

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0060625
(43) 공개일자 2024년05월08일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/138 (2006.01) A61K 31/475 (2006.01)
 A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 G01N 33/50 (2017.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/138 (2013.01)
 A61K 31/475 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7010862</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년09월15일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년04월01일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/043601</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/043883
 국제공개일자 2023년03월23일</p> <p>(30) 우선권주장
 63/244,412 2021년09월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 사이토메트릭 테라퓨틱스, 인크.
 미국 19904 텔라웨어 도버 뉴 버튼 로드 850 스위트 201</p> <p>(72) 발명자
 와이젠탈, 래리
 미국 92647 캘리포니아 헌팅턴 비치 버크 레인 16512
 그레이스, 윌리엄
 미국 11030 뉴욕 플랜덤 쇼어 드라이브 10</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 삼중제 요법**(57) 요약**

삼중제 요법을 이용한 암의 치료 방법이 개시된다. 방법은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈(TGV)을 포함한, 2 또는 3가지의 상이한 항종양 의약을 이용한 암 치료 레지멘을 포함한다. 암 치료 레지멘은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함할 수 있다. 암 치료 레지멘은 처방된 치료에 대한 아쥬반트로서 타목시펜과 게피티닙의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함할 수 있다. 암 치료 레지멘은 주기적일 수 있거나 메트로놈 투여를 이용한 연속적인 메트로놈 치료일 수 있다. 암 치료 레지멘은 주기적일 수 있고, 이후 메트로놈 투여를 이용한 연속적인 메트로놈 치료가 이어질 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

G01N 33/5011 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 레지멘은 3일 동안 타목시펜과 게피티닙을 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 레지멘은 타목시펜과 게피티닙을 연속 3일 동안 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 연속 3일 중 2일차에 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 레지멘은 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 그보다 덜 빈번하게 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 게피티닙은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 타목시펜은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 비노렐빈은 투여당 5 내지 250 mg/m^2 의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 레지멘은 1일, 연속 2일, 연속 3일, 연속 4일, 연속 5일, 연속 6일, 연속 7일, 연속 8일, 연속 9일, 또는 연속 10일에 걸쳐 실시되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 레지멘은

레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 150 내지 225 mg/m^2 의 게피티닙을 경구 투여하는 단계,

레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 64 내지 96 mg/m^2 의 타목시펜을 경구 투여하는 단계, 및

레지멘의 2일차에 대상체에게 유효량의 비노렐빈을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 정맥내 투여되는, 인간 대

상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 10 내지 96 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 187.5 mg/m^2 의 게피티닙은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 80 mg/m^2 의 타목시펜은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 80 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 30 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 17

타목시펜, 게피티닙, 및 처방된 화학요법제의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 타목시펜은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 게피티닙은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 처방된 화학요법제는 처방된 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 처방된 화학요법제는 환자가 내성을 갖게 된 화학요법제인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 0.5 내지 3.6 m^2 의 체표면적을 갖는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 레지멘은 약 2주마다 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 레지멘은 약 3주마다 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 고형 암 또는 혈액 암인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 I기 암, II기 암, III기 암, 또는 IV기 암인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신 피질 암종 카포시 육종(연조직 육종), AIDS 관련 림프종(림프종), 원발성 CNS 림프종(림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형양/형문근양종양, 피부 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 뼈암(유잉 육종 및 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 원발성 불명의 암종, 심장 종양, 수모세포종 및 기타 CNS 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁경부암, 소아암, 담관암종, 척색종, 소아 골암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 증식성 종양, 결장직장암, 두개인두종, 균상 식육종 및 세자리 증후군, 상피관암종(DCIS), 배아 종양, 수모세포종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유엽신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 생식선외 생식 세포 종양, 안구암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 나팔관암, 뼈의 섬유성 조직구종, 골육종, 담낭암, 위(Gastric)(위(Stomach))암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양, 생식 세포 종양, 소아 중추신경계 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 고환암, 임신성 용모성 질환, 모세포 백혈병, 두경부암, 심장 종양, 소아기, 간세포(간)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 호지킨 림프종, 하인두암(두경부암), 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직 육종), 신장(신장 세포)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암(두경부암), 백혈병, 입술 및 구강암(두경부암), 간암, 폐암(비소세포암, 소세포암, 폐모세포종, 기관지 종양), 림프종, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 안내 흑색종, 메르켈 세포 암종(피부암), 악성 중피종, 전이성 암, 잠복 원발성(두경부암)을 동반한 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 변화가 있는 정중선 암종, 구강암(두경부암), 다발성 내분비선 종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상 식육종(림프종), 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 골수성 백혈병, 만성(CML), 골수성 백혈병, 급성(AML), 만성 골수증식성 종양, 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 입술 및 구강암(Oral Cavity Cancer) 및 구인두암(두경부암), 골육종 및 골 치료 미분화 다형성육종, 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬 세포 종양), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포종양/다발 골수종, 흉막폐모세포종(폐암), 임신 및 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 소아회귀암, 직장암, 재발암, 신장 세포(신장)암, 망막모세포종, 형문근육종(소아 연조직 육종), 타액선암(두경부암), 육종, 소아 형문근육종(연조직 육종), 소아 환관 종양(연조직 육종), 유잉 육종(골암), 카포시 육종(연조직 육종), 골육종(골암), 연조직 육종, 자궁 육종, 세자리 증후군(림프종), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부의 편평 세포 암종, 잠복 원발성을 동반한 편평 경부암, 전이성(두경부암), 위(Stomach)(위(Gastric))암, 피부 T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 비인두암, 구인두암, 하인두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 기관지 종양(폐암), 신우 및 요관의 이행 세포암(신장(신장 세포)암), 원인불명의 원발성, 요관 및 신우의 암종, 이행세포암(신장(신장 세포)암), 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁육종, 질암, 혈관 종양, 외음부암 및 윌름스 종양 및 기타 소아 신장 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암, 대장(결장)암, 췌장암, 식도암, 피부암(흑색종 및 편평 세포)암, 전립선암, 신경내분비암, 폐(소세포 및 대세포) 암, 뇌(GBM) 암, 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 수막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 방법 전의 암 종양 크기에 비해, 암 종양의 크기의 감소를 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 방법 전의 순환성 암 마커(들)의 수준에 비해 순환성 암 마커(들)의 수준의 감소를 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 방법 전의 대상체의 과거 비교 자기 평가(ACSA: Anamnestic Comparative Self Assessment)에 비해, 대상체의 ACSA의 개선을 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 30

메트로놈(metronomic) 투여로 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 레지멘은 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계, 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계, 및 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 레지멘은 선택적으로 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 암의 치료 방법 후, 수 개월 또는 수 년의 기간 동안 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

청구항 33

선택적으로 블리스터 팩에 타목시펜과 게피티닙을 포함하는 키트로서, 각 블리스터 팩은 일일 사용을 위한 용량의 타목시펜과 게피티닙을 포함하는, 키트.

청구항 34

타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는 키트.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, 게피티닙은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 36

제33항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 게피티닙은 약 37.5 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 타목시펜은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 38

제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 타목시펜은 약 20 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 39

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 타목시펜과 게피티닙은 단일 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 40

제33항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 타목시펜과 게피티닙은 약 20 mg의 타목시펜 및 약 37.5 mg의 게피티닙을 포함하는 단일 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 비노렐빈은 약 5 내지 500 mg의 액체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 42

제33항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 비노렐빈은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.

청구항 43

암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합의 시험관내 시험을 포함하는 방법으로서, 약물 조합은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 시험관내 시험은 비노렐빈 투여 전, 투여와 같이, 및/또는 투여 후에 타목시펜과 게피티닙을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 시험관내 시험은 암 세포 생존을 측정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 시험관내 시험이 대상체로부터 획득된 세포의 암 세포 생존의 실질적인 감소를 제공하는 경우, 제1항 내지 제16항 및 제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 따른 대상체에서의 암의 치료를 추가로 포함하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 암 세포 생존의 실질적인 감소는 암 세포 생존의 50% 내지 100% 감소를 포함하는, 방법.

청구항 48

암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합 시험을 포함하는 단계 - 여기서, 약물 조합은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함함 -; 및 제1항 내지 제16항 및 제20항 내지 제32항 중 어느 한 항의 방법을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2021년 9월 15일자 출원된 미국 임시 특허 출원 제63/244,412호에 대한 우선권과 이의 이익을 주장하고, 이의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 암의 전신 치료를 위한 삼중제 요법, 특히 광범위한 암의 치료에서 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈("TGV")의 조합에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 다수의 유형의 암 치료가 암에 대항하기 위해 개발되었다. 치료는 환자별로 가변적일 수 있고, 환자에게 가장 유용할 수 있는 암 치료를 확립하기 위한 바이오마커 시험이 포함될 수 있다. 이용가능한 암 치료는 화학요법, 표적 치료, 호르몬 치료, 면역요법, 줄기 세포 이식, 및 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료와 같은 전신 치료를 포함한다. 이들은 또한 방사선 치료와 같은 국부 치료; 및 수술과 같은 국소 치료를 포함한다.
- [0006] 암 환자가 받는 치료의 유형은 일반적으로 암 자체와 암이 얼마나 진행되었는지에 따른다. 암을 갖는 일부 사람은 국소 암에 대한 수술, 또는 국부 암에 대한 국부 치료와 같은 단 하나의 치료만을 받을 것이다. 그러나, 대부분의 사람은 화학요법 및/또는 방사선 치료와 수술과 같은 치료의 조합을 받을 것이다.
- [0007] 심지어 사용되는 치료의 유형을 가장 정확하게 결정하여도, 환자의 암은 선택된 치료에 대한 내성을 갖게될 수 있다. 다수의 암 유형에 대해 광범위한 활성을 갖는 개선된 암 치료에 대한 요구가 존재하고, 표준 전신 치료에 대한 내성이 있는 암에 대한 활성을 갖는 치료에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

- [0008] 본 개시내용은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0009] 본 개시내용은 또한 타목시펜, 게피티닙, 및 처방된 화학요법제의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0010] 본 개시내용은 또한 메트로놈(metronomic) 투여에서 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0011] 본 개시내용은 또한 선택적으로 블리스터 팩에 타목시펜과 게피티닙을 포함하는 키트에 관한 것으로서, 각 블리스터 팩은 일일 사용을 위한 용량의 타목시펜과 게피티닙을 포함한다. 본 개시내용의 다른 키트는 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는 것을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 개시내용은 목적하는 실시형태의 하기 상세한 설명 및 이에 포함된 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다.
- [0013] 이러한 본문 전반에 걸쳐, 설명은 항암 치료제의 사용 방법을 언급한다.
- [0014] 명확성을 위해, 별도의 실시형태와 관련하여 본원에 기재된 방법의 특정 특징은 단일 실시형태에서 조합되어 제공될 수도 있음을 이해해야 한다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 실시형태와 관련하여 설명된 개시된 방법의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 하위 조합으로 제공될 수도 있다.
- [0015] 설명의 양태에 관한 다양한 용어가 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된다. 상기 용어는 달리 제시하지 않는 한 당업계의 이들의 일반적인 의미로 제시된다. 구체적으로 정의된 다른 용어는 본원에 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석되어야 한다.
- [0016] "실질적"이란 알려진 값에 비해, 유사한, 상이한, 증가한, 또는 감소한 정도를 지칭한다. 실질적이란 알려진 값에 비해, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 유사한, 상이한, 증가한, 또는 감소한 것을 포함할 수 있다.
- [0017] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 암의 하나 이상의 증상의 완화, 차도, 감소와 같은 임의의 객관적 또는 주관적 매개변수를 포함하여 암의 악화 또는 완화에서의 임의의 성공 또는 성공의 지표, 또는 대상체가 손상, 병리, 또는 병태를 더 견딜 수 있게 만들고, 대상체의 신체적 웰빙을 개선하거나, 생존 기간을 연장하는 것을 지칭한다. 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화는 신체 검사, 실험실 테스트(들), 비-침습적 영상 테스트(들), 및/또는 대상체의 자가-보고를 포함하는 객관적 또는 주관적 매개변수를 기반으로 할 수 있다.
- [0018] 용어 "차도", "암으로부터 차도 중", 및 "완전 차도"는 신체적, 실험실, 영상, 및/또는 임상 평가가 질환의 징후를 식별하지 않는 질환 과정 동안의 개선 상태를 지칭한다.

- [0019] 용어 "부분 차도"는 신체적, 실험실, 영상, 및/또는 임상 평가가 질환의 잔류 징후를 확인하는 질환 과정 동안의 개선 상태를 지칭한다.
- [0020] 용어 "유효량" 및 "치료적 유효량"은 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 하나 이상의 암의 증상의 완화와 같지만 이에 제한되지는 않는 특정 생물학적 또는 치료 결과를 달성하는 데 효과적인 약물의 양을 지칭한다. 약물의 치료적 유효량은 개인의 질환 상태, 연령, 성별, 체표면적, 및 체중, 및 개인의 목적하는 반응을 유도하기 위한 약물의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 상기 결과는 당업계에서 적합한 임의의 수단에 의해 결정된, 암 치료를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본원에서 사용된, 용어 "대상체"는 임의의 동물, 특히 포유동물을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 방법은 바람직하게는 애완동물과 인간에 사용되고, 가장 바람직하게는 인간에 사용되지만, 인간 및 비인간 동물에 적용가능하다. "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0022] 용어 "메트로놈 용량" 또는 "메트로놈 투여"는 상대적으로 낮은 용량의 항암제를 연속적 또는 빈번하고 규칙적인 스케줄(예컨대, 매일 또는 매주)로, 통상적으로 시간순으로 제시되는 치료를 지칭한다. 임의의 특정 이론에 구속되지 않으면서, 본 개시내용에 따른 메트로놈 투여를 이용한 화학요법은 암 치료에 효과적이고 안전하다.
- [0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 문서가 적용될 것이다. 바람직한 방법과 물질이 하기 기재되어 있지만, 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법과 물질이 실제 또는 시험에서 사용될 수 있다. 본원에 개시된 물질, 방법, 및 실시예는 단지 예시이고, 제한하려는 의도는 아니다.
- [0024] 양, 크기, 제형, 매개변수, 및 기타 수량 및 특징은 정확하지 않아도 되고, 정확할 필요는 없지만, 원하는 대로, 공차, 환산 계수, 반올림, 측정 오차 등 및 당업자에게 알려진 기타 인자를 반영한 근사치일 수 있고/있거나 더 크거나 더 작을 수 있다는 것이 이해된다. 일반적으로, 양, 크기, 제형, 매개변수 또는 기타 수량 또는 특징은 명시적으로 언급되어 있는지와 관계 없이 "약" 또는 "대략적"이다. "약"이 정량적 값 앞에 사용되는 경우, 매개변수는 또한 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 특정 정량적 값 그 자체를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에서 사용된, 용어 "약"은 양, 시간적 지속기간, 등과 같은 측정가능한 값을 언급하는 경우, 변동이 개시된 방법을 수행하는 데 적절함에 따라, 명시된 값의 $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, 또는 $\pm 0.1\%$ 의 변동을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0025] 본원에서 사용된 바, 근사 언어는 관련되어 있는 기본 기능의 변경을 유도하지 않으면서 변화될 수 있는 임의의 정량적 표현을 수식하기 위해 적용될 수 있다. 따라서, "약"으로 수식된 값은 일부 경우에 명시된 정확한 값에 제한되지 않을 수 있다. 적어도 일부 경우에, 근사 언어는 값을 측정하기 위한 기기의 정밀도에 상응할 수 있다. 또한 수식어 "약"은 두 말단의 절대 값으로 정의된 범위를 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 2 내지 약 4"는 또한 "2 내지 4" 범위를 개시한다. 용어 "약"은 제시된 수의 + 또는 - 10%를 지칭할 수 있다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11% 범위를 나타낼 수 있고, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미할 수 있다. "약"의 다른 의미는 반올림과 같이 문맥에서 명백할 수 있기 때문에, 예를 들어 "약 1"은 0.5 내지 1.4를 의미할 수도 있다.
- [0026] 달리 제시하지 않는 한, 수치 값은 동일한 유효 숫자의 수로 줄였을 때 동일한 수치 값과, 그 값을 결정하는 본 출원에 기재된 유형의 기존 측정 기술의 실험적 오차 미만으로 명시된 값과 상이한 수치 값을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0027] 본원에 개시된 모든 범위는 언급된 종점을 포함하고, 종점과 독립적이다(예를 들어, "2 g 내지 10 g, 모든 중간 값들은 2 g, 10 g, 및 모든 중간 값을 포함함"). 본원에 개시된 범위와 임의의 값의 종점은 정확한 범위 또는 값에 제한되지 않고; 이들은 이러한 범위 및/또는 값에 근접한 값을 포함하기에는 충분히 부정확하다. 모든 범위는 조합가능하다.
- [0028] 추가로, 용어 "포함하는"은 "비롯한"의 개방적인 의미를 갖지만, 용어 "이루어지는"의 폐쇄적 의미도 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 성분 A 및 B를 포함하는 조성물은 A, B, 및 다른 성분을 포함하는 조성물일 수 있지만, A 및 B만으로 구성된 조성물일 수도 있다.
- [0029] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 것과 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")의 지시 대상은 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 둘

이상의 세포 등의 조합을 포함한다.

[0030] 암 치료를 위한 삼중제 요법

[0031] 개시된 것은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법이다.

[0032] 본 개시내용의 일부 양태에서, 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈은 순차적으로 투여된다. 순차적 투여의 경우, 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 각 용량은 각각의 투여된 용량과 별개의 시간 간격, 예컨대 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간 또는 그 이상의 시간 간격으로 투여된다. 다른 양태에서, 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈은 예컨대 각각의 투여된 용량과 별개의 시간 간격 없이 동시에 투여된다. 또 다른 양태에서, 하나 이상의 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈은 다른 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈과 순차적으로 또는 동시에 투여된다.

[0033] 일부 양태에서, 방법은 3일 동안 타목시펜과 게피티닙을 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 1일 1회 투여하는 레지멘을 포함한다. 방법은 타목시펜과 게피티닙을 연속 3일 동안 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 연속 3일 중 2일차에 1일 1회 투여하는 레지멘을 포함할 수 있다.

[0034] 일부 양태에서, 레지멘은 약 매주, 약 2주마다, 약 3주마다, 약 4주마다, 또는 그보다 덜 빈번하게 반복된 3일 레지멘이다.

[0035] 레지멘은 1일, 연속 2일, 연속 3일, 연속 4일, 연속 5일, 연속 6일, 연속 7일, 연속 8일, 연속 9일, 또는 연속 10일에 걸쳐 실시된 1일 레지멘일 수 있다. 예를 들어, 레지멘은 일일 레지멘일 수 있다. 레지멘은 수 개월 또는 수 년에 걸쳐 지속될 수도 있다.

[0036] 일부 실시형태에서, 게피티닙은 투여당 약 10 내지 500 mg/m²의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 게피티닙은 투여당 약 10 내지 500 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 50 내지 400 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 100 내지 300 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 100 내지 200 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 게피티닙은 투여당 약 10 내지 300 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 200 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 190 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 10 내지 180 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 게피티닙은 투여당 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 187.5 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 약 250 mg/m², 약 275 mg/m², 약 300 mg/m², 약 325 mg/m², 약 350 mg/m², 약 375 mg/m², 약 400 mg/m², 약 425 mg/m², 약 450 mg/m², 약 475 mg/m², 또는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다.

[0037] 일부 실시형태에서, 타목시펜은 투여당 약 10 내지 500 mg/m²의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 타목시펜은 투여당 약 10 내지 500 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 400 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 300 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 200 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 10 내지 100 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 타목시펜은 투여당 약 10 내지 90 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 80 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 70 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 60 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 50 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 40 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 30 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 10 내지 20 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 타목시펜은 투여당 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 약 250 mg/m², 약 275 mg/m², 약 300 mg/m², 약 325 mg/m², 약 350 mg/m², 약 375 mg/m², 약 400 mg/m², 약 425 mg/m², 약 450 mg/m², 약 475 mg/m², 또는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 비노렐빈은 투여당 약 5 내지 250 mg/m²의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 비노렐빈은 투

여당 약 50 내지 250 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 50 내지 200 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 50 내지 150 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 50 내지 100 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 50 내지 90 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 비노렐빈은 투여당 약 5 내지 100 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 90 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 80 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 70 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 60 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 50 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 40 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 30 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 20 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 비노렐빈은 투여당 약 5 mg/m², 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 또는 약 250 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다.

[0039] 일 실시형태에서, 레지멘은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 150 내지 225 mg/m²의 게피티닙을 경구 투여하는 단계, 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 64 내지 96 mg/m²의 타목시펜을 경구 투여하는 단계, 및 레지멘의 2일차에 대상체에게 유효량의 비노렐빈을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계를 포함한다.

[0040] 일 실시형태에서, 레지멘은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 150 내지 225 mg/m²의 게피티닙을 경구 투여하는 단계, 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 64 내지 96 mg/m²의 타목시펜을 경구 투여하는 단계, 및 레지멘의 2일차에 대상체에게 비노렐빈을 정맥내 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 레지멘은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 150 내지 225 mg/m²의 게피티닙을 경구 투여하는 단계, 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 64 내지 96 mg/m²의 타목시펜을 경구 투여하는 단계, 및 레지멘의 2일차에 대상체에게 비노렐빈을 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0041] 본 개시내용의 방법은 레지멘의 2일차에 대상체에게 투여당 약 10 mg/m² 내지 약 96 mg/m²의 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0042] 방법은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에, 1일 2회, 약 187.5 mg/m²의 게피티닙을 경구 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0043] 방법은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에, 1일 2회, 약 80 mg/m²의 타목시펜을 경구 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0044] 방법의 일부 실시형태에서, 약 80 mg/m²의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여된다. 방법의 일부 실시형태에서, 약 30 mg/m²의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여된다.

[0045] 경구 또는 정맥내 비노렐빈을 이용한 예시적인 레지멘이 표 1 및 2에 열거된다.

[0046] [표 1]

표면적 m²당 경구 용량 단위를 이용한 예시적인 치료 레지멘.

	오전		정오		오후	
	약물	경구 용량	약물	경구 용량	약물	경구 용량
1 일차	타목시펜	80 mg/m ²			타목시펜	80 mg/m ²
	게피티닙	187.5 mg/m ²			게피티닙	187.5 mg/m ²
2 일차	타목시펜	80 mg/m ²	비노렐빈	80 mg/m ²	타목시펜	80 mg/m ²
	게피티닙	187.5 mg/m ²			게피티닙	187.5 mg/m ²
3 일차	타목시펜	80 mg/m ²			타목시펜	80 mg/m ²
	게피티닙	187.5 mg/m ²			게피티닙	187.5 mg/m ²

[0047]

[0048] [표 2]

표면적 m^2 당 경구 및 주사가능 용량 단위를 이용한 예시적인 치료 레지멘.

	오전		정오		오후	
	약물	경구 용량	약물	주사가능 용량	약물	경구 용량
1 일차	타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5 mg/ m^2			타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5 mg/ m^2
2 일차	타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5 mg/ m^2	비노렐빈	30 mg/ m^2	타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5 mg/ m^2
3 일차	타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5mg/ m^2			타목시펜 게피티닙	80 mg/ m^2 187.5mg/ m^2

[0049]

[0050] 본 개시내용에 따라 치료된 대상체는 약 $0.5 m^2$ 내지 약 $3.6 m^2$ 의 체표면적을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 $0.243 m^2$, 약 $0.563 m^2$, 약 $0.787 m^2$, 약 $1.236 m^2$, 약 $1.603 m^2$, 약 $1.92 m^2$, 약 $1.98 m^2$, 약 $2.06 m^2$, 약 $2.5 m^2$, 약 $3 m^2$, 또는 약 $3.6 m^2$ 의 표면적을 갖는다.

[0051] 방법의 일부 실시형태에서, 게피티닙, 타목시펜, 및 비노렐빈의 용량은 대상체의 체표면적을 기준으로 대상체별로 조정될 수 있다. 게피티닙이 투여당 약 $187.5 mg/m^2$ 로 경구 투여되는 방법의 특정 실시형태에서; 타목시펜은 투여당 약 $80 mg/m^2$ 로 경구 투여되고; 비노렐빈은 투여당 약 $80 mg/m^2$ 로 경구 투여되고; 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈 각각의 투여당 용량은 표 3에 제시된 바와 같이 대상체의 체표면적을 기준으로 대상체별로 조정될 수 있다.

[0052] [표 3]

체표면적당 투여 단위 환산표

대상체	체표면적(m^2)	투여당 용량(mg)		
		타목시펜	게피티닙	비노렐빈
신생아(갓난아기)	0.243	19.44	45.5625	19.44
2 년	0.563	45.04	105.5625	45.04
5 년	0.787	62.96	147.5625	62.96
10 년	1.236	98.88	231.75	98.88
13 년	1.603	128.24	300.5625	128.24
18 년	1.98	158.4	371.25	158.4
20 내지 79 년	2.06	164.8	386.25	164.8
80 년 이상	1.92	153.6	360	153.6
하한	0.2	16	37.5	16
상한	3.6	288	675	288

[0053]

[0054] 아쥬반트로서 두 약물 조합

[0055] 또한 개시된 것은 타목시펜, 게피티닙, 및 환자가 내성을 갖게 된 처방된 치료의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체, 바람직하게는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법이다. 이러한 방법에서, 두 약물 조합 - 타목시펜과 게피티닙(TG) 조합 - 이 아쥬반트로서 사용된다. TG 조합은 처방된 치료 효과를 향상시킨다. 처방된 치료는 환자가 내성을 갖게 된, 처방된 화학요법 약물 또는 처방된 화학요법 약물 조합일 수 있다. 처방된 치료에 TG를 추가함에 따라, 심지어 암이 처방된 치료에 비-반응성이 된 경우에도, 환자는 처방된 치료를 지속할 수 있다.

[0056] 타목시펜, 게피티닙, 및 환자가 내성을 갖게 된 처방된 치료의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에서, TG의 투여는 투여당 약 10 내지 $500 mg/m^2$ 의 용량으로 투여된 타목시펜의 일일 레지멘, 및 투여당 약 10 내지 $500 mg/m^2$ 의 용량으로 투여된 게피티닙의 일일 레지멘을 포함할 수 있다.

[0057] 예를 들어, 타목시펜, 게피티닙, 및 환자가 내성을 갖게 된 처방된 치료의 투여는 투여당 약 10 내지 $500 mg/m^2$ 의 용량, 투여당 약 10 내지 $400 mg/m^2$ 의 용량, 투여당 약 10 내지 $300 mg/m^2$ 의 용량, 투여당 약 10 내지 200

mg/m²의 용량, 또는 투여당 약 10 내지 100 mg/m²의 용량의 타목시펜을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 타목시펜은 투여당 약 10 내지 90 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 80 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 70 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 60 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 50 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 40 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 30 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 10 내지 20 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 타목시펜은 투여당 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 약 250 mg/m², 약 275 mg/m², 약 300 mg/m², 약 325 mg/m², 약 350 mg/m², 약 375 mg/m², 약 400 mg/m², 약 425 mg/m², 약 450 mg/m², 약 475 mg/m², 또는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다.

[0058] 타목시펜, 게피티닙, 및 환자가 내성을 갖게 된 처방된 치료의 투여는 투여당 약 10 내지 500 mg/m²의 용량, 투여당 약 50 내지 400 mg/m²의 용량, 투여당 약 100 내지 300 mg/m²의 용량, 또는 투여당 약 100 내지 200 mg/m²의 용량의 게피티닙을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 게피티닙은 투여당 약 10 내지 300 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 200 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 10 내지 190 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 10 내지 180 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 게피티닙은 투여당 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 187.5 mg/m², 약 200 mg/m², 약 225 mg/m², 약 250 mg/m², 약 275 mg/m², 약 300 mg/m², 약 325 mg/m², 약 350 mg/m², 약 375 mg/m², 약 400 mg/m², 약 425 mg/m², 약 450 mg/m², 약 475 mg/m², 또는 약 500 mg/m²의 용량으로 투여될 수 있다.

[0059] 개시된 방법은 비노렐빈과 함께 및/또는 처방된 치료와 함께 사용되는, 두 약물 조합, TG 조합을 포함할 수 있다. 처방된 치료는 화학요법 약물(들) 아비라테론 아세테이트, 알부민-결합(nab) 파클리탁셀, 알렘투주맙, 알트레타민, 벨리노스타트, 벤다무스틴, 베바시주맙, 블리나투모맙, 블레오마이신, 보르테조미, 브렉시마 베도틴, 부술판, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세리티닙, 세록시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 크리조티닙, 시클로포스파미드, 시타라빈(Ara-C), 다브라페닙, 다카르바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 다우노루비신, DaunoXome(리포좀 다우노루비신), DepoCyt(리포좀 시타라빈), Doxil(리포좀 독소루비신), 독소루비신, 에피루비신, 에리블린 메실레이트, 엘로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 플록수리딘, 플루다라빈, 쟈시타빈, 글리아텔 웨이퍼, 히드록시우레아, 이브리투모맙, 이브루티닙, 이다루비신, 이텔라리십, 이포스파미드, 이마티닙, 이필리무맙, 이리노테칸, 익사베필론, 라레오티드, 라파티닙, 레날리도마이드, 렌바티니, 로무스틴, 메클로레타민, 멜팔란, 메르캅토포린, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토잔트론, 닐로티닙, 니볼루맙, 오파투무맙, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클림, 파니투무맙, 파조파닙, 파노비노스타트, PEG-아스파라기나아제, 페그인터페론 알파-2b, 펌브롤리주맙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 프랄라트렉세이트, 프로카르바진, 라무시루맙, 리톡시맙, 로미타신, 시푸루셀-T, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포시드, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토시투모맙, 트라메티닙, 트라스투주맙, 발루비신, 반데타닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈 중 어느 하나 또는 이의 조합으로의 치료를 포함할 수 있다.

[0060] 개시된 방법은 처방된 치료의 화학요법 약물이 처방된 치료 레지멘에 따라 투여되는, 처방된 치료와 함께 사용되는 두 약물 조합, TG 조합을 포함할 수 있다.

[0061] **치료될 암**

[0062] 방법은 약 매주, 약 2주마다, 약 3주마다, 약 4주마다, 또는 덜 빈번하게 레지멘을 반복하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 암을 갖는 대상체 또는 암으로부터 차도를 보인 대상체에서 레지멘을 반복하는 것을 포함할 수 있다. 암은 고형 암 또는 혈액 암일 수 있다. 암은 I기 암, II기 암, III기 암, 또는 IV기 암일 수 있다. 적합한 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종 카포시 육종(연조직 육종), AIDS 관련 림프종(림프종), 원발성 CNS 림프종(림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형양/형문근양종양, 피부 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 뼈암(유형 육종 및 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양, 유

방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 원발성 불명의 암종, 심장 종양, 수모세포종 및 기타 CNS 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁경부암, 소아암, 담관암종, 척색종, 소아 골암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 증식성 종양, 결장직장암, 두개인두종, 균상 식육종 및 세자리 증후군, 상피관암종(DCIS), 배아 종양, 수모세포종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유엽신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 안구암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 나팔관암, 뼈의 섬유성 조직구종, 골육종, 담낭암, 위(Gastric)(위(Stomach))암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양, 생식 세포 종양, 소아 중추신경계 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 고환암, 임신성 용모성 질환, 모세포 백혈병, 두경부암, 심장 종양, 소아기, 간세포(간)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 호지킨 림프종, 하인두암(두경부암), 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 횡장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직 육종), 신장(신장 세포)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암(두경부암), 백혈병, 입술 및 구강암(두경부암), 간암, 폐암(비소세포암, 소세포암, 폐모세포종, 기관지 종양), 림프종, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종(피부암), 악성 증피종, 전이성 암, 잠복 원발성(두경부암)을 동반한 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 변화가 있는 정중선 암종, 구강암(두경부암), 다발성 내분비선 종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상 식육종(림프종), 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 골수성 백혈병, 만성(CML), 골수성 백혈병, 급성(AML), 만성 골수증식성 종양, 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 입술 및 구강암(Oral Cavity Cancer) 및 구인두암(두경부암), 골육종 및 골 치료 미분화 다형성육종, 난소암, 횡장암, 횡장 신경내분비 종양(섬 세포 종양), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포종양/다발 골수종, 흉막폐모세포종(폐암), 임신 및 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 소아회귀암, 직장암, 재발암, 신장 세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종(소아 연조직 육종), 타액선암(두경부암), 육종, 소아 횡문근육종(연조직 육종), 소아 혈관 종양(연조직 육종), 유잉 육종(골암), 카포시 육종(연조직 육종), 골육종(골암), 연조직 육종, 자궁 육종, 세자리 증후군(림프종), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부의 편평 세포 암종, 잠복 원발성을 동반한 편평 경부암, 전이성(두경부암), 위(Stomach)(위(Gastric))암, 피부 T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 비인두암, 구인두암, 하인두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 기관지 종양(폐암), 신우 및 요관의 이행 세포암(신장(신장 세포)암), 원인불명의 원발성, 요관 및 신우의 암종, 이행세포암(신장(신장 세포)암), 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁육종, 질암, 혈관 종양, 외음부암 및 윌름스 종양 및 기타 소아 신장 종양을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0063] 일부 실시형태에서, 암은 유방암, 대장(결장)암, 횡장암, 식도암, 피부암(흑색종 및 편평 세포)암, 전립선암, 신경내분비암, 폐(소세포 및 대세포) 암, 뇌(GBM) 암, 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 또는 수막암이다.

[0064] 개시된 방법은 동일한 대상체에 방법을 적용하기 전 암 종양의 크기에 비해, 암 종양의 크기의 감소를 유도할 수 있다. 암 종양의 크기의 감소는 실질적인 감소, 예컨대 대상체에 개시된 방법을 적용하기 전 암 종양의 크기에 비해 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%만큼의 감소일 수 있다.

[0065] 일부 양태에서, 개시된 방법은 방법 전의 순환성 암 마커(들)의 수준에 비해 순환성 암 마커(들)의 수준의 감소를 유도할 수 있다. 순환성 암 마커(들)의 수준의 감소는 실질적인 감소, 예컨대 대상체에 개시된 방법을 적용하기 전 순환성 암 마커(들)의 수준에 비해 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%만큼의 감소일 수 있다. 방법은 방법 전의 대상체의 과거 비교 자기 평가(ACSA: Anamnestic Comparative Self Assessment)에 비해, 대상체의 ACSA의 개선을 유도할 수 있다.

[0066] 또한 개시된 것은 암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합의 시험관내 시험 방법으로서, 약물 조합은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함한다. 시험관내 시험은 비노렐빈 투여 전, 투여와 같이, 및/또는 투여 후에 타목시펜과 게피티닙을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 시험관내 시험은 암 세포 생존을 측정하는 것을 포함할 수 있다. 암 세포 생존을 측정하기 위한 적합한 시험관내 시험 및 방법은 분별 염색 세포독성 검정(DiSC: Differential Staining Cytotoxicity Assay), MTT 검정, ATP 검정, 및 플루오레세인 디아세테이트

검정(FDA: fluorescein diacetate assay)을 포함한다. MTT 검정은 세포 대사 활성을 평가하기 위한 비색 검정이다. 세포 효소는 테트라졸륨 염료 MTT 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드를 보라색을 갖는 이의 불용성 포르마잔으로 환원시킬 수 있다. ATP 검정은 ATP의 검출을 기반으로 한 세포 생존력을 측정할 수 있는 절차이다. 박테리아를 포함한 모든 살아 있는 세포는 ATP 검정에 의해 검출될 수 있다. 비색법, 형광 및 생물발광과 같은 몇몇 검출 방법이 사용될 수 있다. FDA는 생존가능 프로브로서 작용할 수 있고, 이의 형광을 활성화하는 데 요구되는 효소 활성화와 이의 형광 생성물의 세포내 유지에 요구되는 세포막 완전성 둘 모두를 측정하는 세포 투과성 에스테라아제 기질 플루오레세인 디아세테이트를 사용한다.

[0067] 시험관내 시험은 약물 조합을 이용하여 대상체로부터 획득한 세포의 암 세포 생존의 실질적인 감소를 제공할 수 있다. 약물 조합을 이용한 암 세포 생존의 실질적인 감소는 약물 조합이 없는 경우 암 세포 생존에 비해 약 50% 내지 약 100%만큼의 감소일 수 있다. 암 세포 생존의 실질적인 감소는 약물 조합이 없는 경우 암 세포 생존에 비해 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%만큼의 감소일 수 있다.

[0068] 또한 개시된 것은 약물 조합이 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는, 먼저 암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합의 시험관내 시험; 및 이후 임의의 개시된 치료 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 방법이다.

[0069] **세 약물 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈(TGV) 레지멘의 사용**

[0070] 타목시펜은 유방암의 일시적인 비-치유적 관리를 위해 사용되고 승인된다. 게피티닙은 EGFR-양성 비소세포 폐암의 일시적인 비-치유적 치료를 위해 사용된다. 비노렐빈은 두 유형의 인간 암, 비소세포 폐암 및 유방암의 완화 치료(일시적 및 비-치유적 치료)를 위해 사용된다.

[0071] 개시된 것은 모든 이러한 세 가지 의약, 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 조합의 치료 레지멘이다. 치료 레지멘은 광범위한 인간 암에서 차도를 입증한다. 세 약물 TGV 조합은 혈액-뇌 장벽으로 확산되거나 내부에서 시작된 암에서의 차도를 보여준다. 이는 암 치료에서 극히 드문 관측이다. TGV는 이러한 각각의 약물이 개별적으로 승인된 제한된 암을 크게 넘어선 적용분야를 갖는다. 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈 중 어느 것도 수술 또는 방사선이 유일한 치료 개입 수단인 혈액-뇌 장벽 내부에서 치료적 효과를 입증하지 못했다.

[0072] 개시된 치료 레지멘은 치료당 투여당 광범위한 용량(치료 용량보다 저용량에서 식품의약국(FDA) 승인된 치료 용량의 몇 배까지)으로, 타목시펜, 게피티닙, 및/또는 비노렐빈의 조합을 사용한다. 타목시펜은 표준 용량의 거의 8배의 치료 용량으로 사용될 수 있고, 게피티닙은 표준 용량의 2배로 사용될 수 있다.

[0073] 세 약물은 이들의 각각 승인된 치료 용량 이상으로 사용될 수 있다. 개시된 레지멘에 따른 이들의 사용은 각각의 승인된 치료 용량에서 예측될 수 있는 것보다 더 큰 독성을 유도하지 않는다. 승인된 치료 용량으로의 화학요법의 최악의 독성은 메스꺼움, 구토, 탈모, 손발톱 손실, 발진, 생명 위협 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈, 및 신경병증을 포함한다. 개시된 레지멘은 승인된 치료 용량으로의 화학요법의 최악의 독성에 비해 실질적으로 감소된 독성을 갖는다. 기재된 레지멘은 승인된 치료 용량으로의 화학요법의 최악의 독성에 비해 실질적인 메스꺼움 없음, 실질적인 구토 없음, 실질적인 탈모 없음, 실질적인 손발톱 손실 없음, 실질적인 발진 없음, 실질적인 생명 위협 호중구감소증 없음, 실질적인 혈소판감소증 없음, 최소 빈혈, 및/또는 최소 신경병증을 특징으로 하는 낮은 독성을 갖는다.

[0074] 임의의 특정 이론에 구속되지 않으면서, 상대적으로 높은 농도에서 사용된, 두 약물, 타목시펜과 게피티닙은 거의 독점적으로 제3 약물(예를 들어, 비노렐빈)의 암 세포로의 이동을 촉진할 수 있고/있거나, 제3 약물(예를 들어, 비노렐빈)의 이동을 예방할 수 있다. 이러한 비노렐빈의 암-특이적 이동, 및/또는 비노렐빈의 암-특이적 유지로 인해, 모든 세 약물의 조합으로부터의 치료적 독성은 경미하고, 예를 들어 경미한 골수억제, 간헐적 설사 이후 통상적으로 경미한 설사이며, 이 둘 모두는 일반의약품 지사제와 완하제를 이용하여 용이하게 관리된다.

[0075] 세 가지 제네릭 약물 중 둘의 기재된 농도는 세 가지 모두의 고유한 상승 효과에 영향을 준다. 이는 상기 레지멘이 개시된 삼중 치료에 반응한 것으로 관찰된 다수의 암에서 이러한 세 가지 제네릭 약물의 조합의 광범위한 적용분야를 갖는 것을 허용한다. 예에서 입증된 것과 같이, 피부의 전이성 편평 세포 암종, 전이성 유방암, 전이성 전립선암, 다형성 교모세포종(GBM) 및 혈액-뇌 장벽 내부의 연수막 유방암, 전이성 췌장암, 비소세포

폐암, 소세포 폐암, 및 다수의 다른 암에서 차도를 보였다.

[0076] 세 약물은 경구 투여될 수 있다. 세 약물은 3일에 걸쳐 제시된 알약의 블리스터 팩으로 제공될 수 있다. 세 약물의 용량은 의약을 스스로 투여할 환자의 체표면적에 조정될 수 있다. 레지멘의 투여 빈도는 1회, 매주마다 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 또는 그보다 덜 빈번할 수 있다.

[0077] 일 실시형태에서, 타목시펜과 게피티닙은 6개의 알약으로 특정한 농도로 제공될 수 있고, 이는 비노렐빈의 경구 투여 전날 1일 2회, 투여 당일 1일 2회, 및 투여 다음날 1일 2회로 제공될 수 있다. 일부 양태에서, 비노렐빈은 3일 치료 중 2일차 정오에 투여된 7번째 알약일 수 있다. 일 실시형태에서, 체표면적이 1.5 제곱미터인 환자는 5개의 알약의 블리스터 팩을 제공받을 수 있고, 이는 비노렐빈의 5개의 알약의 투여 전날 1일 2회, 투여 당일 1일 2회, 및 투여 다음날 1일 2회로 제공될 수 있고, 후자는 2일차의 정오에 제공된다. 일 실시형태에서, 체표면적이 1.75 제곱미터인 환자는 비노렐빈의 6개의 알약의 받은 전날 1일 2회, 받은 당일 1일 2회, 및 받은 다음날 1일 2회로 6개의 알약의 조합을 받을 수 있다. 따라서, 체표면적이 증가함에 따라, 알약의 개수는 비례하여 증가한다.

[0078] 메트로놈 치료

[0079] 종래의 화학요법 레지멘에 따르면, 항암제는 대략의 최대 허용 용량(MDT)에서 또는 최대 허용 용량에서 주기로 투여되며, 이들은 환자가 약물 부작용으로부터 회복할 수 있도록 하는 장기간의 휴약 기간과 교대한다. 이러한 전략은 상당수의 환자(성인과 소아 모두)에서 질환 진행을 성공적으로 제어한다.

[0080] 종래의 화학요법 레지멘(문헌[Mross et al., *J Cancer Ther Res.* 2012;1:32; Maiiti, *J Pharmacol Pharmacother.* 2014 Jul-Sep; 5(3): 186-192]에 기재된 것과 같은)과 대조적으로, 메트로놈 화학요법의 주요 특징은 하기와 같다:

[0081] • 임의의 유의한 중단 부재 하에서 화학요법의 빈번한(도즈-덴스(dose-dense)) 투여;

[0082] • MTD 대신 생물학적으로 최적화된 용량 사용;

[0083] • 조혈 성장 인자 적용하지 않음;

[0084] • 경구 약물에 대한 선호;

[0085] • 치료 관련 부작용 발생률이 낮음; 및

[0086] • 내성의 지연된 발달 가능성.

[0087] 개시된 것은 메트로놈 투여 레지멘에서 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 방법이다. 메트로놈 투여 레지멘은 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계, 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계, 및 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0088] 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 400 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 300 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 200 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 175 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 150 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 125 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 100 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 100 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 90 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 80 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 70 mg/m²의 용량으로, 투여당 약 5 내지 60 mg/m²의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 50 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 mg/m², 약 10 mg/m², 약 20 mg/m², 약 30 mg/m², 약 40 mg/m², 약 50 mg/m², 약 60 mg/m², 약 70 mg/m², 약 80 mg/m², 약 90 mg/m², 약 100 mg/m², 약 125 mg/m², 약 150 mg/m², 약 175 mg/m², 약 200 mg/m², 약 300 mg/m²,

약 400 mg/m^2 , 또는 약 500 mg/m^2 의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0089] 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 400 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 300 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 200 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 175 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 150 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 125 mg/m^2 의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 100 mg/m^2 의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 100 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 90 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 80 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 70 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 60 mg/m^2 의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 50 mg/m^2 의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 mg/m^2 , 약 10 mg/m^2 , 약 20 mg/m^2 , 약 30 mg/m^2 , 약 40 mg/m^2 , 약 50 mg/m^2 , 약 60 mg/m^2 , 약 70 mg/m^2 , 약 80 mg/m^2 , 약 90 mg/m^2 , 약 100 mg/m^2 , 약 125 mg/m^2 , 약 150 mg/m^2 , 약 175 mg/m^2 , 약 200 mg/m^2 , 약 300 mg/m^2 , 약 400 mg/m^2 , 또는 약 500 mg/m^2 의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0090] 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 500 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 400 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 300 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 200 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 175 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 150 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 125 mg/m^2 의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 100 mg/m^2 의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 내지 100 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 90 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 80 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 70 mg/m^2 의 용량으로, 투여당 약 5 내지 60 mg/m^2 의 용량으로, 또는 투여당 약 5 내지 50 mg/m^2 의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 메트로놈 치료는 투여당 약 5 mg/m^2 , 약 10 mg/m^2 , 약 20 mg/m^2 , 약 30 mg/m^2 , 약 40 mg/m^2 , 약 50 mg/m^2 , 약 60 mg/m^2 , 약 70 mg/m^2 , 약 80 mg/m^2 , 약 90 mg/m^2 , 약 100 mg/m^2 , 약 125 mg/m^2 , 약 150 mg/m^2 , 약 175 mg/m^2 , 약 200 mg/m^2 , 약 300 mg/m^2 , 약 400 mg/m^2 , 또는 약 500 mg/m^2 의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0091] 메트로놈 투여 레지멘은 약물을 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 또는 7일의 기간 동안 순차적으로 및/또는 동시에 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 그보다 덜 빈번하게 반복될 수 있다. 메트로놈 투여 레지멘은 약물을 1일, 연속 2일, 연속 3일, 연속 4일, 연속 5일, 연속 6일, 연속 7일, 연속 8일, 연속 9일, 또는 연속 10일에 걸쳐, 수 개월 또는 수 년의 기간 동안 순차적으로 및/또는 동시에 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0092] 메트로놈 투여 레지멘에 의한 메트로놈 치료는 삼중제 요법이 먼저 선행될 수 있다.

[0093] **키트**

[0094] 또한 개시된 것은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는 키트이다. 키트는 선택적으로 블리스터 팩에 타목시펜과 게피티닙을 포함할 수 있고, 각 블리스터 팩은 일일 사용을 위한 용량의 타목시펜과 게피티닙을 포함한다. 키트는 선택적으로 블리스터 팩에 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함할 수 있고, 각 블리스터 팩은 일일 사용을 위한 용량의 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함한다.

[0095] 키트는 약 10 내지 100 mg 의 고체 단위 투여 형태의 게피티닙을 포함할 수 있다. 키트는 약 37.5 mg 의 고체 단위 투여 형태의 게피티닙을 포함할 수 있다. 키트는 약 10 내지 30 mg 의 고체 단위 투여 형태의 타목시펜을 포함할 수 있다. 키트는 약 20 mg 의 고체 단위 투여 형태의 타목시펜을 포함할 수 있다. 키트는 단일 투여 형태로 타목시펜과 게피티닙을 포함할 수 있다. 키트는 약 20 mg 의 타목시펜 및 약 37.5 mg 의 게피티닙을 포함하는 단일 투여 형태로 타목시펜과 게피티닙을 포함할 수 있다. 키트는 또한 약 5 내지 60 mg 의 액체 단위 투여 형

태의 비노렐빈을 포함할 수 있다. 키트는 또한 약 5 내지 60 mg의 고체 단위 투여 형태의 비노렐빈을 포함할 수 있다. 키트는 사용 지침서가 같이 제공될 수 있다. 키트에 제공된 예시적인 투여량 단위는 표 4에 열거된 투여량 단위를 포함할 수 있다.

[표 4]

키트의 투여량 단위.

	타목시펜	게피티닙	비노렐빈	타목시펜/게피티닙 조합 단위
경구 투여량 단위	10 mg 정제 20 mg 정제	250 mg 정제	20 mg 캡슐, 액제 충전캡 30 mg 캡슐, 액제 충전캡	20 mg/37.5 mg 정제
주사가능한 투여량 단위			10 mg/ml	

키트 구성요소는 처방된 용량에 따라 필요에 따라 몇몇 타목시펜과 게피티닙 정제를 제공함으로써 처방된 용량을 자가 투여하는 능력을 환자에게 제공할 수 있다. 비노렐빈의 경구 투여용 키트는 비노렐빈을 20 mg 캡슐 또는 30 mg 캡슐로 제공할 수 있다. 비노렐빈 정맥 투여용 키트는 의사의 진료실에서 투여될 수 있는 10 mg/ml의 비노렐빈을, 30 mg/m²로 정맥내 제공할 수 있다. 예를 들어, 표 1 또는 표 2에 도시된 예시적인 치료 레지멘의 블리스터 팩은 치료 레지멘의 1일차, 2일차 및 3일차 동안 몇몇 열의 타목시펜 투여량 단위, 몇몇 열의 게피티닙 투여량 단위, 또는 몇몇 열의 타목시펜/게피티닙 조합 투여량 단위를 포함할 수 있다. 블리스터 팩은 또한 치료 레지멘의 2일차에 대한 하나 이상의 열의 비노렐빈 투여량 단위를 포함할 수 있다. 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회로, 환자는 처방된 용량에 따라 필요에 따라 몇몇 타목시펜과 게피티닙 투여량 단위를 받을 수 있다. 2일차 정오에, 환자는 용량에 따라 필요에 따라 몇몇 비노렐빈 캡슐을 받을 수 있다.

본원에 기재된 실시형태는 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템에 제한되지 않고, 이는 당연히 가변적일 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 항체 및 이의 항원-결합 단편, 검출 및/또는 진단 및/또는 치료 방법을 기재하기 위한 목적이고, 비제한적임을 이해해야 한다.

예시적인 실시형태

실시형태 1. 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 2. 실시형태 1에 있어서, 레지멘은 3일 동안 타목시펜과 게피티닙을 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 3. 실시형태 1에 있어서, 레지멘은 타목시펜과 게피티닙을 연속 3일 동안 1일 2회 동시 투여하고, 비노렐빈을 연속 3일 중 2일차에 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 4. 실시형태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 레지멘은 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 또는 그보다 덜 빈번하게 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 5. 실시형태 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 게피티닙은 투여당 10 내지 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 6. 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 타목시펜은 투여당 10 내지 500 mg/m²의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 7. 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 비노렐빈은 투여당 5 내지 250 mg/m²의 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 8. 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 레지멘은 1일, 연속 2일, 연속 3일, 연속 4일, 연속 5일, 연속 6일, 연속 7일, 연속 8일, 연속 9일, 또는 연속 10일에 걸쳐 실시되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

실시형태 9. 실시형태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 레지멘은

- [0110] 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 150 내지 225 mg/m^2 의 게피티닙을 경구 투여하는 단계,
- [0111] 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 대상체에게 64 내지 96 mg/m^2 의 타목시펜을 경구 투여하는 단계, 및
- [0112] 레지멘의 2일차에 대상체에게 유효량의 비노렐빈을 경구 또는 정맥내 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0113] 실시형태 10. 실시형태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 정맥내 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0114] 실시형태 11. 실시형태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0115] 실시형태 12. 실시형태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 10 내지 96 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 대상체에게 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0116] 실시형태 13. 실시형태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 187.5 mg/m^2 의 게피티닙은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0117] 실시형태 14. 실시형태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 80 mg/m^2 의 타목시펜은 레지멘의 1일차, 2일차, 및 3일차에 1일 2회 경구 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0118] 실시형태 15. 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 80 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0119] 실시형태 16. 실시형태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 30 mg/m^2 의 비노렐빈은 레지멘의 2일차에 경구 또는 정맥내 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0120] 실시형태 17. 타목시펜, 게피티닙, 및 처방된 화학요법제의 순차 투여 및/또는 동시 투여의 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0121] 실시형태 18. 실시형태 17에 있어서, 타목시펜은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 게피티닙은 투여당 10 내지 500 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 처방된 화학요법제는 처방된 용량으로 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0122] 실시형태 19. 실시형태 17 또는 18에 있어서, 처방된 화학요법제는 환자가 내성을 갖게 된 화학요법제인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0123] 실시형태 20. 실시형태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 0.5 내지 3.6 m^2 의 체표면적을 갖는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0124] 실시형태 21. 실시형태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 레지멘은 약 2주마다 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0125] 실시형태 22. 실시형태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 레지멘은 약 3주마다 반복되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0126] 실시형태 23. 실시형태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 암은 고형 암 또는 혈액 암인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0127] 실시형태 24. 실시형태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 암은 I기 암, II기 암, III기 암, 또는 IV기 암인, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0128] 실시형태 25. 실시형태 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종 카포시 육종(연조직 육종), AIDS 관련 림프종(림프종), 원발성 CNS 림프종(림프종), 항문암, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형양/형문근양종양, 피부 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 뼈암(유잉 육

종 및 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 원발성 불명의 암종, 심장 종양, 수모세포종 및 기타 CNS 배아 종양, 생식 세포 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁 경부암, 소아암, 담관암종, 척색종, 소아 골암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수 증식성 종양, 결장직장암, 두개인두종, 균상 식육종 및 세자리 증후군, 상피관암종(DCIS), 배아 종양, 수모 세포종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 유엽신경모세포종, 유잉 육종, 두개의 생식 세포 종양, 생식선의 생식 세포 종양, 안구암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 나팔관암, 뼈의 섬유성 조직구종, 골육종, 담낭암, 위(Gastric)(위(Stomach))암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 간질 종양, 생식 세포 종양, 소아 중추신경계 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 고환암, 임신성 용모성 질환, 모세포 백혈병, 두경부암, 심장 종양, 소아기, 간세포(간)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 호지킨 림프종, 하인두암(두경부암), 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직 육종), 신장(신장 세포)암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암(두경부암), 백혈병, 입술 및 구강암(두경부암), 간암, 폐암(비소세포암, 소세포암, 폐모세포종, 기관지 종양), 림프종, 남성 유방암, 뼈의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 흑색종, 안내 흑색종, 메르켈 세포 암종(피부암), 악성 증피종, 전이성 암, 잠복 원발성(두경부암)을 동반한 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 변화가 있는 정중선 암종, 구강암(두경부암), 다발성 내분비선 종양 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 종양, 균상 식육종(림프종), 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 종양, 골수성 백혈병, 만성(CML), 골수성 백혈병, 급성(AML), 만성 골수증식성 종양, 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(Oral Cancer), 입술 및 구강암(Oral Cavity Cancer) 및 구인두암(두경부암), 골육종 및 골 치료 미분화 다형성육종, 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양(섬 세포 종양), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포종양/다발 골수종, 흉막폐모세포종(폐암), 임신 및 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 소아회귀암, 직장암, 재발암, 신장 세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종(소아 연조직 육종), 타액선암(두경부암), 육종, 소아 횡문근육종(연조직 육종), 소아 혈관 종양(연조직 육종), 유잉 육종(골암), 카포시 육종(연조직 육종), 골육종(골암), 연조직 육종, 자궁 육종, 세자리 증후군(림프종), 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부의 편평 세포 암종, 잠복 원발성을 동반한 편평 경부암, 전이성(두경부암), 위(Stomach)(위(Gastric))암, 피부 T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 비인두암, 구인두암, 하인두암, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 기관지 종양(폐암), 신우 및 요관의 이행 세포암(신장(신장 세포)암), 원인불명의 원발성, 요관 및 신우의 암종, 이행세포암(신장(신장 세포)암), 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁육종, 질암, 혈관 종양, 외음부암 및 월름스 종양 및 기타 소아 신장 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.

- [0129] 실시형태 26. 실시형태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 암은 유방암, 대장(결장)암, 췌장암, 식도암, 피부암(흑색종 및 편평 세포)암, 전립선암, 신경내분비암, 폐(소세포 및 대세포) 암, 뇌(GBM) 암, 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 및 수막암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0130] 실시형태 27. 실시형태 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 방법 전의 암 종양 크기에 비해, 암 종양의 크기의 감소를 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0131] 실시형태 28. 실시형태 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 방법 전의 순환성 암 마커(들)의 수준에 비해 순환성 암 마커(들)의 수준의 감소를 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0132] 실시형태 29. 실시형태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 방법 전의 대상체의 과거 비교 자기 평가(ACSA)에 비해, 대상체의 ACSA의 개선을 유도하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0133] 실시형태 30. 메트로놈 투여로 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈의 순차 투여 및/또는 동시 투여를 포함하는 레지멘을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0134] 실시형태 31. 실시형태 30에 있어서, 레지멘은 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 타목시펜을 투여하는 단계, 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 게피티닙을 투여하는 단계, 및 투여당 5 내지 500 mg/m²의 용량으로 비노렐빈을 투여하는 단계를 포함하는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0135] 실시형태 32. 실시형태 30 또는 31에 있어서, 레지멘은 선택적으로 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 따른 암의 치료 방법 후, 수 개월 또는 수 년의 기간 동안 투여되는, 인간 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0136] 실시형태 33. 선택적으로 블리스터 팩에 타목시펜과 게피티닙을 포함하는 키트로서, 각 블리스터 팩은 일일 사

용을 위한 용량의 타목시펜과 게피티닙을 포함하는, 키트.

- [0137] 실시형태 34. 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는 키트.
- [0138] 실시형태 35. 실시형태 33 또는 34에 있어서, 게피티닙은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0139] 실시형태 36. 실시형태 33 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 게피티닙은 약 37.5 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0140] 실시형태 37. 실시형태 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 타목시펜은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0141] 실시형태 38. 실시형태 33 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 타목시펜은 약 20 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0142] 실시형태 39. 실시형태 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 타목시펜과 게피티닙은 단일 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0143] 실시형태 40. 실시형태 33 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 타목시펜과 게피티닙은 약 20 mg의 타목시펜 및 약 37.5 mg의 게피티닙을 포함하는 단일 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0144] 실시형태 41. 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 비노렐빈은 약 5 내지 500 mg의 액체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0145] 실시형태 42. 실시형태 33 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 비노렐빈은 약 5 내지 500 mg의 고체 단위 투여 형태로 제공되는, 키트.
- [0146] 실시형태 43. 암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합의 시험관내 시험을 포함하는 방법으로서, 약물 조합은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함하는, 방법.
- [0147] 실시형태 44. 실시형태 43에 있어서, 시험관내 시험은 비노렐빈 투여 전, 투여와 같이, 및/또는 투여 후에 타목시펜과 게피티닙을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0148] 실시형태 45. 실시형태 43 또는 44에 있어서, 시험관내 시험은 암 세포 생존을 측정하는 것을 포함하는, 방법.
- [0149] 실시형태 46. 실시형태 43 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 시험관내 시험이 대상체로부터 획득된 세포의 암 세포 생존의 실질적인 감소를 제공하는 경우, 실시형태 1 내지 16 및 20 내지 32 중 어느 하나에 따른 대상체에서의 암의 치료를 추가로 포함하는 방법.
- [0150] 실시형태 47. 실시형태 46에 있어서, 암 세포 생존의 실질적인 감소는 암 세포 생존의 50% 내지 100% 감소를 포함하는, 방법.
- [0151] 실시형태 48. 암 세포 생존에 대해 대상체의 암 세포에 대한 약물 조합 시험을 포함하는 단계 - 여기서, 약물 조합은 타목시펜, 게피티닙, 및 비노렐빈을 포함함 -; 및 실시형태 1 내지 16 및 20 내지 32 중 어느 하나의 방법을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 방법.
- [0152] **실시예**
- [0153] TGV를 이용한 치료 레지멘의 예시적인 실시형태는 3일 동안 1일 2회 경구 제공된 제곱미터당 타목시펜 80 mg; 3일 동안 1일 2회 경구 제공된 제곱미터당 게피티닙 187.5 mg; 및 3일 주기 중 2일차 정오에 경구 제공된 제곱미터당 비노렐빈 80 mg을 포함한다.
- [0154] 37.5 mg의 용량의 게피티닙과 20 mg의 용량의 타목시펜은 다양한 체표면적의 환자가 복용할 수 있도록 알약 또는 캡슐, 예를 들어 이들 크기가 1.2 내지 1.3 제곱미터인 경우 3일 동안 1일 2회 알약 5개; 1.4 내지 1.6 제곱미터인 경우 1일 2회 알약 6개; 1.7 내지 1.8 제곱미터인 경우 1일에 알약 7개; 및 1.9 내지 2.1 제곱미터인 경우 알약 8개 등으로 조합될 수 있다.
- [0155] 환자가 각각 3일 주기 동안 적절한 용량을 용이하게 측정할 수 있도록 블리스터 팩이 처방될 수 있고, 의약은 환자가 적절한 용량을 용이하게 자가 투여할 수 있도록 블리스터 팩에 순서가 매겨질 수 있다.
- [0156] 제곱미터당 80 mg의 고용량의 타목시펜(기존 암 치료에서 일반적인 용량은 일일 20 mg임) 및 고용량의 게피티닙

(3일 동안 1일 2회 제곱미터당 187 mg - 기존 암 치료에서 일반적인 용량은 일일 250 mg임)의 사용은 비노텔빈을 암 세포로 이송하기 위한 살아 있는 암 세포 배양물을 사용하는 세포 계측 시험에서 확인되었으며, 이는 정상 조직의 대부분을 보존하고 극적인 임상 결과를 제공하면서 암 세포에서 프로그래밍된 아포토시스(프로그래밍된 암 세포 사멸)를 유발하는 데 탁월한 상승 효과를 생성하였다.

[0157] TGV를 이용한 치료 레지멘은 3차 또는 4차 약물 치료로서 원발성 뇌암과 연수막 유방암을 포함한 유방암 및 폐암으로 인한 뇌 전이에 탁월한 임상 활성을 갖는 것으로 나타남에 따라 혈관-뇌 장벽을 가로지르는 것으로 나타났다.

[0158] 보다 일반적인 유방암, 대장암, 및 폐암에서 췌장암, 위암, 피부의 전이성 편평 세포 암종, 흑색종, 신경아세포종, 요막암, 및 다수의 기타 암까지 활성 스펙트럼이 넓다. 모든 이러한 암 중 매우 높은 비율은 이러한 레지멘에 반응하고, 이는 암 치료에서 삼중제 치료 레지멘의 넓은 적용가능성을 보여준다. 모든 암 사례 중 약 48%는 유방암, 폐암, 대장암, 췌장암, 및 전립선암이다. 이러한 사례의 약 89%는 선암종이다. 실험적 연구에서, 임의의 원발성 부위로부터의 모든 선암종의 대략 36%는 시험관내에서 반응성이었고, 모든 선암종의 약 33%는 생체내에서 반응할 수 있는 것으로 확인되었다. 그러나, 삼중 음성 유방암이 눈에 띄었다. 이러한 악명 높은 난치성 질환의 모든 사례 중 80%는 생체내에서 반응하였다.

[0159] 시험관내에서 시험한 경우, TGV에 반응하는 것으로 시험관내 시험에 의해 예측된 94%의 암은 실제로 생체내에서 반응하였다.

[0160] TGV 치료로부터 이익을 받은 17명의 암 환자의 17개의 사례 연구는 하기와 같다. TGV 치료에 대한 치료 레지멘은 표 1 및 표 2에 기재되어 있다. 17개의 사례 연구는 전이성 식도암, 전이성 피부암, 전이성 유방암, 연수막 유방암, 전이성 전립선암, 다형성 교모세포종, 폐암, 대장암, 급성 골수성 백혈병, 유엽신경모세포종, 및 요로상피세포암 환자를 대상으로 한다. 사례 연구는 TGV 치료가 우수한 효능으로 상이한 암에서 광범위하게 적용되었음을 입증한다. 또한, TGV 치료는 이전에 암에 대한 다수의 사전 치료를 받은 환자에게 제공된 경우 우수한 효능을 가졌다. TGV 치료는 극히 낮은 독성에 의해 환자가 매우 잘 견딜 수 있었다.

[0161] 실시예 18은 아췌반트로서 두 약물 조합 - 타목시펜과 게피티닙 - 의 사용을 입증한다. TG 조합은 환자가 내성을 갖게 된 화학요법 약물 조합의 효과를 향상시켰다. 처방된 치료에 TG를 추가함에 따라, 환자는 처방된 치료, 화학요법 약물 조합을 지속할 수 있었고, 환자는 이러한 치료에 반응성이었다.

[0162] 실시예 1. 전이성 식도암에 대한 TGV 치료

[0163] 66세 여성 환자는 고형 음식을 삼킬 수 없게 되었다. 상부 내시경 검사에 의해 식도 선암종이 입증된 후, 환자는 암 치료 시설로 전원되었고, 여기서 광범위한 간, 뼈, 폐, 및 다른 전이, 및 간부전을 발견하였다. 환자는 어떠한 치료에 대해서도 후보자가 아님을 통지받았다. PET-CT 스캔 후에도, 환자는 어떠한 치료에 대해서도 후보자가 아님을 통지받았다. 환자는 이후 두번째 치료 시설에서도 동일한 답을 받았다. 이에 절망한 환자는 TGV 치료를 받기 위해 입원하였다. 환자의 식도에 스텐트를 삽입했다. 환자 간에서 분석을 위한 종양 시편을 채취하였다.

[0164] 환자는 간 질환으로 인해 간내 동맥 화학요법을 받았다. 2주 후, 간 기능은 정상으로 회복되었지만, 나머지 질환은 계속 진행되었다. 이후, 환자에게 TGV 레지멘을 처방하였고, 이는 완전한 차도를 보였다. 환자는 TGV 치료 후 6년간 생존 중이고, 질환이 없다.

[0165] 실시예 2. 피부암(편평 세포 암종)에 대한 TGV 치료

[0166] 71세 남성 환자는 피부암(편평 세포 암종)이 발생하였다. 암종은 절제되었지만, 이후 환자 두피에 재발하였고, 급속하게 850 cm³ 의 덩어리로 발전하였다. 이는 흉부와 후복막의 림프절에 전이되었다.

[0167] 조직 생검을 수행하고, 세포 계측 시험에 보냈다. 시험은 단지 TGV 치료만이 환자의 질환에 활성을 가질 수 있다는 것을 보였다. 환자는 TGV를 개시하여, 완전한 차도를 보였고, 본 개시내용에 따른 TGV 치료 후 4년간 생존 중이고, 전혀 질환이 없다.

[0168] 실시예 3. 뇌로 전이된 유방암에 대한 TGV 치료

[0169] 환자는 65세 여성이며, 유방암을 성공적으로 치료하였으나 12년 후 두통이 발생하였다.

[0170] MRI는 환자의 뇌로의 31개의 전이와 폐, 뼈, 및 간에서 광범위한 전이성 질환을 보였다. 신경외과 의사는 소뇌의 31개 병변 중 3개를 제거하였고, 세포 계측 시험을 진행하였다. 시험은 TGV 치료가 활성일 수 있다는 것을

보였다. TGV 치료는 6개월 이상 동안 투여되었다. 환자는 완전한 차도를 보였다. 환자는 본 개시내용에 따른 TGV 치료 후 4년간 생존 중이고, 질환이 없다. 이러한 질환에 대한 표준 치료인 방사선은 치료 도중 사용되지 않았다.

[0171] 실시예 4. 다형성 교모세포종에 대한 TGV 치료

[0172] 환자는 재발성 다형성 교모세포종(GBM)을 다년간 절제한 병력이 있는 53세 여성이다. 환자는 방사선과 Temodar®(미국 뉴저지주 케닐워스 소재 Schering Corporation)인 GBM에 대한 표준 치료로 치료되었지만, 질환은 진행되었고, 환자는 실험 레지멘에 실패하여 휠체어를 이용해야 했고, 좌측 팔이 마비되었다. 환자는 TGV 치료를 위해 신경외과로 보내졌다. 환자는 TGV 레지멘을 개시하였고, 현재 환자의 질환의 어떠한 증상도 없으며 - 환자는 휠체어를 이용하지 않고 있고, 환자의 좌측 팔의 용도를 회복하였고, 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료 후 거의 완전한 차도를 보이고 있다.

[0173] 실시예 5. 전이성 전립선암에 대한 TGV 치료

[0174] 환자는 전이성 전립선암 치료를 위한 모든 표준 호르몬 치료와 화학요법, 및 실패한 하나의 실험적 치료로 치료된 후 TGV 치료를 위해 의뢰된 71세 남성이다. 환자는 TGV 레지멘을 받았고, 환자의 PSA는 600에서 16으로 변경되었고, 이때 모든 뼈 통증이 완전히 사라졌다. 치료는 2주마다 제공되고, 환자는 본원에 개시된 방법에 따라 TGV 치료를 지속 중이다.

[0175] 실시예 6. 연수막 유방암에 대한 TGV 치료

[0176] 환자는 좌측 유방에 점막성 선암종을 갖는 51세 여성이었다. 이는 환자의 뼈, 뇌, 및 연수막에 전이되었다. 연수막 유방암의 생존율은 약 31일이다. 환자는 TGV를 받았고, 단 4개월 후, 환자는 완전한 차도를 보였고, 이상태를 간에서 전이성 암에 걸리기 전까지 3년 반 동안 지속하였다.

[0177] 실시예 7. 다형성 교모세포종에 대한 TGV 치료

[0178] 환자는 다형성 교모세포종을 갖는 61세 여성이었다. 환자는 약 2년 전에 환자의 종양 대부분을 일차 절제한 후 TGV 치료를 받았다. 환자는 방사선 치료와 테모졸로마이드를 받아, 환자는 2년 동안 차도를 보였다. 재발 시, 환자는 추가 절제술을 받았다. 환자의 종양은 TGV 치료에 대해 시험되었고, 이는 TGV에 대한 감응성을 입증하였다. 환자는 TGV 레지멘을 받았다. 환자는 완전한 차도를 보였고, 이는 3년간 지속되었다.

[0179] 실시예 8. 광범위한 전이성 유방암에 대한 TGV 치료

[0180] 환자는 방치된 유방암과 뼈, 뇌, 척수, 폐, 및 간에 광범위한 전이성 질환을 갖는 41세 여성이다. 환자는 체취와 감염을 제어하기 위해 좌측 유방에 국부 화학요법을 받기 직전에 환자의 14 cm 진균 유방 종괴의 세포 계측 시험을 받는 것을 최종 동의하였다. 세포 계측 시험은 TGV가 가장 활성인 약제임을 입증하였고, 이를 투여하였다. 환자는 혈액 뇌 장벽 내부와 외부 모두에 거의 동일한 반응을 보이며 질환의 차도를 보였다. 차도는 2년 반 동안 지속되었다.

[0181] 실시예 9. 폐암에 대한 TGV 치료

[0182] 환자는 다발성 뇌 전이를 갖는 폐의 우하엽 선암종의 다발성 삼출을 갖는 71세 남성이다. 환자는 4개월 동안 TGV로 치료되었고, 거의 완전한 차도를 보이고, 혈액 뇌 장벽 내부와 외부 모두에서 동일한 반응으로 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료를 지속한다. 흉막 삼출과 모든 암 징후의 대략 90%가 치료되었고, 환자는 부작용이 거의 없었다.

[0183] 실시예 10. 재발성, 전이성 대장암에 대한 TGV 치료

[0184] 환자는 전이성, 재발성 대장암을 갖는 75세 남성이다. 환자는 5-플루오로우라실과 옥살리플라틴으로 약 10년 전에 치료를 받았다. 환자는 하부 골반에 재발을 겪었다. 복막강에 분명한 잔류 질환이 있었음에도 불구하고 종양을 절제하였다. 환자는 TGV로 치료되었고, 본 개시내용에 따라 6개월의 TGV 치료로 2년의 차도를 보였다.

[0185] 실시예 11. 유방의 삼중 음성 편평 세포 암종에 대한 TGV 치료

[0186] 44세 여성이 사이토산, 아드리아마이신, 및 탁소텔에 불응성인 유방의 편평 세포 암종으로 내원하였다. 세포 계측 시험은 가장 활성인 약제가 TGV임을 입증한다. 환자는 6주기의 TGV로 치료되었다. 환자의 종양은 8 cm가 넘었지만, 치료 후반부에서 눈에 띄는 질환을 갖지 않았다. 환자의 극적인 완전한 차도는 개방형 생검에 의해 확인되었다. 환자는 또한 유방에 방사선 치료를 받았고, 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료 후 2년 반의 완

전한 임상 차도를 유지하였다.

- [0187] **실시예 12. 유방의 삼중-음성, 소엽성 및 관암(Triple-negative, Lobular and Ductile Cancer)에 대한 TGV 치료**
- [0188] 38세 여성이 좌측 유방의 덩벨 형태의 거대 삼중-음성 혼합형 소엽성 및 관암종으로 내원하였다. 세포 계측 시험은 이러한 암의 관 및 소엽 성분 둘 모두에서 수행되었고, 이 둘은 모두 TGV에 매우 감응성이었다. 환자는 TGV 치료로 치료되었고, 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료의 8주기(4개월)에 걸쳐 모든 암이 소멸되었고, 환자는 재생검에서 병리학적으로 환자가 완전한 차도를 보였으므로 환자의 유방에 방사선 치료를 진행하였다.
- [0189] **실시예 13. 소세포 폐암에 대한 TGV 치료**
- [0190] 폐의 소세포 암으로 인해 거대하고 비대해진 간을 갖는 72세 여성은 세포 계측 시험을 수행하였다. 환자의 소세포 폐암은 어떠한 표준 약물에도 감응성이 아니었지만, TGV에는 감응성이었다는 것이 입증되었다. 수명이 약 1개월인 환자가 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료로 치료되었고, 차도를 보여 18개월 동안 생존하였다.
- [0191] **실시예 14. 췌장암에 대한 TGV 치료**
- [0192] 51세 환자가 췌장암으로 내원하였다. 불안정하게 절제된 암에서 세포 계측 시험을 수행하였다. 이러한 분석으로부터 환자의 가장 활성인 치료는 TGV였고, 이때 이러한 질환에 대한 표준 약제인 5-플루오로우라실, 젬시타빈, 옥살리플라틴, 또는 탁소텔에 대한 반응 징후는 없었다. 환자는 6개월 동안 TGV를 받았고, 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료 후 3년 반간 질환이 없었고, 질환의 징후도 없었다.
- [0193] **실시예 15. 급성 골수성 백혈병에 대한 TGV 치료**
- [0194] 유해 분자 마커를 갖는 급성 골수성 백혈병에 대한 표준 유도 화학요법, 및 2개의 다른 실험적 치료를 실패한 54세 남성은 호스피스에서 입방 밀리미터(cmm)당 234,000개의 세포의 백혈구 카운트를 나타냈다. 세포 계측 시험을 수행하였고, 이는 환자가 TGV에 감응성인 것을 입증하였고, TGV 치료가 개시되었다. 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료로 환자를 치료하고 1주 이내에, 환자의 백혈병 세포를 나타내는 백혈구 카운트는 234,000에서 1000으로 감소하였다.
- [0195] **실시예 16. 유엽신경모세포종에 대한 TGV 치료**
- [0196] 환자는 느리게 성장하는 유엽신경모세포종이 발생한 58세의 전직 프로 하키 선수이다. 질환은 12년의 치료, 수술, 방사선 치료, 및 다중 화학요법에 반응하지 않았다. 환자는 TGV 치료를 위해 왔고, 세포 계측 시험 후, TGV가 제시되었다. 환자는 본원에 개시된 방법에 따른 TGV 치료를 유지하고, MRI에서 부분 차도를 보였다. 환자는 계속해서 본인이 실질적으로 호전되었다고 느끼며, 유의한 독성 없이 치료를 견딘다.
- [0197] **실시예 17. 요로상피세포암에 대한 TGV 치료.**
- [0198] 국부 진행된 방광암을 갖는 76세 남성이 환자의 방광 삼각부 내 요로상피세포암으로 내원하였다. 환자는 방사선 치료와 도즈-덴스 MVAC(M - 메토틱세이트, V - 빈블라스틴, A - 독소루비신, C - 시스플라틴)로 치료되었다. 환자는 6개월 후 림프절병증 형태의 후복막 질환이 발견될 때까지 완전한 차도를 보였다. 이후, 환자는 젬시타빈과 시스플라틴으로 치료되었으나 반응을 보이지 않았다. 이후, 환자는 완전한 반응을 보일 때까지 후복막 림프절에 방사선을 조사받았다. 환자는 매달 추적되었고, 폐와 종격동에서 재발성 질환이 발견된 경우, 환자는 Padcev®(엔포르투맵 베도틴)을 개시하였지만 반응을 보이지 않았다. 이후, 환자는 TGV를 제공받았다. 환자는 다수의 사전 치료를 받았기 때문에, Neulasta®(페그필그라스티)를 TGV와 함께 제공받았다. 환자는 5일 이내에 호중구감소증이 나타났고, 입원하였다. 반복된 PET-CT 스캔은 어느 곳에도 질환의 징후가 없음을 입증하였다. 환자의 골수가 회복될 때까지는 환자에게 반복된 화학요법이 제공되어서는 안된다는 결론을 내렸다.
- [0199] **실시예 18. 처방된 치료에 대한 아췌반트로서 TGV.**
- [0200] 38세 여성은 1년의 전이성 요막 암종의 병력으로 내원하였다. 환자는 FOLFIRINOX(FOL - 류코보린 칼슘(폴리인산), F - 플루오로우라실, IRIN - 이리노테칸 히드로클로라이드, 및 OX - 옥살리플라틴)로 치료되었지만 반응은 없었다. 이후, 환자는 완화 케어를 위해 의뢰되었다.
- [0201] 환자는 다량의 복수를 가졌고, 이를 제거하여 세포 계측 시험에 보냈다. 시험은 환자가 5-플루오로우라실에 대한 감응성과 젬시타빈 및 옥살리플라틴에 대한 과감응성을 갖는 것을 나타냈다. 환자는 도즈 덴스 방식으로 2주마다 제시된 젬시타빈과 옥살리플라틴과 함께 경구 카페시타빈을 개시하였다.

- [0202] 환자의 초기 암배아 항원(CEA) 항원은 350이었다. 8개월의 기간에 걸쳐, CEA는 21로 감소되었고, 환자는 모든 암 증상이 소멸되었지만 추가 용량의 화학요법을 견디는 데 어려움을 가졌다고 느꼈다. 환자는 수술에 대해 평가되었다. 환자의 수술적 개입은 괴사성 잔해물만을 절제하였고, 이들 중 어느 것도 현미경 또는 세포계측적으로 생존가능하지 않았다.
- [0203] 환자는 화학요법을 중단하였다. 환자의 CEA는 600으로 증가하였고, 증상은 증가하였다. 환자는 카페시타빈, 젬시타빈, 및 옥살리플라틴으로 다시 치료되었다. 환자의 CEA는 화학요법에도 불구하고 600에서 121로 변경된 후 다시 236까지 증가했다. 환자는 카페시타빈, 젬시타빈, 및 옥살리플라틴 치료에 내성을 갖게 되었다. 세포계측 분석에서 다른 치료 옵션이 없었기 때문에, 환자는 P 당단백질을 억제하기 위해 타목시펜과 게피티닙을 개시했고, 동일한 치료에 의해 환자의 CEA는 62로 감소하였다.