타냈을 수 있거나 그렇지 않았을 수 있다. "위험이 있는"은 개체가 본원에 기재된, 담도암의 발병과 상관관계가 있는 측정가능한 파라미터인, 1종 이상의 소위 위험 인자를 갖는 것을 나타낸다. 이들 위험 인자 중 1종 이상을 갖는 개체는 이들 위험 인자(들)가 없는 개체보다 암이 발병할 확률이 더 높다.

[0034] "보조 세팅"은 개체가 담도암의 병력을 갖고 일반적으로 (반드시는 아님) 수술 (예를 들어, 외과적 절제), 방사선요법 및 화학요법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 요법에 반응성인 임상 세팅을 지칭한다. 그러나, 담도암의 병력 때문에, 이들 개체는 질환이 발병할 위험이 있는 것으로 간주된다. "보조 세팅"에서의 치료 또는 투여는 후속 치료 방식을 지칭한다. 위험의 정도 (예를 들어, 보조 세팅에서의 개체는 "고위험" 또는 "저위험"으로 간주됨)는 여러 인자, 가장 통상적으로는 처음 치료될 때의 질환의 정도에 좌우된다.

[0035] "신보조 세팅"은 방법이 1차/확정적 요법 전에 수행되는 임상 세팅을 지칭한다.

[0036] 본원에 사용된, 담도암의 발병을 "지연시키는 것"은 질환의 발병을 연기, 방해, 저속화, 지체, 안정화 및/또는 연장시키는 것을 의미한다. 이러한 지연은 치료될 질환 및/또는 개체의 병력에 따라 시간 길이가 달라질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 충분한 또는 유의한 지연은 사실상 개체에서 질환이 발병하지 않는다는 점에서 예방을 포괄할 수 있다. 담도암의 발병을 "지연시키는" 방법은, 방법을 사용하지 않는 경우와 비교할 때, 주어진 시간 프레임에서 질환 발병의 가능성을 감소시키고/거나 주어진 시간 프레임에

서 질환의 정도를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 전형적으로 통계학적으로 유의한 수의 대상체를 사용하는 임상 연구에 기초한다. 담도암 발병은 컴퓨터 축 단층촬영 (CAT 스캔), 자기 공명 영상화 (MRI), 복부 초음파, 응고 시험, 동맥조영술 또는 생검을 포함하나 이에 제한되지 않는 표준 방법을 사용하여 검출가능할 수 있다. 발병은 또한 초기에 검출가능할 수 있는 담도암 진행을 지칭할 수 있고, 발생, 재발 및 개시를 포함한다.

- [0037] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 특정 장애, 상태 또는 질환을 치료하는데, 예컨대 그의 증상 중 1종 이상을 호전시키고/거나, 완화시키고/거나, 경감시키고/거나, 지연시키는데 충분한 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 담도암과 관련하여, 유효량은 담도암에서 종양이 축소되게 하고/하거나, 종양의 성장 속도를 감소시키거나 (예컨대 종양 성장을 억제함), 다른 원치않는 세포 증식을 방지하거나 지연시키는데 충분한 양을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유효량은 담도암의 발병을 지연시키는데 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 재발을 방지 또는 지연시키는데 충분한 양이다. 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 담도암의 경우, 약물 또는 조성물의 유효량은 (i) 상피 세포의 수를 감소시키고/거나; (ii) 종양 크기를 감소시키고/거나; (iii) 말초 기관으로의 담도암 세포 침윤을 억제, 지체, 어느 정도 저속화 및 바람직하게는 정지시키고/거나; (iv) 종양 전이를 억제 (예를 들어, 어느 정도 저속화 및 바람직하게는 정지)하고/거나; (v) 종양 성장을 억제하고/거나; (vi) 종양의 발생 및/또는 재발을 방지 또는 지연시키고/거나; (vii) 담도암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다.
- [0038] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 상용성인"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 예를 들어 물질은 어떠한 유의한 바람직하지 않은 생물학적 영향도 유발하지 않으면서 또는 물질이 함유된 조성물의 다른 성분 중 어느 것과도 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 요구되는 독성학적 및 제조 시험 표준을 충족시키고/거나 미국 식품 의약품국에 의해 작성된 불활성 성분 지침에 포함된다.
- [0039] 본원에 사용된 "조합 요법" 또는 "조합 치료"는 제1 작용제가 1종 이상의 치료제를 포함할 때 다른 치료제와 함께 투여되는 것을 의미한다. "와 함께"는 하나의 치료 양식에 더하여 또 다른 치료 양식을 투여하는 것, 예컨대 동일한 개체에게 본원에 기재된 나노입자 조성물을 투여하는 것에 더하여 다른 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "와 함께"는 개체에게 하나의 치료 양식을, 다른 치료 양식의 전달 전, 그 동안 또는 그 후에 투여하는 것을 지칭한다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "동시 투여"는, 조합 요법에서의 제1 요법 및 제2 요법이 약 15분 이하, 예컨대 약 10, 5 또는 1분 중 어느 것 이하의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 및 제2 요법이 동시에 투여되는 경우에, 제1 및 제2 요법은 동일한 조성물에 함유되거나 (예를 들어, 조성물은 제1 및 제2 요법 둘 다를 포함함), 또는 개별 조성물에 함유될 수 있다 (예를 들어, 제1 요법은 하나의 조성물에, 제2 요법은 또 다른 조성물에 함유됨).
- [0041] 본원에 사용된 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 것 초과 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 제1 요법 또는 제2 요법 중 어느 것이 먼저 투여될 수 있다. 제1 및 제2 요법은 개별 조성물에 함유되며, 이는 동일한 또는 상이한 패키지 또는 키트에 함유될 수 있다.
- [0042] 본원에 사용된 용어 "공동 투여"는 조합 요법에서의 제1 요법의 투여와 제2 요법의 투여가 서로 중첩되는 것을 의미한다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "nab"는 나노입자 알부민-결합을 나타낸다. 예를 들어, nab-파클리탁셀은 파클리탁셀의 나노입자 알부민-결합된 제제이다.
- [0044] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태는 측면 및 실시양태"로 이루어진 것 및/또는 "그로 본질적으로 이루어진" 것을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0045] 본원의 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 편차를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다.
- [0046] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.
- [0047] 담도암을 치료하는 방법

- [0048] 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 하기 담도암을 치료하는 방법에 대한 언급 및 그의 기재는 예시적이고, 이러한 기재는 조합 치료를 사용하여 담도암을 치료하는 방법 (예컨대 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제를 투여하거나, 또는 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 것)에 동등하게 적용되고 이를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 담도암은 간내 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간의 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 원위 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 클라츠킨 종양이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 클라츠킨 종양이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 담관암종은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 편평 세포 암종이다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 담도암은 초기 담도암, 비-전이성 담도암, 원발성 담도암, 진행성 담도암, 국부 진행성 담도암, 전이성 담도암, 완화 상태의 담도암, 또는 재발성 담도암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 국부 절제 가능하거나 (예를 들어, 종양이 간의 일부분에 국한되어 이의 완전한 수술적 제거가 가능함), 국부 절제불가능하거나 (예를 들어, 국부 종양이 중요한 혈관 구조가 침범되어 있기 때문에 절제불가능할 수 있음), 또는 절제 불가능하다 (예를 들어, 종양이 확산되어 다른 기관을 침범하였음). 일부 실시양태에서, 담도암은 TNM 분류에 따르면, I기 종양 (혈관 침범이 없는 단일 종양), II기 종양 (혈관 침범이 있는 단일 종양, 또는 모두 5 cm 이하인 다중 종양), III기 종양 (어느 것이 5 cm 초과인 다중 종양), IV기 종양 (담낭 이외의 다른 인접 기관의 직접 침범 또는 내장측 복막의 천공이 있는 종양), N1 종양 (국한성 림프절 전이), 또는 M1 종양 (원위 전이)이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 AJCC (미국 암 연합 위원회) 병기결정 기준에 따르면, T1, T2, T3 또는 T4기 담도암이다.
- [0052] 본원에 제공된 방법은 담도암을 갖는 것으로 진단되었거나 또는 갖는 것으로 의심되는 개체 (예를 들어, 인간)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 또는 85세 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 개체는 아시아 혈통이다. 일부 실시양태에서, 개체는 아메리카 인디언 혈통이다. 일부 실시양태에서, 개체는 히스패닉 혈통이다. 일부 실시양태에서, 개체는 남성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 여성이다. 일부 실시양태에서, 개체는 제시 시 단일 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 제시 시 다중 병변을 갖는다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 치료제를 사용한 담도암의 치료에 내성이 있다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기에 다른 치료제를 사용한 담도암의 치료에 반응성이지만 치료 후에 진행된다.
- [0053] 일부 실시양태에서, 개체는 담도암과 연관된 1종 이상의 증상 (예를 들어, 황달)을 나타내는 인간이다. 일부

실시양태에서, 개체는 담도암 초기이다. 일부 실시양태에서, 개체는 담도암의 진행성 병기, 예컨대 진행성 또는 전이성 담도암이다. 일부 실시양태에서, 개체는 담도암 발병에 대해 유전적으로 또는 달리 소인이 있다 (예를 들어, 위험 인자를 가짐). 이들 위험 인자는 연령, 성별, 인종, 식이, 이전 질환의 병력, 전구 질환의 존재, 유전적 (예를 들어, 유전성) 고려사항 및 환경 노출을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 담도암의 위험이 있는 개체는, 예를 들어 담도암을 경험한 친척을 갖는 개체, 및 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정된 위험이 있는 개체를 포함한다.

- [0054] 본원에 제공된 방법은 보조 세팅에서 실시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 신보조 세팅에서 실시되고, 즉, 방법은 1차/확정적 요법 전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 이전에 치료된 개체를 치료하는데 사용된다. 본원에 제공된 임의의 치료 방법은 이전에 치료되지 않은 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법으로서 사용된다.
- [0055] 본원에 기재된 방법은 담도암 치료의 다양한 측면에 유용하다. 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암 세포 증식 (예컨대 담도암 중앙 성장)을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 세포 증식의 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함)가 억제된다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암 중앙 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이의 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함)가 억제된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 억제하는 방법이 제공된다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존 담도암 중앙 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)를 감소시키는 (예컨대 근절하는) 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 전이의 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함)가 감소된다. 일부 실시양태에서, 림프절로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 폐로의 전이를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 기존 담도암 중앙 전이 (예컨대 폐 전이 또는 림프절로의 전이)의 발생률 또는 부담을 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암 중앙 크기를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 중앙 크기는 적어도 약 10% (예를 들어 적어도 약 20%, 30%, 40%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 중 어느 것 포함) 감소된다.
- [0060] 일부 실시양태에서, 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암의 질환 진행까지의 시간을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 질환 진행까지의 시간을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12주 중 어느 것만큼 연장시킨다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 담도암을 갖는 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체의 생존을 연장시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체의 생존을 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24개월 중 어느 것만큼 연장시킨다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 담도암을 갖는 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 1종 이상의 증상을 완화시키는 방법이 제공된다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 무진행 생존 (PFS), 안전성, 중앙 진행까지의 시간 (TTP), 전체 반응률 (ORR), 질환 제어율 (DCR), 중앙 무진행 생존 (PFS), 중앙 전체 생존 (OS) 및 임상 효능에 대한 CA19-9의 변화의 상관관계에 기초한 종점을 포함한 종점 목적, 예컨대 1차 종점, 2차 종점 또는 탐색적 종점을 수득하기 위해 담도암을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 1차 종점은 무진행 생존, 예를 들어 치료 후 특정 시점에 무진행 생존을 갖는 본원에 개시된 방법으로 치료된 집단의 백분율에 기초한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간내 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게

파클리티탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리티탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리티탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리티탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리티탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리티탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 담관암중이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 선암중이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0065]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간의 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리티탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리티탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리티탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리티탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리티탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리티탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 담관암중이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 선암중이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0066]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리티탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의

중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시예들에서, 간문주위 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0067] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 원위 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0068] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 클라즈킨 중양을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다.

[0069] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 담관암종 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민

9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다.

[0075] 일부 실시양태에서, 개체에서 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 개체는 바이오마커의 존재에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 바이오마커의 낮은 수준에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 개체는 바이오마커의 높은 수준에 기초하여 치료를 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 방법은 바이오마커의 존재 또는 수준에 기초하여 개체를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 시티딘 데아미나제 (CDA), 인간 평형화 뉴클레오시드 수송체 1 (hENT1), 및 산성 및 시스테인 풍부 분비 단백질 (SPARC)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 종양 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 종양 바이오마커는 시티딘 데아미나제 (CDA), 인간 평형화 뉴클레오시드 수송체 1 (hENT1), 및 산성 및 시스테인 풍부 분비 단백질 (SPARC)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 기질 바이오마커이다. 일부 실시양태에서, 기질 바이오마커는 시티딘 데아미나제 (CDA), 인간 평형화 뉴클레오시드 수송체 1 (hENT1), 및 산성 및 시스테인 풍부 분비 단백질 (SPARC)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0076] 일부 실시양태에서, 담도암은 기질-풍부 암이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 섬유증의 존재이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 섬유증의 높은 수준이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 섬유증의 낮은 수준이다. 섬유증 및 섬유증의 수준은, 예를 들어 면역조직화학 (IHC), 탄성측정법, 자기 공명, 컴퓨터 단층촬영, 또는 그의 조합에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 섬유증 IHC 염색이 대조군 샘플 (예를 들어, 음성 대조군 샘플)보다 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 그 초과로 강한 경우에 섬유증의 수준은 높다. 일부 실시양태에서, IHC 염색이 대조군 샘플보다 약 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 또는 그 미만으로 강한 경우에 섬유증의 수준은 낮다.

[0077] 일부 실시양태에서, 바이오마커는 순환 종양 세포 (CTC)의 존재 또는 수준이다. 일부 실시양태에서, 바이오마커는 켈시타빈 대사물의 존재 또는 수준이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 대조군과 비교함으로써 결정된다 (예를 들어, 높음 또는 낮음). 일부 실시양태에서, 바이오마커의 수준은 개체로부터의 또 다른 조직 샘플 (예를 들어, 인접 건강한 조직)과 비교함으로써 결정된다 (예를 들어, 높음 또는 낮음).

[0079] 일부 실시양태에서, 담도암 샘플 또는 담도암의 기질 샘플 중 바이오마커가 대조군 샘플보다 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 또는 그 초과인 경우에 바이오마커의 수준은 높다. 일부 실시양태에서, 담도암 샘플 또는 담도암의 기질 샘플 중 바이오마커가 대조군 샘플보다 약 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% 또는 5% 또는 그 미만인 경우에 바이오마커의 수준은 낮다.

[0080] 본 섹션에 기재된 임의의 실시양태는 조합 치료, 예컨대 섹션 "조합 치료 방법"에 제공된 실시양태에 적용되는 것으로 이해된다.

[0081] 조합 치료 방법

[0082] 본 발명은 또한 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물을 투여하는 방법을 제공하며, 여기서 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물을 투여하는 것은 적어도 1종의 다른 치료제를 투여하는 것과 함께 수행된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 켈시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 1차 요법으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 방법은 2차 요법으로서 사용된다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체 (예를 들어, 인간)에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 담도암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성

물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항대사물, 예컨대 깬시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항대사물, 예컨대 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 깬시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 담도암은 간내 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간의 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 원위 담관암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 클라츠킨 종양이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 클라츠킨 종양이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 담관암종은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 편평 세포 암종이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 담도암은 초기 담도암, 비-전이성 담도암, 원발성 담도암, 진행성 담도암, 국부 진행성 담도암, 전이성 담도암, 완화 상태의 담도암, 또는 재발성 담도암이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 국부 절제 가능하거나 (예를 들어, 종양이 간의 일부분에 국한되어 이의 완전한 수술적 제거가 가능함), 국부 절제불가능하거나 (예를 들어, 국부 종양이 중요한 혈관 구조가 침범되어 있기 때문에 절제불가능할 수 있음), 또는 절제 불가능하다 (예를 들어, 종양이 확산되어 다른 기관을 침범하였음). 일부 실시양태에서, 담도암은 TNM 분류에 따르면, I기 종양 (혈관 침범이 없는 단일 종양), II기 종양 (혈관 침범이 있는 단일 종양, 또는 모두 5 cm 이하인 다중 종양), III기 종양 (어느 것이 5 cm 초과인 다중 종양), IV기 종양 (담낭 이외의 다른 인접 기관의 직접 침범 또는 내장측 복막의 천공이 있는 종양), N1 종양 (국한성 림프절 전이), 또는 M1 종양 (원위 전이)이다. 일부 실시양태에서, 담도암은 AJCC (미국 암 연합 위원회) 병기결정 기준에 따르면, T1, T2, T3 또는 T4기 담도암이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 개체는 초기에 다른 치료제를 사용한 담도암의 치료에 반응성이지만 치료 후에 진행된다. 일부 실시양태에서, 개체는 초기에 다른 치료제를 사용한 담도암의 치료에 반응성이지만 치료 후에 진행된다. 일부 실시양태에서, 개체는 다른 치료제를 사용한 담도암의 치료에 비-반응성이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항대사물이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 플루오로피리미딘이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 깬시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 5-플루오로우라실이다.

[0088] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 백금-기반 작용제이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 카르보플라틴이다.

[0089] 본원에서 고려되는 다른 치료제는 종양 진행 (예컨대 종양 성장 및 증식 및 혈관신생)에 수반되는 신호전달 경로 (예컨대 리간드-수용체-매개된 신호전달)에 영향을 미치는 (예컨대 그를 억제하는) 작용제를 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 리간드-수용체 결합을 억제한다. 예를 들어, 다른 치료제는 리간드에 결합하여 리간드-수용체 결합 및/또는 리간드-수용체-매개된 신호전달을 억제한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 수용체에 대한 리간드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 리간드에 결합하여 리간드-수용체 결합을 억제한다. 일부 실시양

태에서, 치료 항체는 리간드에 결합하여 리간드-수용체-매개된 신호전달을 억제한다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 항-리간드 항체이다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 항-수용체 항체이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 표피 성장 인자 수용체 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항-표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 작용제는 항-EGFR 항체이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항혈관신생제이다. 본원에서 고려되는 항혈관신생제는 새로운 혈관계의 형성을 억제하는 작용제 및 비-기능적 혈관계의 형성을 유도하는 작용제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 항체는 항혈관신생제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)에 결합하며, 여기서 VEGF-수용체 결합은 억제된다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항-VEGF 작용제 (예컨대 항-VEGF 항체)이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항혈관신생 수용체 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 VEGFR 항체이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항-Notch 수용체 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항-Notch 수용체 항체이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항-Notch 리간드 작용제이다. 일부 실시양태에서, 항혈관신생제는 항-Notch 리간드 항체이다.

[0094] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 Wnt 경로 억제제이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항-Wnt3a 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 항-프리클드 수용체 항체이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 제3 작용제 또는 방사선 요법과 함께 투여된다.

[0096] 일부 실시양태에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양과 비교하여 더 낮은 양의 각각의 제약 활성 화합물이 조합 요법의 일부로서 사용된다. 일부 실시양태에서, 임의의 개별 화합물을 단독으로 사용하는 것보다 조합 치료를 사용하여 동일하거나 더 큰 치료 이익이 달성된다. 일부 실시양태에서, 개별 요법에 일반적으로 사용되는 양보다 더 적은 양 (예를 들어, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여 스케줄)의 제약 활성 화합물을 조합 요법에서 사용하여 동일하거나 더 큰 치료 이익이 달성된다. 예를 들어, 적은 양의 제약 활성 화합물의 사용은 화합물과 연관된 1종 이상의 부작용의 수, 중증도, 빈도 또는 지속기간의 감소를 가져올 수 있다.

[0097] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 담도암 치료에 대한 상승작용적 효과를 갖는다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 나노입자 조성물을 사용한 치료에 대해 담도암 세포를 감작화시킨다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 다른 치료제를 사용한 치료에 대해 담도암 세포를 감작화시킨다.

[0098] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간내 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 선암종이다. 일부

실시양태에서, 간내 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 간내 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0099]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간의 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 간의 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0100]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른

치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 육종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 간문주위 담관암 (또한 간문부 담관암으로도 공지됨)은 편평 세포 암종이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 원위 담관암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 담관암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 림프종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 소세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 원위 담관암은 편평 세포 암종이다.

[0102] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 클라즈킨 종양을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용

량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0103] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 담관암중 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 선암중 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 육종 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을

포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅됨) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅됨) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0106]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 림프종 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅됨) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅됨) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0107]

일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 소세포 암종 담도암을 치료하는 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에게 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며,

여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 개체 (예를 들어, 인간)에서 편평 세포 암종 담도암을 치료하는 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 파클리탁셀 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 중 탁산은 알부민과 회합된다 (예를 들어, 그로 코팅됨). 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 탁산을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 방법은 개체에 a) 파클리탁셀 및 인간 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 유효량을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 나노입자는 인간 알부민과 회합된 (예를 들어, 그로 코팅된) 파클리탁셀을 포함하고, 나노입자는 약 200 nm 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 나노입자 조성물 중 인간 알부민 및 파클리탁셀의 중량비는 약 1:1 내지 약 9:1 (예컨대 약 9:1)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 nab-파클리탁셀이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 100-300 mg/m²의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겐시타빈이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 시스플라틴이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 항대사물, 예컨대 겐시타빈, 및 백금-기반 작용제, 예컨대 시스플라틴과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 치료 항체이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다.

[0109] 본원에 기재된 방법에 대한 투여 요법은 하기에 추가로 제공된다.

[0110] 나노입자 조성물의 투여 및 투여 방법

[0111] 개체 (예컨대 인간)에게 투여되는 탁산 나노입자 조성물의 용량은 특정한 조성물, 투여 방식, 및 치료될 담도암의 유형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 목적 반응 (예컨대 부분 반응 또는 완전 반응)을 유발하는데 효과적이다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 완전 반응을 유발하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물의 양은 개체에서 부분 반응을 유발하는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 투여되는 (예를 들어 단독으로 투여되는 경우) 탁산 나노입자 조성물의 양은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체의 집단 중에서 약 40%, 50%, 60% 또는 64% 중 어느 것 초과 전체 반응물을 생성하는데 충분하다. 본원에 기재된 방법의 치료에 대한 개체의 반응은, 예를 들어 RECIST 수준에 기초하여 결정될 수 있다.

[0112] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 개체의 무진행 생존을 연장시키는데 충분하다. 일부

실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 개체의 전체 생존을 연장시키는데 충분하다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양 (예를 들어, 단독으로 투여되는 경우)은 탁산 나노입자 조성물로 치료된 개체의 집단 중에서 약 50%, 60%, 70% 또는 77% 중 어느 것 초과 의 임상 이익을 생성하는데 충분하다.

[0113] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물, 제1 요법, 제2 요법, 1차 요법, 2차 요법 또는 조합 요법의 양은 치료 전 동일한 대상체에서의 상응하는 종양 크기, 담도암 세포 수 또는 종양 성장 속도와 비교하여 또는 치료를 받지 않은 다른 대상체에서의 상응하는 활성과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 중 어느 것만큼 종양 크기를 감소시키는데, 암 세포 수를 감소시키는데 또는 종양 성장 속도를 감소시키는데 충분한 양이다. 이러한 효과의 크기를 측정하는데 표준 방법, 예컨대 정제된 효소를 사용한 시험관내 검정, 세포-기반 검정, 동물 모델 또는 인간 시험이 사용될 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 독성학적 영향 (즉, 임상적으로 허용되는 독성 수준을 초과하는 영향)을 유도하는 수준 미만이거나 또는 나노입자 조성물이 개체에게 투여되는 경우 잠재적인 부작용이 제어되거나 허용될 수 있는 수준이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 동일한 투여 요법 후 나노입자 조성물의 최대 허용 용량 (MTD)에 근접한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 양은 MTD의 약 80%, 90%, 95% 또는 98% 중 어느 것 초과이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 하기 범위 중 어느 것에 포함된다: 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 약 0.1 mg 내지 약 2.5 mg, 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 유효량 (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 의 범위이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 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, 또는 약 5 mg/ml을 포함한, 묽은 (약 0.1 mg/ml) 또는 진한 (약 100 mg/ml) 농도이다. 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 것이다.

[0117] 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 예시적인 유효량은 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 적어도 약 25 mg/m², 30 mg/m², 50 mg/m², 60 mg/m², 75 mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 150 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 180 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 250 mg/m², 260 mg/m², 300 mg/m², 350 mg/m², 400 mg/m², 500 mg/m², 540 mg/m², 750 mg/m², 1000 mg/m², 또는 1080 mg/m² 중 어느 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 350 mg/m², 300 mg/m², 250 mg/m², 200 mg/m², 150 mg/m², 120 mg/m², 100 mg/m², 90 mg/m², 50 mg/m², 또는 30 mg/m² 중 어느 것 미만의 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여당 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 약 25 mg/m², 22 mg/m², 20 mg/m², 18 mg/m², 15 mg/m², 14 mg/m², 13 mg/m², 12 mg/m², 11 mg/m², 10 mg/m², 9 mg/m², 8 mg/m², 7 mg/m², 6 mg/m², 5 mg/m², 4 mg/m², 3 mg/m², 2 mg/m², 또는 1 mg/m² 중 어느 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 하기 범위 중 어느 것에 포함된다: 약 1 내지 약 5 mg/m², 약 5 내지 약 10 mg/m², 약 10 내지 약 25 mg/m², 약 25 내지 약 50 mg/m², 약 50 내지 약 75 mg/m², 약 75 내지 약 100 mg/m², 약 100 내지 약 125 mg/m², 약 125 내지 약 150 mg/m², 약 150 내지 약 175 mg/m², 약 175 내지 약 200 mg/m², 약 200 내지 약 225 mg/m², 약 225 내지 약 250 mg/m², 약 250 내지 약 300 mg/m², 약 300 내지 약 350 mg/m², 또는 약 350 내지 약 400 mg/m². 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 5 내지 약 300 mg/m², 예컨대 약 100 내지 약 150

mg/m², 약 120 mg/m², 약 130 mg/m², 또는 약 140 mg/m²이다.

- [0118] 임의의 상기 측면의 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 적어도 약 1 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 또는 60 mg/kg 중 어느 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀) 약 350 mg/kg, 300 mg/kg, 250 mg/kg, 200 mg/kg, 150 mg/kg, 100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6.5 mg/kg, 5 mg/kg, 3.5 mg/kg, 2.5 mg/kg, 또는 1 mg/kg 중 어느 것 미만을 포함한다.
- [0119] 나노입자 조성물의 투여를 위한 예시적인 투여 빈도는 매일, 2일마다, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 중단 없이 매주, 4주 중 3주, 3주마다 1회, 2주마다 1회, 또는 3주 중 2주를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 6주마다 1회, 또는 8주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 적어도 약 1주 1x, 2x, 3x, 4x, 5x, 6x 또는 7x (즉, 매일) 중 어느 것으로 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 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 8개월 또는 12개월 중 어느 것 초과이다. 일부 실시양태에서, 투여 스케줄에 중단이 없다. 일부 실시양태에서, 각각의 투여 사이의 간격은 약 1주 이하이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 및 11회에 대해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 5회에 대해 2일마다 1회이다. 일부 실시양태에서, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)은 적어도 10일의 기간에 걸쳐 투여되며, 여기서 각각의 투여 사이의 간격은 약 2일 이하이고, 각각의 투여에서 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 용량은 약 0.25 mg/m² 내지 약 250 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 150 mg/m², 약 0.25 mg/m² 내지 약 75 mg/m², 예컨대 약 0.25 mg/m² 내지 약 25 mg/m², 또는 약 25 mg/m² 내지 약 50 mg/m²이다.
- [0121] 나노입자 조성물의 투여는 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 약 1개월에서 약 7년까지 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 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 것의 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 투여량은 3주 스케줄로 주어지는 경우 5-400 mg/m²의 범위일 수 있거나, 또는 매주 스케줄로 주어지는 경우 5-250 mg/m² (예컨대 80-150 mg/m², 예를 들어 100-120 mg/m² 또는 100-125 mg/m²)일 수 있다. 예를 들어, 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 양은 3주 스케줄로 약 60 내지 약 300 mg/m² (예를 들어, 약 260 mg/m²)이다.
- [0123] 나노입자 조성물 (예를 들어, 파클리탁셀/알부민 나노입자 조성물)의 투여를 위한 다른 예시적인 투여 스케줄은 중단 없이 매주 100 mg/m²; 4주 중 3주 매주 75 mg/m²; 4주 중 3주 매주 100 mg/m²; 4주 중 3주 매주 125 mg/m²; 3주 중 2주 매주 100 mg/m²; 3주 중 2주 매주 125 mg/m²; 중단 없이 매주 130 mg/m²; 2주마다 1회 175 mg/m²; 2주마다 1회 260 mg/m²; 3주마다 1회 260 mg/m²; 3주마다 180 내지 300 mg/m²; 중단 없이 매주 60-175 mg/m²; 1주 2회 20 내지 150 mg/m²; 및 1주 2회 150-250 mg/m²를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 나노입자 조성물의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 개체는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10회 치료 주기 중 어느 것 동안 치료된다.
- [0125] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 약 24시간보다 더 짧은 주입 시간에 걸쳐 개체에게 나노입자 조성물을 주입하는 것을 가능하게 한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 24시간, 12시간, 8시간, 5시간, 3시간, 2시간, 1시간, 30분, 20분 또는 10분 중 어느 것 미만의 주입 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 30분의 주입 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0126] 나노입자 조성물 중 탁산 (일부 실시양태에서 파클리탁셀)의 다른 예시적인 용량은 약 50 mg/m², 60 mg/m², 75

mg/m², 80 mg/m², 90 mg/m², 100 mg/m², 120 mg/m², 125 mg/m², 160 mg/m², 175 mg/m², 200 mg/m², 210 mg/m², 220 mg/m², 260 mg/m², 및 300 mg/m² 중 어느 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 나노입자 조성물 중 파클리탁셀의 투여량은 3주 스케줄로 주어지는 경우에 약 100-400 mg/m², 또는 매주 스케줄로 주어지는 경우에 약 50-275 mg/m²의 범위일 수 있다.

[0127] 나노입자 조성물은 개체 (예컨대 인간)에게, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내, 경점막 및 경피를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 지속 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 문맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 동맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 복강내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 간내로 투여된다.

[0128] 조합 치료의 투여 방식

[0129] 본원에 기재된 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물에 대한 투여 요법은 단독요법 및 조합 치료 세팅 둘 다에 적용된다. 조합 요법 방법에 대한 투여 방식은 하기에 추가로 기재된다.

[0130] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제 (본원에 기재된 특정 화학요법제 포함)는 동시에 투여된다. 약물이 동시에 투여되는 경우에, 나노입자 중 약물 및 다른 치료제는 동일한 조성물에 함유될 수 있거나 (예를 들어, 조성물은 나노입자 및 다른 치료제 둘 다를 포함함) 또는 개별 조성물 중에 함유될 수 있다 (예를 들어, 나노입자는 하나의 조성물에 함유되고, 다른 치료제는 또 다른 조성물에 함유됨).

[0131] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 순차적으로 투여된다. 나노입자 조성물 또는 다른 치료제 중 어느 것이 먼저 투여될 수 있다. 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 개별 조성물에 함유되며, 이는 동일한 또는 상이한 패키지에 함유될 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 공동 투여이고, 즉, 나노입자 조성물의 투여 기간 및 다른 치료제의 투여 기간은 서로 중첩된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 다른 치료제의 투여 전 적어도 1회 주기 (예를 들어, 적어도 2, 3 또는 4회 주기 중 어느 것) 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 적어도 1, 2, 3 또는 4주 중 어느 것 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 거의 동시에 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 중 어느 하나 이내에) 종결된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 투여는 나노입자 조성물의 투여의 종결 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 어느 하나 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 투여는 나노입자 조성물의 투여의 개시 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 거의 동시에 개시되고 종결된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 거의 동시에 개시되고, 다른 치료제의 투여는 나노입자 조성물의 투여의 종결 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 어느 하나 동안) 계속된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 거의 동시에 중지되고, 다른 치료제의 투여는 나노입자 조성물의 투여의 개시 후에 (예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 중 어느 하나 후에) 개시된다.

[0133] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여는 비-공동 투여이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 투여는 다른 치료제가 투여되기 전에 종결된다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 투여는 나노입자 조성물이 투여되기 전에 종결된다. 이들 2개의 비-공동 투여 사이의 기간은 약 2 내지 8주, 예컨대 약 4주의 범위일 수 있다.

[0134] 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 치료제의 투여 빈도는 투여하는 의사의 판단에 기초하여 치료 과정에 걸쳐 조정될 수 있다. 개별적으로 투여되는 경우에, 약물-함유 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 상이한 투여 빈도 또는 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 약물-함유 나노입자 조성물은 매주 투여될 수 있는 반면, 화학요법제는 다소 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 약물-함유 나노입자 및/또는 화학요법제의 지속 연속 방출 제제가 사용될 수 있다. 지속 방출을 달성하기 위한 다양한 제제 및 장치가 관련 기술분야에 공지되어 있다. 본원에 기재된 투여 구성의 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0135] 나노입자 조성물 및 다른 치료제는 동일한 투여 경로 또는 상이한 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 일부

실시양태 (동시 투여 및 순차적 투여 둘 다의 경우)에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 치료제는 미리 결정된 비로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 치료제의 중량비는 약 1 대 1이다. 일부 실시양태에서, 중량비는 약 0.001 내지 약 1 및 약 1000 내지 약 1, 또는 약 0.01 내지 약 1 및 100 내지 약 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 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 중 어느 것 미만이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 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 중 어느 것 초과이다. 다른 비가 고려된다.

[0136] 탁산 및/또는 다른 치료제에 대해 요구되는 용량은 각각의 작용제가 단독으로 투여되는 경우에 통상적으로 요구되는 것보다 더 낮을 수 있다 (반드시는 아님). 따라서, 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 약물 및/또는 다른 치료제의 치료량 미만이 투여된다. "치료량 미만" 또는 "치료 수준 미만"은 치료량보다 더 적은, 즉, 나노입자 조성물 중 약물 및/또는 다른 치료제가 단독으로 투여되는 경우에 통상적으로 사용되는 양보다 더 적은 양을 지칭한다. 감소는 주어진 투여에서 투여된 양 및/또는 주어진 기간에 걸쳐 투여된 양 (감소된 빈도)의 관점에서 반영될 수 있다.

[0137] 일부 실시양태에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 나노입자 조성물 중 약물의 정상 용량을 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 감소시키도록 다른 화학요법제가 투여된다. 일부 실시양태에서, 동일한 정도의 치료를 달성하기 위해 요구되는 다른 치료제의 정상 용량을 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 초과 중 어느 것만큼 감소시키도록 충분한 나노입자 조성물 중 약물이 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 치료제 둘 다의 용량은 단독으로 투여되는 경우 각각의 상응하는 정상 용량과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 및 다른 치료제는 둘 다 치료 수준 미만, 즉, 감소된 수준으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 및/또는 다른 치료제의 용량은 확립된 최대 독성 용량 (MTD)보다 실질적으로 더 적다. 예를 들어, 나노입자 조성물 및/또는 다른 치료제의 용량은 MTD의 약 50%, 40%, 30%, 20% 또는 10% 미만이다.

[0139] 본원에 기재된 투여 구성의 조합이 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조합 요법 방법은 단독으로 또는 또 다른 요법, 예컨대 화학요법, 방사선 요법, 수술, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법, 화학면역요법, 간동맥-기반 요법, 동결요법, 초음파 요법, 간 이식, 국부 절제 요법, 고주파 절제 요법, 광역학 요법 등과 함께 수행될 수 있다. 추가로, 담도암이 발병할 위험이 더 큰 사람은 질환의 발병을 억제 및/또는 지연시키기 위한 치료를 받을 수 있다.

[0140] 본원에 기재된 다른 치료제는 개체 (예컨대 인간)에게 다양한 경로, 예컨대 비경구로, 예컨대 정맥내, 동맥내, 복강내, 폐내, 경구, 흡입, 소포내, 근육내, 기관내, 피하, 안내, 척수강내 또는 경피를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 경구로 투여된다.

[0141] 다른 치료제의 투여 빈도는 나노입자 조성물의 경우와 동일하거나 상이할 수 있다. 예시적인 빈도는 상기에 제공된다. 추가의 예로서, 다른 치료제는 1일 3회, 1일 2회, 매일, 1주 6회, 1주 5회, 1주 4회, 1주 3회, 1주 2회, 매주 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 매일 2회 또는 매일 3회 투여된다. 다른 치료제의 예시적인 양은 하기 범위 중 어느 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 약 0.5 내지 약 5 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 10 내지 약 15 mg, 약 15 내지 약 20 mg, 약 20 내지 약 25 mg, 약 20 내지 약 50 mg, 약 25 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 75 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 75 내지 약 100 mg, 약 100 내지 약 125 mg, 약 125 내지 약 150 mg, 약 150 내지 약 175 mg, 약 175 내지 약 200 mg, 약 200 내지 약 225 mg, 약 225 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 또는 약 450 내지 약 500 mg. 예를 들어, 다른 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 포함)의 용량으로 투여될 수 있다.

[0142] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 45 mg/m² 내지 약 350 mg/m²이고, 다른 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/kg 포함)이다.

일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 80 mg/m^2 내지 약 350 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다.

일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 80 mg/m^2 내지 약 300 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다.

일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 150 mg/m^2 내지 약 350 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다.

일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 80 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다.

일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 100 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 170 mg/m^2 내지 약 200 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은 약 200 mg/m^2 내지 약 350 mg/m^2 이고, 다른 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/kg 포함)이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀)의 유효량은 약 260 mg/m^2 이다. 임의의 상기 방법의 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 유효량은 약 $20\text{-}30 \text{ mg/kg}$, 약 $30\text{-}40 \text{ mg/kg}$, 약 $40\text{-}50 \text{ mg/kg}$, 약 $50\text{-}60 \text{ mg/kg}$, 약 $60\text{-}70 \text{ mg/kg}$, 약 $70\text{-}80 \text{ mg/kg}$, 약 $80\text{-}100 \text{ mg/kg}$, 또는 약 $100\text{-}120 \text{ mg/kg}$ 이다.

[0143] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은, 예를 들어 약 100 mg/m^2 및 약 125 mg/m^2 를 포함한, 약 75 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 이고, 다른 치료제의 유효량은, 예를 들어 약 25 mg/m^2 , 약 100 mg/m^2 , 약 500 mg/m^2 , 약 800 mg/m^2 , 및 약 100 mg/m^2 를 포함한, 약 20 mg/m^2 내지 약 1000 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 대안적 측정에서 언급된 투여량으로 투여되고, 예를 들어 백금-기반 작용제는 곡선하 면적 (AUC)에 기초하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 유효량은 약 $\text{AUC}=2$, 약 $\text{AUC}=3$, $\text{AUC}=4$, $\text{AUC}=5$, 또는 $\text{AUC}=6$ 이다.

[0144] 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물은 2종 이상의 다른 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 나노입자 조성물 중 탁산의 유효량은, 예를 들어 약 100 mg/m^2 및 약 125 mg/m^2 를 포함한, 약 75 mg/m^2 내지 약 150 mg/m^2 이고, 제1 다른 치료제의 유효량은, 예를 들어 약 25 mg/m^2 , 약 30 mg/m^2 , 약 35 mg/m^2 , 약 40 mg/m^2 , 및 약 45 mg/m^2 를 포함한, 약 20 mg/m^2 내지 약 50 mg/m^2 이고, 제2 다른 치료제의 유효량은, 예를 들어 약 800 mg/m^2 , 약 900 mg/m^2 , 약 1000 mg/m^2 , 약 1100 mg/m^2 , 및 약 1200 mg/m^2 를 포함한, 약 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 대안적 측정에서 언급된 투여량으로 투여되고, 예를 들어 백금-기반 작용제는 곡선하 면적 (AUC)에 기초하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 또 다른 치료제의 유효량은 약 $\text{AUC}=2$, 약 $\text{AUC}=3$, $\text{AUC}=4$, $\text{AUC}=5$, 또는 $\text{AUC}=6$ 이다.

[0145] 일부 실시양태에서, 다른 치료제의 적절한 용량은 다른 치료제가 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 투여되

는 임상 요법에서 대략적으로 이미 사용된 용량이다.

- [0146] 나노입자 조성물
- [0147] 본원에 기재된 나노입자 조성물은 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 (다양한 실시양태에서 이들로 본질적으로 이루어진) 나노입자를 포함한다. 수난용성 약물 (예컨대 탁산)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 W008/137148 (이들 각각은 그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되었다.
- [0148] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 1000 나노미터 (nm) 이하, 예컨대 약 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200 및 100 nm 중 어느 것 이하의 평균 직경을 갖는 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-여과가능하다.
- [0149] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 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 포함한, 약 200 nm 이하의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나)의 나노입자는, 예를 들어 약 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70 또는 60 nm 중 어느 하나 이하를 포함한, 약 200 nm 이하의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 적어도 약 50% (예를 들어 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나)의 나노입자는, 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 포함한, 약 20 내지 약 400 nm의 범위 내에 속한다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 알부민은 디설피드 결합을 형성할 수 있는 술프히드랄기를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 나노입자 부분 중 적어도 약 5% (예를 들어 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 중 어느 하나 포함)의 알부민은 가교된다 (예를 들어 1개 이상의 디설피드 결합을 통해 가교됨).
- [0151] 일부 실시양태에서, 나노입자는 알부민 (예를 들어, 인간 혈청 알부민)으로 코팅된 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 나노입자 및 비-나노입자 형태 둘 다의 탁산을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 탁산은 나노입자 형태이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 중 탁산은 중량 기준으로 나노입자의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나 초과를 구성한다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 비-중합체 매트릭스를 갖는다. 일부 실시양태에서, 나노입자는 중합체 물질 (예컨대 중합체 매트릭스)이 실질적으로 없는 탁산의 코어를 포함한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 나노입자 조성물의 나노입자 및 비-나노입자 부분 둘 다에 알부민을 포함하며, 여기서 나노입자 조성물 중 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% 중 어느 하나의 알부민은 나노입자 조성물의 비-나노입자 부분에 존재한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민, 예를 들어 인간 알부민 대 탁산의 중량비는 충분한 양의 탁산이 세포에 결합하거나 세포에 의해 수송되도록 하는 것이다. 상이한 알부민 및 탁산 조합에 대해 알부민 대 탁산의 중량비가 최적화되어야 할 것이지만, 일반적으로 알부민, 예를 들어 인간 알부민 대 탁산의 중량비 (w/w)는 약 0.01:1 내지 약 100:1, 약 0.02:1 내지 약 50:1, 약 0.05:1 내지 약 20:1, 약 0.1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 12:1, 약 4:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 9:1, 또는 약 9:1이다. 일부 실시양태에서, 알부민 대 탁산 중량비는 약 18:1 이하, 15:1 이하, 14:1 이하, 13:1 이하, 12:1 이하, 11:1 이하, 10:1 이하, 9:1 이하, 8:1 이하, 7:1 이하, 6:1 이하, 5:1 이하, 4:1 이하, 및 3:1 이하 중 어느 것이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 대 탁산의 중량비는 하기 중 어느 하나이다: 약 1:1 내지 약 18:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 12:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1:1 내지 약 2:1, 약 1:1 내지 약 1:1. 일부

실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 18:1 이하, 예컨대 약 15:1 이하, 예를 들어 약 10:1 이하이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민) 및 탁산의 중량비는 약 1:1 내지 약 18:1, 약 2:1 내지 약 15:1, 약 3:1 내지 약 13:1, 약 4:1 내지 약 12:1, 약 5:1 내지 약 10:1 중 어느 하나의 범위 내에 속한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 나노입자 부분 중 알부민 및 탁산의 중량비는 약 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:15 또는 그 미만 중 어느 하나이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 상기 특징 중 하나 이상을 포함한다.

[0155] 본원에 기재된 나노입자는 건조 제제 (예컨대 동결건조 조성물)로 존재하거나 또는 생체적합성 매질 중에 현탁될 수 있다. 적합한 생체적합성 매질은 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 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0156] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 인간 혈청 알부민을 포함한다. 인간 혈청 알부민 (HSA)은 M_r 65K의 고도로 가용성인 구상 단백질이고, 585개의 아미노산으로 이루어진다. HSA는 혈장에 가장 풍부한 단백질이고, 인간 혈장의 콜로이드 삼투압의 70-80%를 차지한다. HSA의 아미노산 서열은 총 17개의 디설피드 가교, 1개의 유리 티올 (Cys 34) 및 단일 트립토판 (Trp 214)을 함유한다. HSA 용액의 정맥내 사용은 저혈량성 쇼크의 예방 및 치료에 대해 지시되었고 (예를 들어, 문헌 [Tullis, JAMA, 237, 355-360, 460-463, (1977) 및 Houser et al., Surgery, Gynecology and Obstetrics, 150, 811-816 (1980)] 참조), 신생아 고빌리루빈혈증의 치료에서의 교환 수혈과 함께 지시되었다 (예를 들어, 문헌 [Finlayson, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 6, 85-120, (1980)] 참조). 소 혈청 알부민과 같은 다른 알부민도 고려된다. 이러한 비-인간 알부민의 사용은, 예를 들어 비-인간 포유동물, 예컨대 수의학에서의 이들 조성물의 사용의 맥락 (가정용 애완동물 및 농업용 맥락 포함)에서 적절할 수 있다.

[0157] 인간 혈청 알부민 (HSA)은 다중 소수성 결합 부위 (HSA의 내인성 리간드인 지방산에 대해 총 8개)를 갖고, 다양한 세트의 탁산, 특히 중성 및 음으로 하전된 소수성 화합물에 결합한다 (Goodman et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed, McGraw-Hill New York (1996)). HSA의 서브도메인 IIA 및 IIIA에서 2개의 고친화도 결합 부위가 제안되었으며, 이들은 극성 리간드 특색부에 대한 부착 지점으로서 기능하는 표면 근처의 하전된 리신 및 아르기닌 잔기를 갖는 고도로 연장된 소수성 포켓이다 (예를 들어, 문헌 [Fehske et al., Biochem. Pharmacol., 30, 687-92 (198a), Vorum, Dan. Med. Bull., 46, 379-99 (1999), Kragh-Hansen, Dan. Med. Bull., 1441, 131-40 (1990), Curry et al., Nat. Struct. Biol., 5, 827-35 (1998), Sugio et al., Protein. Eng., 12, 439-46 (1999), He et al., Nature, 358, 209-15 (199b), 및 Carter et al., Adv. Protein. Chem., 45, 153-203 (1994)] 참조). 파클리탁셀 및 프로포폴은 HSA에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Paal et al., Eur. J. Biochem., 268(7), 2187-91 (200a), Purcell et al., Biochim. Biophys. Acta, 1478(a), 61-8 (2000), Altmayer et al., Arzneimittelforschung, 45, 1053-6 (1995), 및 Garrido et al., Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación, 41, 308-12 (1994)] 참조). 추가로, 도세탁셀은 인간 혈장 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [Urien et al., Invest. New Drugs, 14(b), 147-51 (1996)] 참조).

[0158] 나노입자 조성물 중 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 일반적으로 탁산에 대한 담체로서의 역할을 하고, 즉, 나노입자 조성물 중 알부민은 알부민을 포함하지 않는 조성물과 비교하여 탁산을 수성 매질 중에 더 용이하게 현탁가능하게 하거나 또는 현탁액을 유지하는 것을 돕는다. 이것은 탁산을 가용화하기 위한 독성 용매 (또는 계면활성제)의 사용을 피할 수 있어서, 개체 (예컨대 인간)로의 탁산 투여의 1종 이상의 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 나노입자 조성물은 계면활성제, 예컨대 크레모포르 (Cremophor) (크레모포르 EL® (바스프))가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 계면활성제가 실질적으로 없다 (예컨대 없다). 나노입자 조성물이 개체에게 투여되는 경우에 나노입자 조성물 중 크레모포르 또는 계면활성제의 양이 개체에서 1종 이상의 부작용(들)을 유발하는데 충분하지 않다면, 조성물은 "크레모포르가 실질적으로 없다" 또는 "계면활성제가 실질적으로 없다". 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 약 20%, 15%, 10%, 7.5%, 5%, 2.5% 또는 1% 중 어느 하나 미만의 유기 용매 또는 계면활성제를 함유한다.

[0159] 본원에 기재된 나노입자 조성물 중 알부민의 양은 나노입자 조성물 중 다른 성분에 따라 달라질 것이다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은, 예를 들어 안정한 콜로이드 현탁액 (예컨대 안정한 나노입자 현탁액)의 형태

로 수성 현탁액 중에 탁산을 안정화시키는데 충분한 양으로 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 매질 중에서 탁산의 침강 속도를 감소시키는 양으로 존재한다. 입자-함유 조성물의 경우, 알부민의 양은 또한 탁산의 나노입자의 크기 및 밀도에 좌우된다.

[0160] 탁산이 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 것 동안 수성 매질 중에 현탁된 채로 (예컨대 가시적 침전 또는 침강 없이) 유지되는 경우, 탁산은 수성 현탁액 중에 "안정화"되어 있다. 현탁액은 일반적으로 개체 (예컨대 인간)에 대한 투여에 적합하나 반드시 그러한 것은 아니다. 현탁액의 안정성은 일반적으로 (반드시는 아님) 저장 온도 (예컨대 실온 (예컨대 20-25°C) 또는 냉장 조건 (예컨대 4°C))에서 평가된다. 예를 들어, 현탁액이 현탁액을 제조한지 약 15분 후에, 육안으로 또는 광학 현미경 하에 100배로 관찰하였을 때 엉김 또는 입자 응집을 가시적으로 나타내지 않는다면, 현탁액은 저장 온도에서 안정하다. 안정성은 또한 가속 시험 조건 하에, 예컨대 약 40°C보다 높은 온도에서 평가될 수 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 알부민은 수성 현탁액 중 탁산을 특정 농도에서 안정화시키는데 충분한 양으로 존재한다. 예를 들어, 나노입자 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 것을 포함할, 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 것이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 나노입자 조성물에 계면활성제 (예컨대 크레모포르)가 없거나 또는 실질적으로 없도록, 계면활성제 (예컨대 크레모포르)의 사용을 피하는 양으로 존재한다.

[0162] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 액체 형태에서 약 0.1% 내지 약 50% (w/v) (예를 들어 약 0.5% (w/v), 약 5% (w/v), 약 10% (w/v), 약 15% (w/v), 약 20% (w/v), 약 30% (w/v), 약 40% (w/v), 또는 약 50% (w/v))의 알부민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 액체 형태에서 약 0.5% 내지 약 5% (w/v)의 알부민을 포함한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 알부민은 나노입자 조성물이 유의한 부작용 없이 개체 (예컨대 인간)에게 투여되도록 한다. 일부 실시양태에서, 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)은 인간에 대한 탁산 투여의 1종 이상의 부작용을 감소시키는데 효과적인 양으로 존재한다. 용어 "탁산 투여의 1종 이상의 부작용을 감소시키는 것"은 탁산에 의해 유발되는 1종 이상의 바람직하지 않은 영향, 뿐만 아니라 탁산을 전달하기 위해 사용된 전달 비히클 (예컨대 탁산을 주사에 적합하도록 하는 용매)에 의해 유발되는 부작용의 감소, 완화, 제거 또는 회피를 지칭한다. 이러한 부작용은, 예를 들어 골수억제, 신경독성, 과민성, 염증, 정맥 자극, 정맥염, 통증, 피부 자극, 말초 신경병증, 호중구감소성 열, 아나필락시스 반응, 정맥 혈전증, 혈관외유출 및 그의 조합을 포함한다. 그러나, 이들 부작용은 단지 예시적이고, 탁산과 연관된 다른 부작용 또는 부작용의 조합은 감소될 수 있다.

[0164] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 아브락산(Abraxane)[®] (Nab-파클리탁셀)을 포함한다. 일부 실시예들에서, 나노입자 조성물은 아브락산[®] (Nab-파클리탁셀)이다. 아브락산[®]은 인간 알부민 USP에 의해 안정화된 파클리탁셀의 제제이며, 이는 직접적으로 주사가 가능한 생리학적 용액 중에 분산될 수 있다. 적합한 수성 매질, 예컨대 0.9% 염화나트륨 주사액 또는 5% 텍스트로스 주사액 중에 분산되는 경우에, 아브락산[®]은 파클리탁셀의 안정한 콜로이드 현탁액을 형성한다. 콜로이드 현탁액 중 나노입자의 평균 입자 크기는 약 130 나노미터이다. HSA는 물 중에 자유 가용성이기 때문에, 아브락산[®]은, 예를 들어 약 2 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 약 5 mg/ml을 포함할, 묽은 (0.1 mg/ml 파클리탁셀) 내지 진한 (20 mg/ml 파클리탁셀) 범위의 광범위한 농도로 재구성될 수 있다.

[0165] 나노입자 조성물을 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 탁산 (예컨대 파클리탁셀) 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 함유하는 나노입자는 고전단력 조건 (예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화 등) 하에 제조될 수 있다. 이들 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,916,596; 6,506,405; 6,749,868 및 6,537,579, 및 또한 미국 특허 공개 번호 2005/0004002, 2007/0082838, 2006/0263434 및 PCT 출원 W008/137148에 개시되어 있다.

[0166] 간략하게, 탁산 (예컨대 파클리탁셀)이 유기 용매 중에 용해되고, 용액이 알부민 용액에 첨가될 수 있다. 혼합물이 고압 균질화에 적용된다. 이어서 유기 용매가 증발에 의해 제거될 수 있다. 수득된 분산액이 추가로 동결건조될 수 있다. 적합한 유기 용매는, 예를 들어 케톤, 에스테르, 에테르, 염소화 용매, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 용매를 포함한다. 예를 들어, 유기 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 클로로포름/에탄올 (예를 들어

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

- [0167] 나노입자 조성물 중 다른 성분
- [0168] 본원에 기재된 나노입자는 다른 치료제, 부형제 또는 안정화제를 포함하는 조성물 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 나노입자의 음 제타 전위를 증가시킴으로써 안정성을 증가시키기 위해, 특정 음으로 하전된 성분이 첨가될 수 있다. 이러한 음으로 하전된 성분은 글리코콜산, 콜산, 케노데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코케노데옥시콜산, 타우로케노데옥시콜산, 리토콜산, 우르소데옥시콜산, 데히드로콜산 및 다른 것으로 이루어진 담즙산의 담즙 염; 하기 포스파티딜콜린: 팔미토일올레오일포스파티딜콜린, 팔미토일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일리놀레오일포스파티딜콜린, 스테아로일올레오일포스파티딜콜린, 스테아로일아라키도일포스파티딜콜린 및 디팔미토일포스파티딜콜린을 포함하는 레시틴 (난황) 기재 인지질을 포함한 인지질; L- α 디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC), 디올레오일포스파티딜콜린 (DOPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 수소화 대두 포스파티딜콜린 (HSPC) 및 다른 관련 화합물을 포함한 다른 인지질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 음으로 하전된 계면활성제 또는 유화제, 예를 들어 소듐 콜레스테릴 술페이트 등이 또한 첨가제로서 적합하다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 인간에게 투여하는데 적합하다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은 포유동물, 예컨대 수의학적 맥락에서 가정용 애완동물 및 농업용 동물에게 투여하는데 적합하다. 나노입자 조성물의 매우 다양한 적합한 제제가 존재한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,916,596 및 6,096,331 참조). 하기 제제 및 방법은 단지 예시적이고, 어떤 식으로든 제한되지 않는다. 경구 투여에 적합한 제제는 (a) 액체 용액, 예컨대 희석제, 예컨대 물, 염수 또는 오렌지 주스 중에 용해된 유효량의 화합물, (b) 고체 또는 과립으로서, 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 사체 또는 정제, (c) 적절한 액체 중 현탁액, 및 (d) 적합한 예멸전으로 이루어질 수 있다. 정제 형태는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 미세결정질 셀룰로스, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로스 소듐, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 습윤제, 보존제, 향미제, 및 약리학상 상용성인 부형제 중 1종 이상을 포함할 수 있다. 로젠지 형태는 활성 성분을 향미제, 통상적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 포함할 수 있을 뿐만 아니라, 파스틸은 활성 성분을 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아 중에 포함할 수 있고, 예멸전, 겔 등은 활성 성분 이외에도, 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 부형제를 함유할 수 있다.
- [0170] 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 염수 용액, 시럽, 메틸셀룰로스, 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제제는 운할제, 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 보존제, 감미제 또는 향미제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0171] 비경구 투여에 적합한 제제는, 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 상용성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성, 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있으며, 사용 직전에 단지 주사를 위한 멸균 액체 부형제, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 동결-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다. 주사가 가능한 제제가 바람직하다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물은, 예를 들어 약 5.0 내지 약 8.0, 약 6.5 내지 약 7.5, 및 약 6.5 내지 약 7.0 중 어느 것의 pH 범위를 포함한, 약 4.5 내지 약 9.0의 pH 범위를 갖도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 나노입자 조성물의 pH는, 예를 들어 약 6.5, 7 또는 8 중 어느 것 이상 (예컨대 약 8)을 포함한, 약 6 이상으로 제제화된다. 나노입자 조성물은 또한 적합한 장성 조절제, 예컨대 글리세롤을 첨가함으로써 혈액과 등장성이 되도록 할 수 있다.
- [0173] 키트, 의약, 조성물 및 단위 투여량
- [0174] 본 발명은 또한 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 키트, 의약, 조성물 및 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0175] 본 발명의 키트는 탁산-함유 나노입자 조성물 (또는 단위 투여 형태 및/또는 제조 물품) 및/또는 또 다른 치료제 (예컨대 본원에 기재된 작용제)를 포함하는 1개 이상의 용기를 포함하고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된

임의의 방법에 따라 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 키트는 치료에 적합한 개체 선택에 관한 설명을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 키트에 공급된 지침서는 전형적으로 라벨 또는 패키지 삽입물 (예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트) 상의 서면 지침서이지만, 기계-판독가능한 지침서 (예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 운반되는 지침서)가 또한 허용된다.

[0176] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 키트는 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, 및 b) 담도암의 치료를 위해 나노입자 조성물을 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 유효량의 a) 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물, b) 또 다른 치료제, 및 c) 담도암의 치료를 위해 나노입자 조성물 및 다른 치료제를 투여하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 나노입자 및 다른 치료제는 개별 용기 또는 단일 용기에 존재할 수 있다. 예를 들어, 키트는 1종의 별개의 조성물을 포함할 수 있거나, 또는 1종의 조성물이 나노입자를 포함하고 1종의 조성물이 또 다른 치료제를 포함하는 것인 2종 이상의 조성물을 포함할 수 있다.

[0177] 본 발명의 키트는 적합한 포장 내에 있다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지, 가요성 포장 (예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 키트는 임의로 추가의 성분, 예컨대 완충제 및 해석 정보를 제공할 수 있다. 따라서, 본 출원은 또한 바이알 (예컨대 밀봉된 바이알), 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0178] 나노입자 조성물의 사용과 관련된 지침서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 스케줄 및 투여 경로에 대한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지 (예를 들어, 다중-용량 패키지) 또는 하위-단위 용량일 수 있다. 예를 들어, 연장된 기간, 예컨대 1주, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 초과 중 어느 것 동안 개체의 효과적인 치료를 제공하기 위해 본원에 개시된 바와 같은 충분한 투여량의 탁산 (예컨대 파클리탁셀)을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 탁산 및 제약 조성물의 다중 단위 용량 및 사용에 대한 지침서를 포함할 수 있으며, 약국, 예를 들어 병원 약국 및 조제 약국에서 저장 및 사용하기에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0179] 본원에 기재된 방법에 유용한 의약, 약제, 조합물, 조성물 및 단위 투여 형태가 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 담도암을 치료하는데 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 담도암을 치료하는데 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공되며, 여기서 의약 (또는 조성물)은 추가로 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 탁산 및 알부민 (예컨대 인간 혈청 알부민)을 포함하는 나노입자를 포함하는, 담도암을 치료하는데 사용하기 위한 의약 (또는 조성물)이 제공되며, 여기서 의약 (또는 조성물)은 추가로 적어도 1종의 다른 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 담도암을 위한 의약의 제조에 있어서 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 용도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 담도암을 위한 의약의 제조에 있어서 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 용도가 제공되며, 여기서 의약은 추가로 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 담도암을 위한 의약의 제조에 있어서 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물의 용도가 제공되며, 여기서 의약은 추가로 적어도 1종의 다른 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 개체에서 담도암을 위한 의약 조합물의 제조에 있어서 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제의 용도가 제공된다. 일부 실시양태에서, 담도암의 치료를 필요로 하는 개체에서 담도암을 치료하는데 사용하기 위한 a) 탁산 및 알부민을 포함하는 나노입자를 포함하는 조성물 및 b) 또 다른 치료제를 포함하는 조합물이 제공된다.

[0180] 관련 기술분야의 통상의 기술자라면 여러 실시양태가 본 발명의 범주 및 취지 내에서 가능하다는 것을 인식할 것이다. 본 발명은 이제 하기 비제한적 실시예를 참조하여 보다 상세히 기재될 것이다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하지만, 물론 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0181] 실시예

[0182] 실시예 1

[0183] 본 실시예는 담관암종의 1차 치료로서 nab-파클리탁셀 및 겐시타빈의 조합의 안전성 및 효능에 대한 다중-기관 임상 연구를 나타낸다.

[0184] 본 연구는 진행성 또는 전이성 담관암종을 갖는 환자의 1차 치료를 위한 단일-부문, 2-단계 연구로서 설계된다. 단계 I에서, 환자는 28-일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 125 mg/m²의 nab-파클리탁셀에 이어서 1000 mg/m²

의 겐시타빈의 조합을 정맥내 투여에 의해 받는다. 투여는 질환 진행, 허용되지 않는 독성의 발생, 연구자의 견해에서 환자가 요법으로부터 더 이상 이익을 얻지 않을 때까지, 의뢰자의 요청시, 동의 철회, 또는 사망까지 계속된다. 단계 I에 등록된 환자의 집단이 투여 6개월 후에 무진행 생존 (PFS)을 나타내는 경우, 연구는 단계 I에서 개시된 것과 동일한 투여 처방을 받는 단계 II에서의 제2 집단으로 확장될 것이다. 환자는 기관 표준에 따라 예비투약을 받는다.

- [0185] 환자 적격성 기준은 다음을 포함한다: (i) 선행 전신 화학요법을 받지 않았으면서 진행성 또는 전이성 담관암종을 가짐; (ii) RECIST v.1.1에 따른 방사선촬영으로 측정가능한 질환; (iii) 수술을 받았을 수 있거나, 이전 방사선 또는 간-지정 요법을 받았을 수 있음; (iv) 18세 초과 연령; (v) ECOG PS 0-1; 및 (vi) 차일드-퍼 < 8.
- [0186] 일반 정보 (예를 들어, 성별, 인종, 연령) 및 초기 실험실 평가를 얻는 것을 포함하여, 각각의 환자에 대해 초기 평가가 수행된다. 초기 실험실 평가는 다음의 평가를 포함한다: (i) ECOG PS; (ii) 종양 위치 (예를 들어, 간내, 간문주위, 원위 간외); (iii) 질환의 정도 (예를 들어, 국부 진행성, 전이성); 및 CA 19-9 수준. 환자 혈액 및 종양 샘플은 또한 순환 종양 세포 (CTC), 시티딘 데아미나제 (CDA), 인간 평형화 뉴클레오시드 수송체 1 (hENT1), 산성 및 시스테인 풍부 분비 단백질 (SPARC), 및 섬유증을 포함한 바이오마커 평가를 가능하게 하기 위해 연구 치료의 투여 전에 수집된다. 겐시타빈 (활성 및 불활성) 대사물의 존재가 또한 평가될 것이다.
- [0187] 연구 치료는 환자 등록 후 10 작업일 이내에 시작한다. 치료 과정 동안, 환자는 RECIST v1.1을 통해 치료에 대한 반응을 평가하기 위해, 초기 평가로 시작하여 8주마다 방사선촬영 평가를 받는다. 추가의 환자 혈액 및 종양 샘플은 치료 동안 수집될 수 있다. 환자 혈액 및/또는 종양 샘플은 치료의 완료 또는 중단 후에 수집될 수 있다.
- [0188] 호중구감소증, 혈소판감소증, 피로, 빈혈, 백혈구감소증, 말초 신경병증, 설사, 폐혈증, 저나트륨혈증, 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)의 증가의 모니터링을 포함하여, 유해 사건이 치료 동안 모니터링된다. 유해 사건은, 예를 들어 신체 검사, 활력 징후, ECG, 및 실험실 평가 (예를 들어, 혈청 화학, 혈액학)에 의해 모니터링된다.
- [0189] 1차 종점은 투여 6개월 후에 무진행 생존 (PFS)이다. 2차 종점은 안전성, 종양 진행까지의 시간 (TTP), 전체 반응률 (ORR), 질환 제어율 (DCR), 종양 무진행 생존 (PFS), 종양 전체 생존 (OS), 및 임상 효능에 대한 CA19-9의 변화의 상관관계를 포함한다. 탐색적 목적은 CTC의 변화와 생존 측정과의 상관관계, 및 기질 CDA, hENT1 및 SPARC를 포함한 CDA, hENT1, SPARC와 생존 측정과의 상관관계를 포함한다.
- [0190] 실시예 2
- [0191] 본 실시예는 담도암의 치료를 위한 nab-파클리탁셀, 겐시타빈 및 시스플라틴의 조합의 안전성 및 효능에 대한 다중-기관 임상 연구를 나타낸다.
- [0192] 본 연구는 담도암을 갖는 환자의 1차 치료를 위한 단일-부문, 2개 투여량 군 연구로서 설계된다. 모든 환자는 21-일 주기의 제1일 및 제8일에 nab-파클리탁셀에 이어서 시스플라틴, 및 후속적으로 겐시타빈이 정맥내로 투여된다. 보다 높은 투여량 군에서의 환자는 초기에 125 mg/m² nab-파클리탁셀, 1000 mg/m² 겐시타빈, 및 25 mg/m² 시스플라틴으로 치료된다. 보다 낮은 투여량 군에서의 환자는 초기에 100 mg/m² nab-파클리탁셀, 800 mg/m² 겐시타빈, 및 25 mg/m² 시스플라틴으로 치료된다. 치료-관련 독성에 대해 용량 조절, 예를 들어 감소, 중단, 및 성장 인자 치료가 허용된다. 투여는 질환 진행, 허용되지 않는 독성의 발생, 연구자의 견해에서 환자가 요법으로부터 더 이상 이익을 얻지 않을 때까지, 의뢰자의 요청시, 동의 철회, 또는 사망까지 계속된다.
- [0193] 환자 포함 적격성 기준은 다음을 포함한다: (i) 18세 이상임; (ii) 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 간내 또는 간외 담관암종 또는 담낭암; (iii) 진단 영상화 연구에서 기록된 전이성 또는 절제불가능한 질환; (iv) 선행 화학요법 부재 (선행 보조 요법은 제1 용량의 시험 의약으로부터 6개월 초과 전에 받은 경우에만 허용됨); (v) ECOG PS ≤ 1; 및 (vi) 적절한 혈액, 간 및 신장 기능.
- [0194] 환자 배제 기준은 다음을 포함한다: (i) 등급 ≥ 2의 말초 신경병증; (ii) 시험 참여를 위태롭게 할 수 있는 동시 중증 및/또는 비제어된 의학적 상태; (iii) 여성의 임신 또는 수유; 및 (iv) 알려진 중추 신경계 질환 (치료된 뇌 전이는 제외됨).
- [0195] 일반 정보, 예를 들어 성별, 인종, 연령, 및 초기 실험실 평가를 포함한 초기 평가가 각각의 환자에 대해 수행된다. 초기 실험실 평가는 다음의 평가를 포함한다: (i) ECOG PS; (ii) 종양 위치 및 유형 (예를 들어, 간외

담관암종, 간내 담관암종, 담낭암); (iii) 질환 병기 (예를 들어, 국부 진행성, 전이성); 및 CA 19-9 수준.

[0196] 치료에 대한 반응은 RECIST 기준에 따라 약 3주기마다 평가된다.

[0197] 호중구감소증, 혈소판감소증, 피로, 빈혈, 백혈구감소증, 말초 신경병증, 설사, 패혈증, 저나트륨혈증, 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT)의 증가의 모니터링을 포함하여, 유해 사건이 치료 동안 모니터링된다. 유해 사건은, 예를 들어 신체 검사, 활력 징후, ECG, 실험실 평가 (예를 들어, 혈청 화학, 혈액학)에 의해 모니터링된다.

[0198] 1차 종점은 무진행 생존 (PFS)이다. 2차 종점 목적은 반응률 (RR), 질환 제어율 (DCR; 부분 반응 (PR) 플러스 완전 반응 (CR) 플러스 안정 질환 (SD) 비율로 정의됨), 전체 생존 (OS), 및 안전성을 포함한다.