



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0109285
(43) 공개일자 2024년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/39 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/513 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7021013 (분할)

(22) 출원일자(국제) 2012년10월11일

심사청구일자 2024년06월24일

(62) 원출원 특허 10-2023-7005562

원출원일자(국제) 2012년10월11일

심사청구일자 2023년02월16일

(85) 번역문제출일자 2024년06월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/059683

(87) 국제공개번호 WO 2013/055874

국제공개일자 2013년04월18일

(30) 우선권주장

61/547,535 2011년10월14일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

제넨테크, 인크.

미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1

(72) 발명자

알라바람, 스리드하라

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

아를러, 루카스 씨.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 4 항

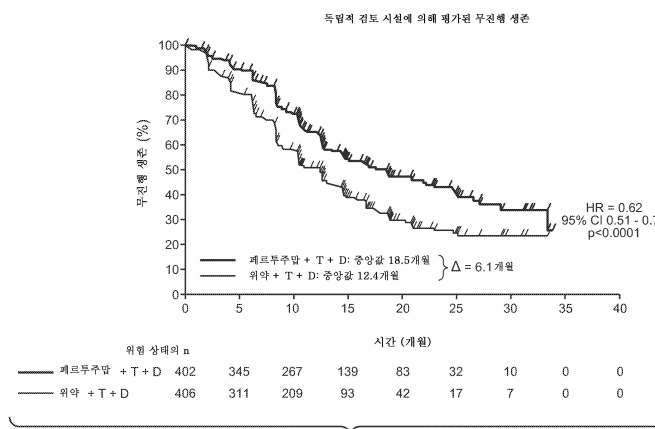
(54) 발명의 명칭 HER2 이량체화 억제제인 페르투주맙의 용도 및 이를 포함하는 제조품

(57) 요약

본 출원은 업계 최초(first-in-class) HER2 이량체화 억제제인 페르투주맙의 용도 및 이를 포함하는 제조품을 기술한다. 특히, 본 출원은 HER2-양성 유방암 환자 집단에서 무진행 생존을 연장시키는 방법; 심장 독성을 증가시키지 않으면서 HER2-양성 암을 치료하기 위해 2가지 HER2 항체를 조합하는 방법; 초기 HER2-양성 유방암을 치료

(뒷면에 계속)

대표도



하는 방법; 동일한 정맥내 백으로부터 페르투주맵 및 트라스투주맵의 혼합물을 공동-투여함으로써 HER2-양성 암을 치료하는 방법; HER2-양성 전이성 위암을 치료하는 방법; 페르투주맵, 트라스투주맵 및 비노렐빈으로 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법; 페르투주맵, 트라스투주맵 및 아로마타제 억제제로 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법; 및 저-HER3 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 치료하는 방법을 기술한다. 또한, 페르투주맵이 내부에 있는 바이알 및 그에 대한 안전성 및/또는 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 포함하는 제조품; 이러한 제조품을 제조하는 방법; 및 이에 관련된 페르투주맵의 안전하고 효과적인 사용을 보장하는 방법을 기술한다. 또한, 본 출원은 암 환자에게 투여하기에 적합한 페르투주맵 및 트라스투주맵의 안정한 혼합물을 함유하는 정맥내 (IV) 백을 기술한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)

A61K 31/704 (2013.01)

A61K 39/39 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

벤유네스, 마크 씨.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

클라크, 엠마 엘.

영국 에이엘7 1티더블유 하트퍼드셔 웰윈 가든 시
티 샤이어 파크 헥사곤 플레이스 팔콘 웨이 6 로슈
프로덕츠 리미티드 내

지 토레도 페리존, 크리스티나 에이치.

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체르슈트라세 124 에
프. 호프만-라 로슈 아게 내

렐 글로버, 제파니아 더블유.

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

미첼, 라다

스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체르슈트라세 124 에
프. 호프만-라 로슈 아게 내

라트나야케, 자안타

영국 에이엘7 1티더블유 하트퍼드셔 웰윈 가든 시
티 샤이어 파크 헥사곤 플레이스 팔콘 웨이 6 로슈
프로덕츠 리미티드 내

로스, 그레이엄 에이.

영국 에이엘7 1티더블유 하트퍼드셔 웰윈 가든 시
티 샤이어 파크 헥사곤 플레이스 팔콘 웨이 6 로슈
프로덕츠 리미티드 내

워커, 루-아미르

미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

(30) 우선권주장

61/567,015 2011년12월05일 미국(US)

61/657,669 2012년06월08일 미국(US)

61/682,037 2012년08월10일 미국(US)

61/694,584 2012년08월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서 초기 HER2-양성 유방암의 네오아주반트 치료(neoadjuvant treatment)에 사용하기 위한, 페르투주맵, 트라스투주맵 및 안트라시클린-기반 화학요법을 포함하는 치료 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 에스트로겐 수용체(ER) 및 프로게스테론 수용체(PR) 음성인, 치료 조합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 안트라시클린-기반 화학요법이 5-FU, 에피루비신 및 시클로포스파미드(FEC)를 포함하는 것인, 치료 조합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 페르투주맵이 안트라시클린-기반 화학요법과 동반적으로(concurrently) 투여되는 것인, 치료 조합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 37 CFR § 1.53(b) 하에 출원된 본 정규 출원은 2011년 10월 14일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/547,535, 2011년 12월 5일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/567,015, 2012년 6월 8일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/657,669, 2012년 8월 10일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/682,037 및 2012년 8월 29일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/694,584를 35 USC § 119(e) 하에 우선권 주장하며, 이들은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0002] 발명의 분야

[0003] 본 발명은 업계 최초(first-in-class) HER2 이량체화 억제제인 페르투주맵(Pertuzumab)의 용도 및 이를 포함하는 제조품에 관한 것이다.

[0004] 특히, 본 발명은 HER2-양성 유방암 환자 집단에서 무진행 생존을 연장하는 것; 심장 독성을 증가시키지 않으면서 HER2-양성 암을 치료하기 위해 2가지 HER2 항체를 조합하는 것; 초기 HER2-양성 유방암을 치료하는 것; 동일한 정맥내 백(bag)으로부터 페르투주맵 및 트라스투주맵(Trastuzumab)의 혼합물을 공동-투여함으로써 HER2-양성 암을 치료하는 것; HER2-양성 전이성 위암을 치료하는 것; 페르투주맵, 트라스투주맵 및 비노렐빈(Vinorelbine)으로 HER2-양성 유방암을 치료하는 것; 페르투주맵, 트라스투주맵 및 아로마타제(aromatase) 억제제로 HER2-양성 유방암을 치료하는 것; 및 저(low)-HER3 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 치료하는 것에 관한 것이다.

[0005] 또한, 페르투주맵이 내부에 있는 바이알(vial) 및 그에 대한 안전성 및/또는 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 포함하는 제조품; 이러한 제조품을 제조하는 방법; 및 이에 관련된 페르투주맵의 안전하고 효과적인 사용을 보장하는 방법에 관한 것이다.

[0006] 또한, 본 발명은 암 환자에게 투여하기에 적합한 페르투주맵 및 트라스투주맵의 안정한 혼합물을 함유하는 정맥내 (IV) 백에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 발명의 배경

[0008] 수용체 티로신 키나제(kinase)의 HER 패밀리의 구성원은 세포 성장, 분화 및 생존의 중요한 매개물이다. 이러한 수용체 패밀리는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR, ErbB1, 또는 HER1), HER2 (ErbB2 또는 p185neu), HER3

(ErbB3) 및 HER4 (ErbB4 또는 tyro2)가 포함되는 4개의 별개의 구성원을 포함한다. 이러한 수용체 패밀리의 구성원은 다양한 유형의 인간 악성종양에 연루되었다.

- [0009] 뮤린(murine) 항-HER2 항체 4D5의 재조합 인간화 버전 (huMAb4D5-8, rhuMAb HER2, 트라스투주맙 또는 헤르셉틴 (HERCEPTIN)[®]; 미국 특허 번호 5,821,337)은 광범위한 선행 항암 요법을 받은 HER2-과발현 전이성 유방암 환자에서 임상적으로 활성이다 (문헌 [Baselga et al., J. Clin. Oncol. 14:737-744 (1996)]).
- [0010] 트라스투주맙은 1998년 9월 25일에 종양이 HER2 단백질을 과발현하는 전이성 유방암 환자의 치료에 대해 식품 의약 안정청(Food and Drug Administration)으로부터 판매 승인을 받았다. 현재, 트라스투주맙은 전이성 상황에서 단일 작용제로서 또는 화학요법 또는 호르몬 요법과 조합하여 사용하는 것, 및 초기 HER2-양성 유방암 환자의 치료를 위해 단일 작용제로서 또는 화학요법과 조합하여 보조 치료로서 사용하는 것에 대해 승인되어 있다. 트라스투주맙을 기초로 하는 요법은 현재 이의 사용에 대한 금기가 없는 HER2-양성 초기 유방암 환자에 대한 권장 치료이다 (헤르셉틴[®] 처방 정보; 문헌 [NCCN Guidelines, version 2.2011]). 트라스투주맙 + 도세탁셀(Docetaxel) (또는 파클리탁셀(paclitaxel))은 1선(first-line) 전이성 유방암 (MBC) 치료 상황에서의 등록된 표준 치료(standard of care)이다 (문헌 [Slamon et al. N Engl J Med. 2001;344(11):783-792]; [Marty et al. J Clin Oncol. 2005; 23(19):4265-4274]).
- [0011] 트라스투주맙의 투여가 유방암 치료에서 우수한 결과에 이르렀지만, 라파티닙(lapatinib)의 임상 시험으로부터의 최근의 데이터는 트라스투주맙의 투여로도 HER2가 종양 생물학에서 활발한 역할을 한다는 것을 시사하는 것으로 보인다 (문헌 [Geyer et al., N Engl J Med 2006; 355:2733-2743]).
- [0012] HER2 항체 트라스투주맙으로 치료된 환자는 HER2 발현을 기초로 요법에 선택된다. 예를 들어, W099/31140 (패튼(Paton) 등), US2003/0170234A1 (헬만, 에스(Hellmann, S.)), 및 US2003/0147884 (패튼 등); 뿐만 아니라 W001/89566, US2002/0064785, 및 US2003/0134344 (매스(Mass) 등) 참조한다. HER2 과발현 및 증폭을 검출하기 위한 면역조직화학 (IHC) 및 형광 계내 혼성화 (FISH)에 관하여, 미국 특허 번호 6,573,043, 미국 특허 번호 6,905,830, 및 US2003/0152987 (코헨(Cohen) 등)을 또한 참조한다. 따라서, 현재 전이성 유방암의 최적의 관리는 환자의 일반적인 병태, 병력, 및 수용체 상태 뿐만 아니라 HER2 상태를 또한 고려한다.
- [0013] 페르투주맙 (재조합 인간화 모노클로날 항체 2C4 (rhuMAb 2C4)로 또한 공지됨; 미국 사우스 샌프란시스코의 제넨테크, 인크(Genentech, Inc))은 HER 이량체화 억제제 (HDI)로 알려진 신규 작용제 클래스에서 최초를 나타내고, HER2가 다른 HER 수용체 (예컨대 EGFR/HER1, HER2, HER3 및 HER4)와 함께 활성 이종이량체 또는 동종이량체를 형성하는 능력을 억제하는 기능을 한다. 예를 들어, 문헌 [Harari and Yarden Oncogene 19:6102-14 (2000)]; [Yarden and Slivkowski. Nat Rev Mol Cell Biol 2:127-37 (2001)]; [Slivkowski Nat Struct Biol 10:158-9 (2003)]; [Cho et al. Nature 421:756-60 (2003)]; 및 [Malik et al. Pro Am Soc Cancer Res 44:176-7 (2003)] 참조한다.
- [0014] 종양 세포에서의 HER2-HER3 이종이량체 형성의 페르투주맙 차단은 결정적인 세포 신호절단을 억제하는 것으로 나타났고, 이는 감소된 종양 증식 및 생존을 초래한다 (문헌 [Agus et al. Cancer Cell 2:127-37 (2002)]).
- [0015] 진행암 환자에서의 Ia상 시험 및 난소암 및 유방암 뿐만 아니라 폐암 및 전립선암 환자에서의 II상 시험으로 페르투주맙을 단일 작용제로서 임상에서 테스트하였다. Ia상 연구에서, 표준 요법 동안 또는 표준 요법 후에 진행된 불치성, 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 고형 종양이 있는 환자를 3주마다 정맥 내로 제공되는 페르투주맙으로 치료하였다. 일반적으로 페르투주맙이 잘 허용되었다. 반응에 대해 평가가능한 20명의 환자 중 3명에서 종양 퇴행이 달성되었다. 2명의 환자에서 부분 반응이 확인되었다. 2.5개월 초과 동안 지속되는 안정한 질환이 21명의 환자 중 6명에서 관찰되었다 (문헌 [Agus et al. Pro Am Soc Clin Oncol 22:192 (2003)]). 2.0-15 mg/kg의 용량에서, 페르투주맙의 약동학이 선형이었고, 평균 소거율(clearance)은 2.69 내지 3.74 ml/일/kg 범위였으며, 평균 최종 제거 반감기는 15.3 내지 27.6일 범위였다. 페르투주맙에 대한 항체는 검출되지 않았다 (문헌 [Allison et al. Pro Am Soc Clin Oncol 22:197 (2003)]).
- [0016] 미국 2006/0034842는 ErbB를 발현하는 암을 항-ErbB2 항체 조합물로 치료하는 방법을 기술한다. 미국 2008/0102069는 HER2-양성 전이성 암, 예컨대 유방암의 치료에서의 트라스투주맙 및 페르투주맙의 용도를 기술한다. 문헌 [Baselga et al., J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:1004]는 예비 치료된 HER2-양성 유방암 (트라스투주맙으로의 치료 동안 진행됨)에 걸린 환자를 트라스투주맙 및 페르투주맙의 조합물로 치료하는 것을 보고한다. 문헌 [Portera et al., J Clin Oncol, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement),

2007:1028]에서는 트라스투주맵-기반 요법에서 질환이 진행성이었던 HER2-양성 유방암 환자에 있어서 트라스투주맵 + 페르투주맵 조합 요법의 효능 및 안전성이 평가되었다. 저자들은 이러한 치료 요법의 전체적인 위험 및 이득을 규정하기 위해 조합 치료의 효능의 추가적인 평가가 필요한 것으로 결론지었다.

[0017] 전이성 질환에 대해 기존에 트라스투주맵이 제공되었던 HER2-양성 전이성 유방암 환자에서 페르투주맵이 트라스투주맵과 조합되어 II상 연구에서 평가되었다. 국립 암 연구소 (NCI)에서 수행된 한 연구에, 기존에 치료된 HER2-양성 전이성 유방암에 걸린 환자 11명이 등록되었다. 11명의 환자 중 2명이 부분 반응 (PR)을 나타냈다 (문헌 [Baselga et al., J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (June 20 Supplement): 1004]). 2010년 12월 8-12일 CTRC-AACR 샌 안토니오 유방암 심포지움 (SABCS)에서 제시된, 초기 HER2-양성 유방암에 걸린 여성에서 페르투주맵 및 트라스투주맵 + 화학요법 (도세탁셀)의 신규 조합 체계의 효능을 평가하는 II상 네오아주반트(neoadjuvant) 연구는 수술 전에 네오아주반트 상황에서 제공된 2개의 HER2 항체 + 도세탁셀이 유방에서 트라스투주맵 + 도세탁셀 (29.0%의 병리학적 완전 반응률 (pCR))과 비교하여 절반 초과만큼 완전 종양 소실률을 유의하게 개선하였음 (45.8%의 pCR)을 나타냈다 (p=0.014).

[0018] HER2 항체에 관련된 특허 공개문헌으로는 하기가 포함된다:

미국 특허 번호 5,677,171;

5,720,937; 5,720,954; 5,725,856; 5,770,195; 5,772,997; 6,165,464; 6,387,371; 6,399,063; 6,015,567; 6,333,169; 4,968,603; 5,821,337; 6,054,297; 6,407,213; 6,639,055; 6,719,971; 6,800,738; 8,075,890; 5,648,237; 7,018,809; 6,267,958; 6,685,940; 6,821,515; 7,060,268; 7,682,609; 7,371,376; 6,127,526; 6,333,398; 6,797,814; 6,339,142; 6,417,335; 6,489,447; 7,074,404; 7,531,645; 7,846,441; 7,892,549; 8,075,892; 6,573,043; 6,905,830; 7,129,051; 7,344,840; 7,468,252; 7,674,589; 7,919,254; 6,949,245; 7,485,302; 7,498,030; 7,501,122; 7,537,931; 7,618,631; 7,862,817; 7,041,292; 6,627,196; 7,371,379; 6,632,979; 7,097,840; 7,575,748; 6,984,494; 7,279,287; 7,811,773; 7,993,834; 8,076,066; 8,044,017; 7,435,797; 7,850,966; 7,485,704; 7,807,799; 8,142,784; 7,560,111; 7,879,325; 8,241,630; 7,449,184; 8,163,287; 7,700,299; 7,981,418; 8,247,397; 및 US 2010/0016556; US 2005/0244929; US 2001/0014326; US 2003/0202972; US 2006/0099201; US 2010/0158899; US 2011/0236383; US 2011/0033460; US 2008/0286280; US 2005/0063972; US 2006/0182739; US 2009/0220492; US 2003/0147884; US 2004/0037823; US 2005/0002928; US 2007/0292419; US 2008/0187533; US 2011/0250194; US 2012/0034213; US 2003/0152987; US 2005/0100944; US 2006/0183150; US 2008/0050748; US 2009/0155803; US 2010/0120053; US 2005/0244417; US 2007/0026001; US 2008/0160026; US 2008/0241146; US 2005/0208043; US 2005/0238640; US 2006/0034842; US 2006/0073143; US 2006/0193854; US 2006/0198843; US 2011/0129464; US 2007/0184055; US 2007/0269429; US 2008/0050373; US 2006/0083739; US 2009/0087432; US 2006/0210561; US 2002/0035736; US 2002/0001587; US 2008/0226659; US 2002/0090662; US 2006/0046270; US 2008/0108096; US 2007/0166753; US 2008/0112958; US 2009/0239236; US 2012/0034609; US 2012/0093838; US 2004/0082047; US 2012/0065381; US 2009/0187007; US 2011/0159014; US 2004/0106161; US 2011/0117096; US 2004/0258685; US 2009/0148402; US 2009/0099344; US 2006/0034840; US 2011/0064737; US 2005/0276812; US 2008/0171040; US 2009/0202536; US 2006/0013819; US 2012/0107391; US 2006/0018899; US 2009/0285837; US 2011/0117097; US 2006/0088523; US 2010/0015157; US 2006/0121044; US 2008/0317753; US 2006/0165702; US 2009/0081223; US 2006/0188509; US 2009/0155259; US 2011/0165157; US 2006/0204505; US 2006/0212956; US 2006/0275305; US 2012/0003217; US 2007/0009976; US 2007/0020261; US 2007/0037228; US 2010/0112603; US 2006/0067930; US 2007/0224203; US 2011/0064736; US 2008/0038271; US 2008/0050385; US 2010/0285010; US 2011/0223159; US 2008/0102069; US 2010/0008975; US 2011/0245103; US 2011/0246399; US 2011/0027190; US 2010/0298156; US 2011/0151454; US 2011/0223619; US 2012/0107302; US 2009/0098135; US 2009/0148435; US 2009/0202546; US 2009/0226455; US 2009/0317387; US 2011/0044977; US 2012/0121586.

[0019]

발명의 내용

[0020]

발명의 개요

[0021]

첫 번째 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵 및 화학요법 (예를 들어 탁산, 예컨대 도세탁셀)을 HER2-양성 유방암 환자 집단 내의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HER2-양성 유방암 환자 집단에서 6개월 이상만큼 무진행 생존을 연장시키는 방법에 관한 것이다. 임의로, 이러한 방법은 집단 내의 환자에서 80% 이상

의 객관적 반응률을 초래한다. 유방암은 임의로 전이성 또는 국소 진행성의 절제불가능한 유방암, 또는 신생 (*de novo*) IV기 질환이다. 한 실시양태에서, 집단 내의 환자는 선행 치료를 받지 않았거나 아주반트 요법 후 재발하였고/하였거나, 기준선에서 좌심실 박출 계수 (LVEF)가 $\geq 50\%$ 이고/이거나, 동부 종양학 협회(Eastern Cooperative Oncology Group) 기능 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1이다. 임의로, HER2-양성 유방암은 면역조직화학 (IHC) 3+ 및/또는 형광 계내 혼성화 (FISH) 증폭 비 ≥ 2.0 으로서 정의된다. 임의로, 이러한 방법은 트라스 투주맙 및 화학요법으로 치료된 환자와 비교하여 사망 위험을 약 34% 이상만큼 감소시킨다.

[0022] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맙, 트라스투주맙, 및 화학요법을 HER2-양성 암 환자 집단 내의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HER2-양성 암 환자 집단에서 심장 독성을 증가시키지 않으면서 HER2-양성 암을 치료하기 위해 2가지 HER2 항체를 조합하는 방법에 관한 것이다. 임의로, 환자 집단에서의 심장 독성이 증후성 좌심실 수축 기능장애 (LVSD) 또는 울혈성 심부전 (CHF)의 발생, 또는 좌심실 박출 계수 (LVEF)의 감소에 대해 모니터링된다. HER2-양성 암은, 임의로, 유방암, 예를 들어 전이성 또는 국소 재발성의 절제불가능한 유방암, 또는 신생 IV기 질환이다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맙이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 포함하는 제조품에 관한 것이다.

[0024] 본 발명은 추가적으로 페르투주맙이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 함께 포장하는 것을 포함하는, 제조품을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0025] 관련 측면에서, 본 발명은 페르투주맙이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 함께 포장하는 것을 포함하는, 페르투주맙의 안전하고 효과적인 사용을 보장하는 방법에 관한 것이다.

[0026] 임의로, 제조품은 약 420 mg의 페르투주맙을 함유하는 단일-용량 바이알을 포함한다.

[0027] 임의로, 포장 삽입물은 실시예 4의 경고 상자를 추가로 포함한다.

[0028] 임의로, 포장 삽입물은 실시예 9 또는 표 14의 전체 생존 (OS) 효능 데이터를 추가로 제공한다.

[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맙, 트라스투주맙, 및 화학요법을 유방암 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화학요법은 안트라시클린-기반 화학요법 (예를 들어, 5-FU, 에피루비신, 및 시클로포스파미드 (FEC)), 또는 카르보플라틴-기반 화학요법 (예를 들어, 도세탁셀 및 카르보플라틴(Carboplatin))을 포함하는 것인, 초기 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 임의로, 페르투주맙은 안트라시클린-기반 화학요법 또는 카르보플라틴-기반 화학요법과 동시에 투여된다. 이러한 방법의 한 실시양태에서, 페르투주맙 투여는 페르투주맙이 없는 치료와 비교하여 심장 독성을 증가시키지 않는다. 초기 HER2-양성 유방암의 이같은 치료는 임의로 네오아주반트 또는 아주반트 요법을 포함한다.

[0030] 추가로 본 발명은 동일한 정맥내 백으로부터의 페르투주맙 및 트라스투주맙의 혼합물을 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이같은 방법은 임의로 화학요법을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0031] 관련 측면에서, 본 발명은 암 환자에게 투여하기에 적합한 페르투주맙 및 트라스투주맙의 안정한 혼합물을 함유하는 정맥내 (IV) 백을 제공한다. 혼합물은 임의로 염수 용액 내에 존재하고, 이는 예를 들어 약 0.9% NaCl 또는 약 0.45% NaCl을 포함한다. IV 백은 임의로 250 ml 0.9% 염수 폴리올레핀 또는 폴리비닐 클로라이드 주입 백이다. 한 실시양태에서, IV 백은 약 420 mg 또는 약 840 mg의 페르투주맙 및 약 200 mg 내지 약 1000 mg의 트라스투주맙의 혼합물을 함유한다. 한 실시양태에서, 혼합물은 5°C 또는 30°C에서 24시간 이하 동안 안정하다. 혼합물의 안정성은 색상, 외관 및 투명도 (CAC), 농도 및 혼탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 이온 교환 크로마토그래피 (IEC), 모세관 구역 전기영동 (CZE), 영상 모세관 등전 포커싱 (iCIEF), 및 효능 검정법으로부터 선택된 하나 이상의 검정법으로 평가될 수 있다.

[0032] 본 발명은 위암에 대한 신규 치료 요법을 제공한다. 특히, 본 발명은 트라스투주맙, 페르투주맙 및 하나 이상의 화학요법의 조합을 이용한 인간 대상체에서의 HER2-양성 위암의 치료에 관한 것이다.

[0033] 한 측면에서, 본 발명은 인간 대상체에게 페르투주맙, 트라스투주맙, 및 화학요법을 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 HER2-양성 위암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0034] 한 측면에서, 본 발명은 위암에 걸린 인간 대상체에게 페르투주맵을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 페르투주맵은 모든 치료 사이클에서 840 mg의 용량으로 투여되는 것인, 상기 인간 대상체에서 위암을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 또 다른 측면에서, 본 발명은 HER2-양성 위암에 걸린 인간 대상체에게 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 화학요법을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체에서 생존을 개선시키는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 또 다른 측면에서, 본 발명은 트라스투주맵 및 화학요법과 조합하여 인간 대상체에서의 HER2-양성 위암의 치료에서 사용하기 위한 페르투주맵에 관한 것이다.
- [0037] 추가 측면에서, 본 발명은 HER2-양성 위암 치료용 의약의 제조에 있어서 페르투주맵의 용도이며, 여기서 치료는 페르투주맵을 트라스투주맵 및 화학요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 것인, 용도에 관한 것이다.
- [0038] 추가 측면에서, 본 발명은 HER2-양성 위암 치료용 의약의 제조에 있어서 트라스투주맵의 용도이며, 여기서 치료는 트라스투주맵을 페르투주맵 및 화학요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는 것인, 용도에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맵을 포함하는 용기 및 트라스투주맵 및 화학요법과 조합하여 대상체에서 HER2-양성 위암을 치료하기 위한 페르투주맵의 투여에 대한 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은 트라스투주맵을 포함하는 용기 및 페르투주맵 및 화학요법과 조합하여 대상체에서 HER2-양성 위암을 치료하기 위한 트라스투주맵의 투여에 대한 지침서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0041] 모든 측면에서, 위암은, 예를 들어, 비-절제성 국소 진행성 위암, 또는 전이성 위암, 또는 공지된 방법에 의한 치유 요법으로 다룰 수 없는, 진행성의 수술 후 재발된 위암일 수 있다. 모든 측면에서, 위암은 위 또는 위식도 접합부의 선암종을 포함한다. 모든 측면에서, 특정 실시양태에서, 환자는 전이성 위암에 대한 선행 항암 치료를 받지 않았다. 모든 측면에서, 특정 실시양태에서, 화학요법은 플라틴 및/또는 플루오로피리미딘의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 플라틴은 시스플라틴이다. 다른 실시양태에서, 플루오로피리미딘은 카페시타빈 및/또는 5-플루오로우라실 (5-FU)을 포함한다. 모든 측면에서, 환자의 HER2-양성 상태는, 예를 들어, IHC 3+ 또는 IHC 2+/ISH+일 수 있다. 모든 측면에서, 특정 실시양태에서, 치료는 전체 생존 (OS) 및/또는 무진행 생존 (PFS) 및/또는 반응률 (RR)이 포함되는 생존을 개선시킨다. 모든 측면에서, 특정 실시양태에서, 환자의 ECOG PS가 0-1이다. 모든 측면에서, 치료 사이클은 일반적으로 4주 이하, 또는 3주 이하, 또는 2주 이하, 또는 1주 이하만큼 서로 분리된다.
- [0042] 특정 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵, 시스플라틴, 및 카페시타빈 및/또는 플루오로우라실 (5-FU)을 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 개선시키는 양으로, 현행 치료의 6개월 초과 전에 완료된 선행 아주반트 또는 네오아주반트 요법을 제외하고는 전이성 질환에 대한 선행 화학요법을 받지 않은 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 인간 환자의 ECOG PS는 0-1인, 상기 인간 환자에서 위 또는 위식도 접합부의 HER2-양성 비-절제성 또는 전이성 선암종을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 환자는 플라틴으로의 선행 치료를 받지 않았다.
- [0043] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맵을 트라스투주맵 및 화학요법과 조합하여 위 또는 위식도 접합부의 HER2-양성 비-절제성 또는 전이성 선암종이 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 무진행 생존을 개선시키는 방법에 관한 것이다.
- [0044] 추가 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵 및 비노렐빈을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 임의로, 페르투주맵 및 트라스투주맵은 단일 정맥내 백으로부터 환자에게 공동-투여된다. 유방암은 임의로 전이성 또는 국소 진행성이다. 한 실시양태에서, 환자는 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않았다.
- [0045] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 아로마타제 억제제 (예를 들어 아나스트라졸 또는 레트로졸)를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 임의로, 유방암은 호르몬 수용체-양성 진행성 유방암이며, 여기서 호르몬 수용체는, 예를 들어, 에스트로겐 수용체 (ER) 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR)이다. 본 발명의 이러한 실시양태에 따르면, 환자는 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않았다. 또한, 본원에서의 환자는 임의로 유도 화학요법 (예를 들어 타산을 포함함)을 받는다.
- [0046] 추가적인 실시양태에서, 본 발명은 암 환자에게 840 mg의 초기 용량의 페르투주맵을 투여한 후, 3주마다 420 mg 용량의 페르투주맵을 투여하는 것을 포함하고, 2회의 순차적인 420 mg 용량 사이의 시간이 6주 이상이면 상기

환자에게 840 mg 용량의 페르투주맵을 재투여하는 것을 추가로 포함하는, 암 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 임의로, 이러한 방법은 재투여된 840 mg 용량 후에 3주마다 420 mg의 페르투주맵을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 암 환자는 HER2-양성 유방암에 걸려 있다.

[0047] 추가 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵 및 탁소이드 (예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀, 또는 nab-파클리탁셀)를 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 환자는 이전에 아주반트 또는 네오아주반트 요법으로서 트라스투주맵 및/또는 라파티닙으로 치료된 환자인, 상기 환자에서 HER2-양성 전이성 또는 국소 재발성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0048] 추가 측면에서, 본 발명은 페르투주맵 및 화학요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화학요법은 탁소이드 (예를 들어 파클리탁셀) 또는 토포테칸을 포함하는 것인, 환자에서 저-HER3 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0049] 추가적인 측면에서, 본 발명은 페르투주맵 및 화학요법을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 저-HER3 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암을 치료하는 방법으로서, 여기서 저-HER3 암은 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)으로 평가 시 약 2.81 이하의 농도 비로 HER3 mRNA를 발현하는 것인, 방법에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 화학요법은 겐시타빈, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 토포테칸, 또는 PEG화 리포솜 독소루비신 (PLD)을 포함한다. 임의로, 화학요법은 파클리탁셀 또는 토포테칸을 포함한다. 한 실시양태에서, 암은 백금-저항성 또는 백금-불응성인 상피 난소암이다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 HER2 단백질 구조의 개략도, 및 이의 세포외 도메인의 도메인 I-IV의 아미노산 서열 (각각 서열 1-4)을 제공한다.

도 2a 및 2b는 뮤린 모노클로날 항체 2C4의 가변 경쇄 (V_L) (도 2a) 및 가변 중쇄 (V_H) (도 2b) 도메인 (각각 서열 5 및 6); 변이체 574/페르투주맵의 V_L 및 V_H 도메인 (각각 서열 7 및 8), 및 인간 V_L 및 V_H 컨센서스 (consensus) 프레임워크 (hum κ 1, 경쇄 카파 하위군 I; humIII, 중쇄 하위군 III) (각각 서열 9 및 10)의 아미노산 서열의 정렬을 도시한다. 별표는 페르투주맵과 뮤린 모노클로날 항체 2C4의 가변 도메인 사이 또는 페르투주맵과 인간 프레임워크의 가변 도메인 사이의 차이를 식별한다. 괄호 안은 상보성 결정 영역 (CDR)이다.

도 3a 및 3b는 페르투주맵 경쇄 (도 3a; 서열 11) 및 중쇄 (도 3b; 서열 12)의 아미노산 서열을 나타낸다. CDR이 볼드체로 제시된다. 경쇄 및 중쇄의 분자량 계산값은 23,526.22 Da 및 49,216.56 Da (환원 형태의 시스테인)이다. 중쇄의 Asn 299에 탄수화물 모이어티(moiety)가 부착된다.

도 4a 및 4b는 각각 트라스투주맵 경쇄 (도 4a; 서열 13) 및 중쇄 (도 4b; 서열 14)의 아미노산 서열을 나타낸다. 가변 경쇄 및 가변 중쇄 도메인의 경계가 화살표로 지시된다.

도 5a 및 5b는 각각 변이체 페르투주맵 경쇄 서열 (도 5a; 서열 15) 및 변이체 페르투주맵 중쇄 서열 (도 5b; 서열 16)을 도시한다.

도 6은 실시예 1에서의 연구 도식을 나타낸다. ECOG = 동부 종양학 협회; PD = 진행성 질환. 주: 트라스투주맵, 페르투주맵, 및 시스플라틴은 각각의 3주 사이클의 제1일에 IV 주입에 의해 투여된다. 카페시타빈은 각각의 3주 사이클의 제1일의 저녁부터 제15일의 아침까지 하루에 2번 경구 투여된다. (a) HER2-양성 종양은 ISH + 와 조합된 IHC 3+ 또는 IHC 2+ (즉, IHC 3+/ISH + 또는 IHC 2+/ISH +)로서 정의된다; (b) 사이클 1 동안 8 mg/kg의 로딩(loading) 용량 및 후속 사이클 동안 6 mg/kg 용량의 트라스투주맵; (c) 사이클 1 동안 840 mg의 로딩 용량 및 사이클 2-6 동안 420 mg 용량의 각각의 사이클의 제1일의 페르투주맵.

도 7은 실시예 3에서의 연구에서의 등록, 치료 의향(intent-to-treat) 및 안전성 집단, 및 환자 철회를 도시한다.

도 8은 실시예 3에서의 연구에 대해 독립적 검토 시설(Independent Review Facility) (IRF)에 의해 평가된 바와 같은 무진행 생존 (PFS)의 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선이다.

도 9는 실시예 3에서의 연구에 대한 환자 하위군에 의한 PFS를 도시한다.

도 10은 실시예 3에서의 연구에 대한 전체 생존을 도시한다.

도 11은 실시예 5에서의 심장 위험 인자가 낮은 HER2-양성, 네오아주반트 유방암 환자에서의 투여 일정의 개관

이다. 조사원이 필요하다고 간주한 경우 수술 후 및 아주반트 트라스투주맙 동안의 추가적인 방사선요법, 호르몬 요법 및 화학요법이 허용되었다.

도 12는 실시예 5에서의 연구에 대한 LVEF의 평균 변화 (중앙 관독값)를 도시한다.

도 13은 실시예 5에서의 연구에 대한 병리학적 완전 반응 (pCR)을 나타낸다.

도 14는 실시예 5 연구에서의 호르몬 수용체 상태에 의한 병리학적 완전 반응을 도시한다.

도 15는 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (840 mg)의 페르투주맙 SEC 프로파일을 도시한다. 확대 보기; 전체 보기 (삽입도).

도 16은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (840 mg)의 트라스투주맙 SEC 프로파일을 도시한다. 확대 보기; 전체 보기 (삽입도).

도 17은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 페르투주맙 IEC 프로파일을 도시한다. 전체 보기.

도 18은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 트라스투주맙 IEC 프로파일을 도시한다. 확대 보기; 전체 보기 (삽입도).

도 19는 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 CE-SDS LIF 비-환원형 프로파일을 도시한다. 확대 보기.

도 20은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 CE-SDS LIF 환원형 프로파일을 도시한다. 확대 보기.

도 21은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 CZE이다. 전체 보기.

도 22는 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 30℃의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물의 iCIEF를 나타낸다. 전체 보기.

도 23은 0.9% 염수 PO IV 주입 백 (1) 시간 = 0; (2) 시간 = 24시간에서의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물, 페르투주맙 단독, 및 트라스투주맙 단독의 효능 용량 반응 곡선 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ 대 RFU)을 나타낸다.

도 24는 0.9% 염수 IV 주입 백 (1) PO 5℃ T0; (2) PO 5℃ T24시간; (3) PO 30℃ T0; (4) PO 30℃ T24시간; (5) PVC 5℃ T0; (6) PVC 5℃ T24시간; (7) PVC 30℃ T0; (8) PVC 30℃ T24시간에서의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (1560 mg)의 페르투주맙 SEC 프로파일을 도시한다. 확대 보기; 전체 보기 (삽입도).

도 25는 0.9% 염수 IV 주입 백 (1) PO 5℃ T0; (2) PO 5℃ T24시간; (3) PO 30℃ T0; (4) PO 30℃ T24시간; (5) PVC 5℃ T0; (6) PVC 5℃ T24시간; (7) PVC 30℃ T0; (8) PVC 30℃ T24시간에서의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (1560 mg)의 트라스투주맙 SEC 프로파일을 도시한다. 확대 보기; 전체 보기 (삽입도).

도 26은 0.9% 염수 IV 주입 백 (1) PO 5℃ T0; (2) PO 5℃ T24시간; (3) PO 30℃ T0; (4) PO 30℃ T24시간; (5) PVC 5℃ T0; (6) PVC 5℃ T24시간; (7) PVC 30℃ T0; (8) PVC 30℃ T24시간에서의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (1560 mg)의 페르투주맙 IEC (페르투주맙-고속) 프로파일을 나타낸다. 전체 보기.

도 27은 0.9% 염수 IV 주입 백 (1) PO 5℃ T0; (2) PO 5℃ T24시간; (3) PO 30℃ T0; (4) PO 30℃ T24시간; (5) PVC 5℃ T0; (6) PVC 5℃ T24시간; (7) PVC 30℃ T0; (8) PVC 30℃ T24시간에서의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 (1560 mg)의 트라스투주맙 IEC 프로파일을 나타낸다. 전체 보기.

도 28은 실시예 7에 대한 연구 체계를 도시한다.

도 29은 실시예 8에 대한 연구 디자인을 나타낸다.

도 30은 실시예 11의 파트 1에 대한 연구 디자인을 나타낸다.

도 31은 실시예 11의 파트 2에 대한 연구 디자인을 나타낸다.

도 32는 실시예 1에서의 IIa상 위암 (GC) 연구에 대한 취득된 샘플 및 시점을 나타낸다.

도 33은 420 mg (병기 A) 또는 840 mg (병기 B)의 페르투주맙으로 치료된, GC 연구의 2가지 병기에서의 환자 집

단의 인구통계학을 나타낸다.

도 34는 병기 A 및 B 각각에서의 환자의 GC 이력을 나타낸다.

도 35는 병기 A 및 B 각각에서의 GC 환자 배치를 나타낸다.

도 36은 GC 연구의 병기 A 및 B 각각에서의 전체 반응률을 나타낸다.

도 37은 위암 (GC) 대 전이성 유방암 (MBC)에서의 페르투주맙 제42일 농도 평가의 결과를 나타낸다. 제42일 최저 농도(Ctrough)는 GC (JOSHUA 840/420 mg)에서 MBC (CLEO 840/420 mg)에 비해 ~37% 더 낮다. JOSHUA 840/420 mg 및 840/840 mg 체계는 양쪽 모두 환자의 90%에서 제42일 최저 농도 $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ 을 초래한다. JOSHUA 840/840 mg 체계는 MBC (CLEO 840/420 mg)에서 관찰된 것에 필적하는 GC에서의 제42일 최저 농도를 초래한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

바람직한 실시양태의 상세한 설명

본원에서 사용된 일부 약어의 주해: 약물 유해 반응 (ADR), 유해 사례 (AE), 알칼리성 포스파타제(phosphatase) (ALP), 절대 호중구 수 (ANC), 농도-시간 곡선하 면적 (AUC), 모세관 구역 전기영동 (CZE), 색상, 외관 및 투명도 (CAC), 페르투주맙 및 트라스투주맙의 임상 평가 (CLEOPATRA), 신뢰 구간 (CI), 발색성 계내 혼성화 (CISH), 최대 농도 ($C_{\max}$), 완전 반응 (CR), 사례 보고 양식 (CRF), 컴퓨터 단층촬영술 (CT), 유해 사례에 대한 통상적인 술어 기준 (CTCAE), 도세탁셀 (D), 용량 제한 독성 (DLT), 윤리 위원회 (EC), 에피루비신, 시스플라틴, 및 5-플루오로우라실 (ECF), 심장초음파상 (ECHO), 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 유럽 연합 (EU), 에스트로겐 수용체 (ER), 5-플루오로우라실, 메토트렉세이트, 및 독소루비신 (FAMTX), 형광 계내 혼성화 (FISH), 5-플루오로우라실 (5-FU), 위험비 (HR), 인간 표피 성장 인자 수용체 (EGFR), 위암 (GC), 임상시험 관리 기준 (GCP), 인간 표피 성장 인자 수용체 2 (HER2), 이온 교환 크로마토그래피 (IEC), 면역조직화학 (IHC), 독립적 검토 시설 (IRF), 생명 윤리 위원회 (IRB), 계내 혼성화 (ISH), 정맥내 (IV), 영상 모세관 등전 포커싱 (iCIEF), 좌심실 박출 계수 (LVEF), 미토마이신 C, 시스플라틴, 및 5-플루오로우라실 (MCF), 자기 공명 영상 (MRI), 전이성 유방암 (MBC), 다중 게이트 획득 (MUGA), 유의하지 않음 (NS), 전체 생존 (OS), 병리학적 완전 반응 (pCR), 폴리올레핀 (PO), 폴리비닐 클로라이드 (PVC), 진행성 질환 (PD), 무진행 생존 (PFS), 약동학 (PK), 부분 반응 (PR), 프로게스테론 수용체 (PgR), 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST), 중증 유해 사례 (SAE), 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 안정한 질환 (SD), 연구 관리 팀 (SMT), 주사용 멸균수 (SWFI), 최대 혈장 농도까지의 시간 ($t_{\max}$), 정상 상한치 (ULN).

I. 정의

본원에서 사용된 경우의 용어 "화학요법"은 하기에서 정의된 바와 같은, 화학요법의 투여를 포함하는 치료를 지칭한다.

"생존"은 살아남은 환자를 지칭하고, 전체 생존 뿐만 아니라 무진행 생존을 포함한다.

"전체 생존" 또는 "OS"는 진단 또는 치료 시간으로부터 규정 기간, 예컨대 1년, 5년 등 동안 살아남은 환자를 지칭한다. 실시예에서 기술된 임상 시험의 목적을 위해, 전체 생존 (OS)은 환자 집단을 무작위화한 날로부터 임의의 원인으로 사망한 날까지의 시간으로서 정의된다.

"무진행 생존" 또는 "PFS"는 암이 진행되거나 악화되지 않으면서 살아남은 환자를 지칭한다. 실시예에서 기술된 임상 시험의 목적을 위해, 무진행 생존 (PFS)은 연구 집단을 무작위화한 날로부터 최초로 문서화된 진행성 질환, 또는 관리불가능한 독성, 또는 임의의 원인의 사망 (어느 것이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로서 정의된다. 예를 들어, 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (문헌 [Therasse et al., J Natl Ca Inst 2000; 92(3):205-216])에 의해 결정되는 바와 같은 방사선 진행성 질환, 뇌척수액의 세포학적 평가에 의해 진단되는 암종 수막염, 및/또는 피하 병변의 흉벽 재발을 모니터링하기 위한 의학 사진과 같이, 임의의 임상적으로 허용되는 방법에 의해 질환 진행이 문서화될 수 있다.

"생존을 연장시킴"은 미치료 환자에 비해 및/또는 하나 이상의 승인된 항종양제로 치료되었지만 본 발명에 따른 치료를 받지 않은 환자에 비해 본 발명에 따라 치료된 환자에서 전체 또는 무진행 생존을 증가시키는 것을 의미한다. 특정 예에서, "생존을 연장시킴"은 트라스투주맙 및 화학요법으로만 치료된 환자에 비해 본 발명의 조합

요법 (예를 들어, 페르투주맵, 트라스투주맵 및 화학요법의 조합으로의 치료)을 받은 암 환자의 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 연장시키는 것을 의미한다. 또 다른 특정 예에서, "생존을 연장시킴"은 페르투주맵 및 화학요법으로만 치료된 환자에 비해 본 발명의 조합 요법 (예를 들어, 페르투주맵, 트라스투주맵 및 화학요법의 조합으로의 치료)을 받은 암 환자의 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 연장시키는 것을 의미한다.

- [0059] "객관적 반응"은 완전 반응 (CR) 또는 부분 반응 (PR)을 포함하는, 측정가능한 반응을 지칭한다.
- [0060] "완전 반응" 또는 "CR"은 치료에 반응하여 암의 모든 징후가 소멸되는 것을 의미한다. 이는 항상 암이 치유되었음을 의미하지는 않는다.
- [0061] "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 반응하여 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 신체 내의 암 정도가 감소되는 것을 지칭한다.
- [0062] "HER 수용체"는 HER 수용체 패밀리에 속하는 수용체 단백질 티로신 키나제이고, EGFR, HER2, HER3 및 HER4 수용체를 포함한다. 일반적으로 HER 수용체는 HER 리간드에 결합할 수 있고/있거나 또 다른 HER 수용체 분자와 이량체화될 수 있는 세포의 도메인; 친지성 막횡단 도메인; 보존된 세포내 티로신 키나제 도메인; 및 인산화될 수 있는 수개의 티로신 잔기가 있는 카르복실-말단 신호전달 도메인을 포함할 것이다. HER 수용체는 "천연 서열" HER 수용체 또는 이의 "아미노산 서열 변이체"일 수 있다. 바람직하게는, HER 수용체는 천연 서열 인간 HER 수용체이다.
- [0063] "ErbB2" 및 "HER2"라는 표현은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 예를 들어, 문헌 [Semba et al., PNAS (USA) 82:6497-6501 (1985)] 및 [Yamamoto et al. Nature 319:230-234 (1986)]에 기술된 인간 HER2 단백질 (진뱅크(Genebank) 등록 번호 X03363)을 지칭한다. "*erbB2*"라는 용어는 인간 ErbB2를 코딩하는 유전자를 지칭하고, "*neu*"는 래트 p185^{neu}를 코딩하는 유전자를 지칭한다. 바람직한 HER2는 천연 서열 인간 HER2이다.
- [0064] 본원에서, "HER2 세포외 도메인" 또는 "HER2 ECD"는 세포막에 고정(anchoring)된 또는 순환 중인, 세포 외부에 있는 HER2의 도메인을 지칭하고, 이의 단편을 포함한다. HER2의 아미노산 서열이 도 1에서 제시된다. 한 실시양태에서, HER2의 세포외 도메인은 4개의 도메인을 포함할 수 있다: "도메인 I" (약 1-195의 아미노산 잔기; 서열 1), "도메인 II" (약 196-319의 아미노산 잔기; 서열 2), "도메인 III" (약 320-488의 아미노산 잔기; 서열 3), 및 "도메인 IV" (약 489-630의 아미노산 잔기; 서열 4) (신호 펩티드를 제외한 잔기 넘버링). 문헌 [Garrett et al. Mol. Cell. 11: 495-505 (2003)], [Cho et al. Nature 421: 756-760 (2003)], [Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)], 및 [Plowman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 90:1746-1750 (1993)], 뿐만 아니라 본원의 도 6을 참조한다.
- [0065] 본원에서의 "HER3" 또는 "ErbB3"은, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,183,884 및 5,480,968 뿐만 아니라 문헌 [Kraus et al. PNAS (USA) 86:9193-9197 (1989)]에 개시된 바와 같은 수용체를 지칭한다.
- [0066] "저-HER3" 암은 이러한 암 유형에서의 HER3 발현에 대한 중앙값 수준보다 낮은 수준으로 HER3을 발현하는 것이다. 한 실시양태에서, 저-HER3 암은 상피 난소암, 복막암 또는 난관암이다. 암이 저-HER3 암인지 여부를 결정하기 위해 암에서의 HER3 DNA, 단백질, 및/또는 mRNA 수준을 평가할 수 있다. 예를 들어, 저-HER3 암에 대한 추가적인 정보에 대해 미국 특허 번호 7,981,418을 참조한다. 임의로, 암이 저-HER3 암이라는 것을 결정하기 위해 HER3 mRNA 발현 검정법이 수행된다. 한 실시양태에서, 예를 들어 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR), 예컨대 정량적 역전사 PCR (qRT-PCR)을 사용하여, 암에서의 HER3 mRNA 수준이 평가된다. 임의로, 예를 들어 코바스 (COBAS) z480[®] 기기를 사용하여 qRT-PCR로 평가시, 이러한 암은 약 2.81 이하의 농도 비로 HER3을 발현한다.
- [0067] 본원에서의 "HER 이량체"는 2개 이상의 HER 수용체를 포함하는 비-공유결합으로 회합된 이량체이다. 이같은 복합체는 2개 이상의 HER 수용체를 발현하는 세포가 HER 리간드에 노출되는 경우에 형성될 수 있고, 예를 들어 문헌 [Sliwkowski et al., J. Biol. Chem., 269(20):14661-14665 (1994)]에 기술된 바와 같이, 면역침전에 의해 분리될 수 있으며, SDS-PAGE에 의해 분석될 수 있다. 기타 단백질, 예컨대 시토킴인 수용체 서브유닛 (예를 들어 gp130)이 이량체와 회합될 수 있다. 바람직하게는, HER 이량체는 HER2를 포함한다.
- [0068] 본원에서의 "HER 이종이량체"는 EGFR-HER2, HER2-HER3 또는 HER2-HER4 이종이량체와 같이, 2개 이상의 상이한 HER 수용체를 포함하는 비-공유결합으로 회합된 이종이량체이다.
- [0069] "HER 항체"는 HER 수용체에 결합하는 항체이다. 임의로, HER 항체는 추가로 HER 활성화 또는 기능을 방해한다.

바람직하게는, HER 항체는 HER2 수용체에 결합한다. 본원에서의 관심 HER2 항체는 페르투주맵 및 트라스투주맵이다.

[0070] "HER 활성화"는 임의의 하나 이상의 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 지칭한다. 일반적으로, HER 활성화는 신호 전달 (예를 들어, HER 수용체 또는 기질 폴리펩티드 내의 티로신 잔기를 인산화시키는 HER 수용체의 세포 내 키나제 도메인에 의해 야기되는 것)을 초래한다. HER 활성화는 관심 HER 수용체를 포함하는 HER 이량체에 결합하는 HER 리간드에 의해 매개될 수 있다. HER 리간드가 HER 이량체에 결합하는 것은 이량체 내의 HER 수용체 중 하나 이상의 키나제 도메인을 활성화시킬 수 있고, 이에 의해 HER 수용체 중 하나 이상 내의 티로신 잔기의 인산화 및/또는 추가적인 기질 폴리펩티드(들), 예컨대 Akt 또는 MAPK 세포내 키나제 내의 티로신 잔기의 인산화가 초래된다.

[0071] "인산화"는 단백질, 예컨대 HER 수용체, 또는 이의 기질에 하나 이상의 포스페이트 기(들)이 부가되는 것을 지칭한다.

[0072] "HER 이량체화를 억제하는" 항체는 HER 이량체의 형성을 억제하거나 방해하는 항체이다. 바람직하게는, 이같은 항체는 HER2의 이중이량체성 결합 부위에서 HER2에 결합한다. 본원에서의 가장 바람직한 이량체화 억제 항체는 페르투주맵 또는 MAb 2C4이다. HER 이량체화를 억제하는 항체의 기타 예로는 EGFR에 결합하고 이와 하나 이상의 다른 HER 수용체의 이량체화를 억제하는 항체 (예를 들어 EGFR 모노클로날 항체 806, MAb 806 (활성화된 또는 "테더링되지 않은(untethered)" EGFR에 결합함); 문헌 [Johns et al., J. Biol. Chem. 279(29):30375-30384 (2004))] 참조); HER3에 결합하고 이와 하나 이상의 다른 HER 수용체의 이량체화를 억제하는 항체; 및 HER4에 결합하고 이와 하나 이상의 다른 HER 수용체의 이량체화를 억제하는 항체가 포함된다.

[0073] "HER2 이량체화 억제제"는 HER2를 포함하는 이량체 또는 이중이량체의 형성을 억제하는 작용제이다.

[0074] HER2 상의 "이중이량체성 결합 부위"는 EGFR, HER3 또는 HER4와 이량체를 형성할 때 EGFR, HER3 또는 HER4의 세포의 도메인 내의 영역과 접촉하거나 계면을 이루는 HER2의 세포의 도메인 내의 영역을 지칭한다. 이러한 영역은 HER2 (서열 15)의 도메인 II에서 발견된다 (문헌 [Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)]).

[0075] HER2의 "이중이량체성 결합 부위에 결합하는" HER2 항체는 도메인 II (서열 2) 내의 잔기에 결합하고, 임의로는 HER2 세포의 도메인의 도메인 중 다른 것, 예컨대 도메인 I 및 III (서열 1 및 3) 내의 잔기에 또한 결합하고, 적어도 어느 정도는 HER2-EGFR, HER2-HER3, 또는 HER2-HER4 이중이량체의 형성을 입체적으로 방해할 수 있다. 문헌 [Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)]에서, HER2의 이중이량체성 결합 부위에 결합하는 예시적인 항체를 설명하면서 HER2-페르투주맵 결정 구조가 특성화되었고, 이는 RCSB 단백질 데이터 은행(RCSB Protein Data Bank) (ID 코드 1S78)에 기탁되었다.

[0076] HER2의 "도메인 II에 결합하는" 항체는 도메인 II (서열 2) 내의 잔기에 결합하고, 임의로는 HER2의 다른 도메인(들), 예컨대 도메인 I 및 III (각각 서열 1 및 3) 내의 잔기에 결합한다. 바람직하게는, 도메인 II에 결합하는 항체는 HER2의 도메인 I, II 및 III 사이의 접합부에 결합한다.

[0077] 본원에서의 목적을 위해, 상호교환가능하게 사용되는 "페르투주맵" 및 "rhuMAb 2C4"는 각각 서열 7 및 8의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 페르투주맵이 무손상 항체인 경우, 이는 바람직하게는 IgG1 항체를 포함한다; 한 실시양태에서, 이는 서열 11 또는 15의 경쇄 아미노산 서열, 및 서열 12 또는 16의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 임의로는, 항체는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에 의해 생산된다. 본원에서의 "페르투주맵" 및 "rhuMAb 2C4"이라는 용어는 미국 일반명 (USAN: United States Adopted Name) 또는 국제 일반명 (INN: International Nonproprietary Name)이 페르투주맵인 약물의 바이오시밀러(biosimilar) 버전을 포함한다.

[0078] 본원에서의 목적을 위해, 상호교환가능하게 사용되는 "트라스투주맵" 및 "rhuMAb4D5"는 각각 서열 13 및 14의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 트라스투주맵이 무손상 항체인 경우, 이는 바람직하게는 IgG1 항체를 포함한다; 한 실시양태에서, 이는 서열 13의 경쇄 아미노산 서열, 및 서열 14의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 임의로는, 항체는 차이나이즈 햄스터 난소 (CHO) 세포에 의해 생산된다. 본원에서의 "트라스투주맵" 및 "rhuMAb4D5"이라는 용어는 미국 일반명 (USAN) 또는 국제 일반명 (INN)이 트라스투주맵인 약물의 바이오시밀러 버전을 포함한다.

[0079] 본원에서의 "항체"라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되고, 구체적으로는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 포함하며, 단 이들은 원하는 생물학적 활성을

나타낸다.

- [0080] 비-인간 (예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 대부분은, 인간화 항체는 수용자의 추가변 영역으로부터의 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력의 비-인간 중 (공여자 항체) 예컨대 마우스, 래트, 토끼 또는 비-인간 영양류의 추가변 영역으로부터의 잔기로 교체되어 있는 인간 면역글로불린 (수용자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역 (FR) 잔기가 상응하는 비-인간 잔기로 교체된다. 또한, 인간화 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 추가로 정련하도록 이루어진다. 일반적으로, 인간화 항체는 모든 또는 실질적으로 모든 추가변 루프가 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR이 인간 면역글로불린 서열의 것인 1개 이상, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것이다. 또한 임의로 인간화 항체는 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로는 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다. 추가적인 상세사항에 대해, 문헌 [Jones et al., Nature 321:522-525 (1986)]; [Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988)]; 및 [Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)]을 참조한다. 인간화 HER2 항체에는 명백하게 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 5,821,337의 표 3에 기술된 바와 같고 본원에서 정의된 바와 같은 트라스투주맵 (헤르셉틴®); 및 본원에서 기술 및 정의된 바와 같은 페르투주맵과 같은 인간화 2C4 항체가 구체적으로 포함된다.
- [0081] 본원에서의 "무손상 항체"는 2개의 항원 결합 영역, 및 Fc 영역을 포함하는 것이다. 바람직하게는, 무손상 항체에는 기능성 Fc 영역이 있다.
- [0082] "항체 단편"은 무손상 항체의 일부분 (바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함함)을 포함한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편; 디아바디(diabody); 선형 항체; 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편(들)으로부터 형성된 다중특이적 항체가 포함된다.
- [0083] 일반적으로 "천연 항체"는 2개의 동일한 경쇄 (L) 및 2개의 동일한 중쇄 (H)로 이루어진 약 150,000 달톤의 이종사량체성 당단백질이다. 각각의 경쇄는 1개의 공유 디설피드 결합에 의해 중쇄에 연결되는 한편, 상이한 면역글로불린 이소형의 중쇄 사이에서는 디설피드 결합의 수가 다양하다. 또한 각각의 중쇄 및 경쇄에는 규칙적인 간격의 사슬내 디설피드 다리가 있다. 각각의 중쇄에는 한쪽 끝에 가변 도메인 (V_H)이 있고, 여기에 다수의 불변 도메인이 이어진다. 각각의 경쇄에는 한쪽 끝의 가변 도메인 (V_L) 및 이의 다른 쪽 끝의 불변 도메인이 있다. 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기가 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.
- [0084] 본원에서 사용되는 경우에, "추가변 영역"이라는 용어는 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 일반적으로 추가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)] 및/또는 "추가변 루프"로부터의 잔기 (예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); 문헌 [Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)])를 포함한다. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는 본원에서 정의된 바와 같은 추가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.
- [0085] 본원에서의 "Fc 영역"이라는 용어는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하여, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하도록 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 변할 수 있지만, 일반적으로 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 위치 Cys226의 아미노산 잔기로부터 또는 Pro230으로부터 이의 카르복실-말단까지 미치도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신 (EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은, 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 코딩하는 핵산을 재조합으로 조작하는 것에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, 및 K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있는 항체 또는 K447 잔기가 없는 항체의 혼합물이 있는 항체 집단을 포함할 수 있다.
- [0086] 달리 지시되지 않는 한, 본원에서의 면역글로불린 중쇄의 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)] (명백하게 본원에 참조로 포함됨)의 EU 색인의 넘버링이다. "카바트(Kabat)에서의 EU

색인"은 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

- [0087] "기능성 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "이펙터 기능"을 지닌다. 예시적인 "이펙터 기능"에는 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC); 포식작용; 세포 표면 수용체 (예를 들어 B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등이 포함된다. 일반적으로 이같은 이펙터 기능은 Fc 영역이 결합 도메인 (예를 들어 항체 가변 도메인)과 조합되는 것을 필요로 하고, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 다양한 검정법을 사용하여 이를 평가할 수 있다.
- [0088] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 천연 서열 인간 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이형(allotype)); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이의 천연 발생 변이체를 포함한다.
- [0089] "변이체 Fc 영역"은 적어도 1개의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역과 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 1개의 아미노산 치환이 있고, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 내에 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역 내에 약 1개 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1개 내지 약 5개의 아미노산 치환이 있다. 본원에서의 변이체 Fc 영역은 바람직하게는 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과의 적어도 약 80%의 상동성, 가장 바람직하게는 이와적 적어도 약 90%의 상동성, 더욱 바람직하게는 이와적 적어도 이 약 95%의 상동성을 지닐 것이다.
- [0090] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 무손상 항체는 상이한 "클래스"로 할당될 수 있다. IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM의 무손상 항체의 5가지 주요 클래스가 있고, 이들 중 몇몇은 "서브클래스" (이소형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, 및 IgA2로 추가로 분할될 수 있다. 항체의 이러한 상이한 클래스에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ , 및 μ 로 칭해진다. 상이한 면역글로불린 클래스의 서브유닛 구조 및 3차원 형상이 주지되어 있다.
- [0091] "네이키드(naked) 항체"는 이중성 분자, 예컨대 세포독성 모이어티 또는 방사선 표지에 접합되지 않은 항체이다.
- [0092] "친화도 성숙" 항체는 이의 하나 이상의 초가변 영역 내에 하나 이상의 변경이 있어 이러한 변경(들)이 없는 모 항체에 비해 항원에 대한 항체의 친화도가 개선된 것이다. 바람직한 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대한 친화도가 나노몰 또는 심지어 피코몰일 것이다. 업계에 공지된 절차에 의해 친화도 성숙 항체가 생산된다. 문헌 [Marks et al. Bio/Technology 10:779-783 (1992)]에 VH 및 VL 도메인 셔플링(shuffling)에 의한 친화도 성숙이 기술되어 있다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발이 문헌 [Barbas et al. Proc Natl. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994)]; [Schier et al. Gene 169:147-155 (1995)]; [Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995)]; [Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995)]; 및 [Hawkins et al, J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)]에 기술되어 있다.
- [0093] "탈아미드화" 항체는 이의 하나 이상의 아스파라긴 잔기가 예를 들어 아스파르트산, 숙신이미드 또는 이소-아스파르트산으로 유도체화된 것이다.
- [0094] "암" 및 "암성"이라는 용어는 제어되지 않은 세포 성장을 전형적으로 특징으로 하는 포유동물에서의 병리학적 상태를 지칭하거나 기술한다.
- [0095] "위암"은 전이성 또는 국소 진행성 비-절제성 위암 (치유 요법으로 다룰 수 없는, 수술불가능한 (비-절제성) 국소 진행성 또는 전이성 질환이 있는 위 또는 위식도 접합부의 조직학적으로 확증된 선암종이 비제한적으로 포함됨), 및 수술 후에 재발된 진행성 위암, 예컨대 수술 의도가 질환을 치유하는 것이었던 경우의 위 또는 위식도 접합부의 선암종을 구체적으로 포함한다.
- [0096] "진행성" 암은 국소적 침습 또는 전이에 의해 기원 부위 또는 기관을 벗어나 확산된 것이다. 따라서, "진행성" 암이라는 용어는 국소 진행성 및 전이성 질환 양쪽 모두를 포함한다.
- [0097] "불응성" 암은 항종양제, 예컨대 화학요법이 암 환자에게 투여되고 있음에도 불구하고 진행되는 것이다. 불응성 암의 예는 백금 불응성인 것이다.
- [0098] "재발성" 암은 초기 요법, 예컨대 수술에 대한 반응 후에 초기 부위 또는 원격 부위에서 재성장된 것이다.

- [0099] "국소 재발성" 암은 치료 후에 기존에 치료된 암과 동일한 위치에서 되살아난 암이다.
- [0100] "비-절제성" 또는 "절제불능성" 암은 수술에 의해 제거 (절제)될 수 없다.
- [0101] 본원에서의 "초기 유방암"은 유방 또는 액와 림프절 너머로 확산되지 않은 유방암을 지칭한다. 이같은 암은 일반적으로 네오아주반트 또는 아주반트 요법으로 치료된다.
- [0102] "네오아주반트 요법"은 수술 전에 제공된 전신 요법을 지칭한다.
- [0103] "아주반트 요법"은 수술 후에 제공된 전신 요법을 지칭한다.
- [0104] "전이성" 암은 신체의 한 부분 (예를 들어 유방)으로부터 신체의 또 다른 부분으로 확산된 암을 지칭한다.
- [0105] 본원에서, "환자" 또는 "대상체"는 인간 환자이다. 환자는 "암 환자", 즉 암, 특히 위암 또는 유방암의 하나 이상의 증상을 앓고 있거나 또는 이를 앓을 위험에 처한 환자일 수 있다.
- [0106] "환자 집단"은 암 환자들의 군을 지칭한다. 이같은 집단은 약물, 예컨대 페르투주맙의 통계적으로 유의한 효능 및/또는 안전성을 입증하는데 사용될 수 있다.
- [0107] "재발" 환자는 완화 후의 암의 징후 또는 증상이 있는 환자이다. 임의로, 환자는 아주반트 또는 네오아주반트 요법 후에 재발되었다.
- [0108] "HER 발현, 증폭, 또는 활성화를 나타내는" 암 또는 생물학적 샘플은 진단 테스트에서 HER 수용체를 발현 (과발현 포함)하고/하거나, HER 유전자가 증폭되었고/되었거나, 다른 방식으로 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 나타내는 것이다.
- [0109] "HER 활성화를 나타내는" 암 또는 생물학적 샘플은 진단 테스트에서 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 나타내는 것이다. 이같은 활성화는 직접적으로 (예를 들어, ELISA에 의해 HER 인산화를 측정함으로써), 또는 간접적으로 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같이, 유전자 발현 프로파일링에 의해 또는 HER 이중이량체를 검출하는 것에 의해) 결정될 수 있다.
- [0110] "HER 수용체 과발현 또는 증폭"이 있는 암 세포는 동일한 조직 유형의 비-암성 세포와 비교하여 HER 수용체 단백질 또는 유전자의 수준이 유의하게 더 높은 것이다. 이같은 과발현은 유전자 증폭에 의해 또는 증가된 전사 또는 번역에 의해 야기될 수 있다. 세포 표면에 존재하는 증가된 수준의 HER 단백질을 평가함 (예를 들어 면역조직화학 검정법 (IHC)을 통해)으로써 진단 또는 예후 검정법에서 HER 수용체 과발현 또는 증폭이 결정될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 예를 들어 형광 계내 혼성화 (FISH; 1998년 10월에 공개된 W098/45479 참조) 및 발색성 계내 혼성화 (CISH; 예를 들어 문헌 [Tanner et al., Am. J. Pathol. 157(5): 1467-1472 (2000)]; [Bella et al., J. Clin. Oncol. 26: (May 20 suppl; abstr 22147) (2008)] 참조)가 포함되는 계내 혼성화 (ISH), 서던 블롯팅(southern blotting), 또는 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기술, 예컨대 정량적 실시간 PCR (qRT-PCR)을 통해, 세포 내의 HER-코딩 핵산의 수준을 측정할 수 있다. 혈청과 같은 생물학적 유체 내의 박리된 항원 (예를 들어, HER 세포의 도메인)을 측정함으로써 HER 수용체 과발현 또는 증폭을 연구할 수도 있다 (예를 들어, 1990년 6월 12일 허여된 미국 특허 번호 4,933,294; 1991년 4월 18일에 공개된 W091/05264; 1995년 3월 28일에 허여된 미국 특허 5,401,638; 및 문헌 [Sias et al. J. Immunol. Methods 132: 73-80 (1990)] 참조). 상기 검정법 이외에, 숙련자는 다양한 생체내 검정법을 이용할 수 있다. 예를 들어, 환자의 신체 내의 세포를 검출가능한 표지, 예를 들어 방사성 동위원소로 임의로 표지된 항체에 노출시킬 수 있고, 환자 내의 세포에 대한 항체의 결합을 예를 들어 방사성에 대한 외부 스캐닝에 의해 또는 이전에 항체에 노출된 환자로부터 취해진 생검을 분석함으로써 평가할 수 있다.
- [0111] "HER2-양성" 암은 HER2 수준이 정상보다 높은 암 세포를 포함한다. HER2-양성 암의 예는 HER2-양성 유방암 및 HER2-양성 위암을 포함한다. 임의로, HER2-양성 암은 면역조직화학 (IHC) 점수가 2+ 또는 3+이고/이거나 계내 혼성화 (ISH) 증폭 비가 ≥ 2.0 이다.
- [0112] 본원에서, "항종양제"는 암을 치료하는데 사용된 약물을 지칭한다. 본원에서의 항종양제의 비제한적인 예는 화학요법제, HER 이량체화 억제제, HER 항체, 종양 관련 항원에 대해 지시된 항체, 항-호르몬 화합물, 시토키인, EGFR-표적 약물, 항-혈관형성제, 티로신 키나제 억제제, 성장 억제제 및 항체, 세포독성제, 아포토시스 (apoptosis)를 유도하는 항체, COX 억제제, 파르네실 트랜스퍼라제 (transferase) 억제제, 종양태아성 단백질 CA 125에 결합하는 항체, HER2 백신, Raf 또는 ras 억제제, 리포솜 독소루비신, 토포테칸, 탁센, 이중 티로신 키나제 억제제, TLK286, EMD-7200, 페르투주맙, 트라스투주맙, 에를로티닙, 및 베바시주맙을 포함한다.

- [0113] "에피토프 2C4"는 항체 2C4가 결합하는 HER2의 세포외 도메인 내의 영역이다. 2C4 에피토프에 본질적으로 결합하는 항체에 대해 스크리닝하기 위해, 일상적인 교차-차단 검정법 예컨대 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기술된 것을 수행할 수 있다. 바람직하게는, 항체는 2C4가 HER2에 결합하는 것을 약 50% 이상만큼 차단한다. 대안적으로, 에피토프 지도작성을 수행하여 항체가 본질적으로 HER2의 2C4 에피토프에 결합하는지 여부를 평가할 수 있다. 에피토프 2C4는 HER2의 세포외 도메인 내의 도메인 II (서열 2)로부터의 잔기를 포함한다. 2C4 및 페르투주맵은 도메인 I, II 및 III (각각 서열 1, 2, 및 3)의 접합부에서 HER2의 세포외 도메인에 결합한다 (문헌 [Franklin et al. Cancer Cell 5:317-328 (2004)]).
- [0114] "에피토프 4D5"는 항체 4D5 (ATCC CRL 10463) 및 트라스투주맵이 결합하는 HER2의 세포외 도메인 내의 영역이다. 이러한 에피토프는 HER2의 막횡단 도메인에 근접하고, HER2의 도메인 IV (서열 4) 내에 있다. 4D5 에피토프에 본질적으로 결합하는 항체에 대해 스크리닝하기 위해, 일상적인 교차-차단 검정법 예컨대 문헌 [Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기술된 것을 수행할 수 있다. 대안적으로, 에피토프 지도작성을 수행하여 항체가 본질적으로 HER2의 4D5 에피토프에 결합하는지 여부를 평가할 수 있다 (예를 들어, HER2 ECD를 포함하여, 대략적인 잔기 529 내지 대략적인 잔기 625까지의 영역 내의 임의의 하나 이상의 잔기 (잔기 넘버링은 신호 펩티드를 포함함)).
- [0115] "치료"는 치료적 처치 및 예방 또는 보호적 조치 양쪽 모두를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 이는 이미 암에 걸린 이 뿐만 아니라 암이 방지되어야 하는 이를 포함한다. 따라서, 본원에서 치료될 환자는 암에 걸린 것으로 진단될 수 있거나, 또는 암에 걸리기 쉽거나 감수성일 수 있다.
- [0116] "유효량"은 환자에서 암을 치료하는데 효과적인 약물의 양을 지칭한다. 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/있거나; 종양 크기를 감소시킬 수 있고/있거나; 주변 기관으로의 암 세포 침윤을 억제할 수 있고/있거나 (즉, 이를 어느 정도 느리게 하고, 바람직하게는 정지시킴); 종양 전이를 억제할 수 있고/있거나 (즉, 이를 어느 정도 느리게 하고, 바람직하게는 정지시킴); 종양 성장을 어느 정도 억제할 수 있고/있거나; 암과 관련된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 방지할 수 있고/있거나 존재하는 암 세포를 사망시킬 수 있다는 점에서, 이는 세포증식억제성(cytostatic) 및/또는 세포독성일 수 있다. 유효량은 무진행 생존을 연장시킬 수 있고/있거나 (예를 들어, 고형 종양에 대한 반응 평가 기준 (RECIST), 또는 CA-125 변화에 의해 측정되는 바와 같음), 객관적 반응 (부분 반응, PR, 또는 완전 반응, CR이 포함됨)을 초래할 수 있고/있거나, 전체 생존 시간을 증가시킬 수 있고/있거나, 암의 하나 이상의 증상을 개선시킬 수 있다 (예를 들어, FOSI에 의해 평가되는 바와 같음).
- [0117] 본원에서 사용되는 경우의 용어 "세포독성제"는 세포 기능을 억제 또는 방지하고/하거나 세포 파괴를 야기하는 물질을 지칭한다. 이러한 용어는 방사성 동위원소 (예를 들어 At^{211} , I^{131} , I^{125} , Y^{90} , Re^{186} , Re^{188} , Sm^{153} , Bi^{212} , P^{32} 및 Lu의 방사성 동위원소), 화학요법제, 및 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성인 독소 (이의 단편 및/또는 변이체 포함) 또는 소형 분자 독소와 같은 독소를 포함하도록 의도된다.
- [0118] "화학요법"은 암 치료에 유용한 화학 화합물을 사용하는 것이다. 화학요법에서 사용되는 화학요법제의 예로는 알킬화제 예컨대 티오테파 및 시톡산(CYTOXAN)[®] 시클로스포스파미드; 알킬 술포네이트 예컨대 부술포, 임프로술포 및 피포술포; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보퀴온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸몰로멜라민이 포함되는, 에틸렌이민 및 메틸렌이민; TLK 286 (텔시타(TELCYTA)[™]); 아세토게닌 (특히 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라히드로카나비놀 (드로나비놀, 마리놀(MARINOL)[®]); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베틀린산; 캄토테신 (합성 유사체 토포테칸 (하이캄틴(HYCANTIN)[®]), CPT-11 (이리노테칸, 캄프토사르(CAMPTOSAR)[®]), 아세틸캄토테신, 스코포렉틴, 및 9-아미노캄토테신 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포로필린산; 테니포시드; 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체인 KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스포라미드, 에스트라무스틴, 이포스포라미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포라미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 항생제 예컨대 엔다이인 항생제 (예를 들어, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마II 및 칼리키아마이신 오메가II (예를 들어, 문헌

[Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조) 및 안트라시클린 예컨대 아나마이신, AD32, 알카루비신, 다우노루비신, 텍스라족산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, KRN5500, 메노가릴, 다이네마이신 A가 포함되는 다이네마이신, 에스페라마이신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련된 색단백질 엔다이인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라마이신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)[®] 독소루비신 (모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피콜리노-독소루비신, 리포숨 독소루비신, 및 데옥시독소루비신 포함), 예소루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 켈라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 및 조루비신; 엽산 유사체 예컨대 데노프테린, 프테로프테린, 및 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 및 플록스우리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 및 테스토락톤; 항-부신제 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 및 트릴로스탄; 엽산 보충물 예컨대 폴린산 (류코보린); 아세글라톤; 항-플레이트 항-신생물제 예컨대 알티마(ALIMTA)[®], LY231514 페메트렉세드, 디히드로폴레이트 환원효소 억제제 예컨대 메토평렉세이트, 항-대사물질 예컨대 5-플루오로우라실 (5-FU) 및 이의 전구약물 예컨대 UFT, S-1 및 카페시타빈, 및 티미딜레이트 신타제 (synthase) 억제제 및 글리신아미드 리보뉴클레오타이드 포르밀트랜스페라제 억제제 예컨대 랄티트렉세드 (토무덱스(TOMUDEX)[™], TDX); 디히드로피리미딘 탈수소효소 억제제 예컨대 에닐우라실; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀴온; 엘포르니틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 마이탄시노이드 예컨대 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK[®] 다당류 복합체 (JHS 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 오리진주 유진); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀴온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안퀴딘); 우레탄; 빈데신 (엘디신(ELDISINE)[®], 필데신(FILDESIN)[®]); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁산; 클로란부실; 겐시타빈 (겔자르(GEMZAR)[®]); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 백금; 백금 유사체 또는 백금-기반 유사체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴 (벨반(VELBAN)[®]); 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴 (온코빈(ONCOVIN)[®]); 빈카 알칼로이드; 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)[®]); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 상기 물질 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 2가지 이상의 상기 물질의 조합물 예컨대 CHOP (시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 조합 요법에 대한 약칭), 및 FOLFOX (5-FU 및 류코보린과 배합된 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)[™])으로의 치료 요법에 대한 약칭)가 포함된다.

[0119] 이러한 정의에는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대 타목시펜 (놀바텍스(NOLVADEX)[®] 타목시펜 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)[®] 토레미펜이 예를 들어 포함되는 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM); 아로마타제 억제제; 및 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트룩사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서의 유전자, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장 인자 수용체 (EGF-R)의 발현을 억제하는 것들; 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어, 알로벡틴(ALLOVECTIN)[®] 백신, 류벡틴(LEUVECTIN)[®] 백신, 및 박시드(VAXID)[®] 백신; 프롤류킨(PROLEUKIN)[®] rIL-2; 루르토테칸(LURTOTECAN)[®] 토포이소머라제 1 억제제; 아바렐릭스(ABARELIX)[®] rmRH; 및 상기 물질 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염, 산 또는 유도체가 또한 포함된다.

[0120] "탁산"은 유사분열을 억제하고 미세관을 방해하는 화학요법이다. 탁산의 예로는 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)[®]; 브

리스톨-마이어스 스킵 옹콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주 프린스턴); 파클리탁셀 또는 nab-파클리탁셀의 크레모포어가 없는 알부민-조각 나노입자 제형 (아브락산(ABRAXANE)TM; 아메리칸 파마슈티컬 파트너즈(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주 샴버그); 및 도세탁셀 (탁소티어(TAXOTERE)[®]; 롱-프랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니)이 포함된다.

- [0121] "안트라시클린"은 스트렙토코쿠스 페우세티우스(*Streptococcus peucetius*)로부터 유래되는 항생제 유형이고, 이의 예로는 다우노루비신, 독소루비신 및 에피루시신 등이 포함된다.
- [0122] "안트라시클린-기반 화학요법"은 하나 이상의 안트라시클린으로 이루어지거나 이를 포함하는 화학요법 체계를 지칭한다. 예로는 5-FU, 에피루비신, 및 시클로포스파미드 (FEC); 5-FU, 독소루비신, 및 시클로포스파미드 (FAC); 독소루비신 및 시클로포스파미드 (AC); 에피루비신 및 시클로포스파미드 (EC) 등이 포함된다.
- [0123] 본원에서의 목적을 위해, "카르보플라틴-기반 화학요법"은 하나 이상의 카르보플라틴으로 이루어지거나 이를 포함하는 화학요법 체계를 지칭한다. 예는 TCH (도세탁셀/탁솔[®], 카르보플라틴, 및 트라스투주맙/헤르셉틴[®])이다.
- [0124] "아로마타제 억제제"는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 아로마타제 효소를 억제한다. 아로마타제 억제제의 예로는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게이스(MEGASE)[®] 메게스트롤 아세테이트, 아로마신(AROMASIN)[®] 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)[®] 보로졸, 페마라(FEMARA)[®] 레트로졸, 및 아리미덱스(ARIMIDEX)[®] 아나스트로졸이 포함된다. 한 실시양태에서, 본원에서의 아로마타제 억제제는 레트로졸 또는 아나스트로졸이다.
- [0125] "항대사물질 화학요법"은 구조적으로 대사물질과 유사하지만 신체에 의해 생산적인 방식으로 사용될 수 없는 작용제를 사용하는 것이다. 다수의 항대사물질 화학요법은 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 방해한다. 항대사물질 화학요법제의 예로는 겐시타빈 (겐자르[®]), 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈 (젤로다(XELODA)[®]), 6-메르캅토퓨린, 메토트렉세이트, 6-티오구아닌, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 아라비노실시토신 ARA-C 시타라빈 (시토사르-유(CYTOSAR-U)[®]), 다카르바진 (DTIC-DOME[®]), 아조시토신, 데옥시시토신, 피리미덴, 플루다라빈 (플루다라(FLUDARA)[®]), 클라드라빈, 2-데옥시-D-글루코스 등이 포함된다.
- [0126] "화학요법-저항성" 암은 화학요법 체계를 받는 동안 암 환자가 진행된 것 (즉, 환자가 "화학요법 불응성"임), 또는 화학요법 체계를 완료한 후에 12개월 (예를 들어, 6개월) 이내에 환자가 진행된 것을 의미한다.
- [0127] "플라틴"이라는 용어는 시스플라틴, 카르보플라틴, 및 옥살리플라틴이 비제한적으로 포함되는 백금-기반 화학요법을 지칭하도록 본원에서 사용된다.
- [0128] "플루오로피리미딘"이라는 용어는 카페시타빈, 플록수리딘, 및 플루오로우라실 (5-FU)이 비제한적으로 포함되는 항대사물질 화학요법을 지칭하도록 본원에서 사용된다.
- [0129] 본원에서의 치료제의 "고정" 또는 "균일" 용량은 환자의 체중 (WT) 또는 체표면적 (BSA)과 관계없이 인간 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서, 고정 또는 균일 용량은 mg/kg 용량 또는 mg/m² 용량으로서 제공되지 않고, 그보다는 치료제의 절대량으로서 제공된다.
- [0130] 일반적으로 본원에서의 "로딩" 용량은 환자에게 투여되는 치료제의 초기 용량을 포함하고, 이의 1회 이상의 유지 용량(들)이 이어진다. 일반적으로, 단일 로딩 용량이 투여되지만, 다중 로딩 용량이 본원에서 구상된다. 일반적으로, 투여되는 로딩 용량(들)의 양은 투여되는 유지 용량(들)의 양을 초과하고/하거나, 로딩 용량(들)이 유지 용량(들)보다 더욱 빈번하게 투여되어, 유지 용량(들)로 달성될 수 있는 것보다 더 이전에 치료제의 원하는 항정 상태 농도가 달성된다.
- [0131] 본원에서의 "유지" 용량은 치료 기간에 걸쳐 환자에게 투여되는 치료제의 1회 이상의 용량을 지칭한다. 일반적으로, 유지 용량은 일정한 치료 간격으로, 예컨대 대략 매주, 대략 2주마다, 대략 3주마다, 또는 대략 4주마다, 바람직하게는 3주마다 투여된다.
- [0132] "주입" 또는 "주입하기"는 치료 목적으로 정맥을 통해 약물-함유 용액을 신체 내로 도입하는 것을 지칭한다. 일반적으로, 이는 정맥내 (IV) 백을 통해 달성된다.

- [0133] "정맥내 백" 또는 "IV 백"은 환자의 정맥을 통해 투여될 수 있는 용액을 보유할 수 있는 백이다. 한 실시양태에서, 이러한 용액은 염수 용액 (예를 들어 약 0.9% 또는 약 0.45% NaCl)이다. 임의로, IV 백은 폴리올레핀 또는 폴리비닐 클로라이드로부터 형성된다.
- [0134] "공동-투여하기"는 2개 이상의 약물의 순차적인 주입보다는, 동일한 투여 동안 2개 (또는 이를 초과하는 개수)의 약물을 정맥 내로 투여하는 것을 의미한다. 일반적으로, 이는 2개 (또는 이를 초과하는 개수)의 약물을 이의 공동-투여 전에 동일한 IV 백 내로 조합하는 것을 수반할 것이다.
- [0135] "심장 독성"은 약물 또는 약물 조합물의 투여로부터 초래되는 임의의 독성 부작용을 지칭한다. 심장 독성은 증후성 좌심실 수축 기능장애 (LVSD) 또는 울혈성 심부전 (CHF)의 발생, 또는 좌심실 박출 계수 (LVEF)의 감소 증임의의 하나 이상을 기초로 평가될 수 있다.
- [0136] 페르투주맵을 포함하는 약물 조합물에 대한 "심장 독성을 증가시키지 않으면서"라는 구절은 약물 조합물에서 페르투주맵 이외의 약물로 치료된 환자에서 관찰되는 것과 동일하거나 이보다 적은 (예를 들어, 트라스투주맵 및 화학요법, 예를 들어 도세탁셀의 투여로부터 초래되는 것과 동일하거나 이보다 적은) 심장 독성이 발생하는 것을 지칭한다.
- [0137] "바이알"은 액체 또는 동결건조 제제를 보유하는데 적합한 용기이다. 한 실시양태에서, 바이알은 1회용 바이알, 예를 들어 마개가 있는 20-cc 1회용 바이알이다.
- [0138] "포장 삽입물"은 식품 의약 안정청 (FDA) 또는 기타 규제 당국의 명령에 의해 모든 처방 약물의 포장 내에 놓여야 하는 전단이다. 이러한 전단은 일반적으로 약물의 상표명, 이의 일반명, 및 이의 작용 메커니즘을 포함하고; 이의 적응증, 금기사항, 경고사항, 주의사항, 유해 효과, 및 투여 형태를 언급하며; 권장 용량, 시간, 및 투여 경로에 대한 지침서를 포함한다.
- [0139] "안전성 데이터"라는 표현은 약물에 대한 유해 반응을 모니터링 및 방지하는 방법에 관한 지침을 포함하여, 약물의 안전성에 관하여 사용자를 안내하기 위해 유해 사례의 유형 및 중증도를 나타내는 제어형 임상 시험에서 수득된 데이터에 관한 것이다. 본원에서의 표 3 및 표 4가 페르투주맵에 대한 안전성 데이터를 제공한다. 안전성 데이터는 표 3 및 4의 가장 통상적인 유해 사례 (AE) 또는 유해 반응 (ADR) 중 임의의 하나 이상 (예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 이를 초과하는 개수)을 포함한다. 예를 들어, 안전성 데이터는 본원에 개시된 바와 같이 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 설사 및/또는 심장 독성에 관한 정보를 포함한다.
- [0140] "효능 데이터"는 약물이 질환, 예컨대 암을 효과적으로 치료한다는 것을 나타내는 제어형 임상 시험에서 수득된 데이터를 지칭한다. 본원에서의 실시예에서 페르투주맵에 대한 효능 데이터가 제공된다. HER2-양성 전이성 또는 국소 재발성의 절제불가능한 유방암에 대해, 페르투주맵에 대한 효능 데이터가 본원에서의 표 2, 표 5, 도 8 및 도 10에서 확인된다. 이러한 안전성 데이터는 표 2, 표 5, 도 8 및 도 10에서의 1차 종점 (IRF에 의한 무진행 생존 (PFS)) 및/또는 2차 종점 (전체 생존 (OS); 조사원에 의한 무진행 생존 (PFS); 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 및 진행성 질환(PD), 및/또는 반응 기간이 포함되는 객관적 반응률 (ORR)) 중 임의의 하나 이상 (예를 들어, 2개, 3개, 4개 또는 이를 초과하는 개수)을 포함한다. 예를 들어, 효능 데이터는 본원에 개시된 바와 같은 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)에 관한 정보를 포함한다.
- [0141] 2가지 이상의 약물, 예컨대 페르투주맵 및 트라스투주맵의 혼합물을 지칭하는 경우의 "안정한 혼합물"은 하나 이상의 분석적 검정법에 의해 평가 시 혼합물 내의 각각의 약물이 혼합물 내에서 이의 물리적 및 화학적 안정성을 본질적으로 유지한다는 것을 의미한다. 이러한 목적을 위한 예시적인 분석적 검정법에는 색상, 외관 및 투명도 (CAC), 농도 및 혼탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 이온 교환 크로마토그래피 (IEC), 모세관 구역 전기영동 (CZE), 영상 모세관 등전 포커싱 (iCIEF), 및 효능 검정법이 포함된다. 한 실시양태에서, 혼합물은 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 안정한 것으로 나타났다.
- [0142] 하나 이상의 다른 약물과 "동반적으로" 투여되는 약물은 동일한 치료 사이클 동안, 하나 이상의 다른 약물과 동일한 치료일에, 그리고 임의로는 하나 이상의 다른 약물과 동일한 시간에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법에 대해, 동반 투여되는 약물들은 3주 사이클의 제1일에 각각 투여된다.
- [0143] **II. 항체 및 화학요법 조성물**
- [0144] 항체 생산에 사용될 HER2 항원은, 예를 들어, 원하는 에피토프를 함유하는, HER2 수용체의 가용성 형태의 세포 외 도메인 또는 이의 일부분일 수 있다. 대안적으로, 자신의 세포 표면에 HER2를 발현하는 세포 (예를 들어, HER2를 과발현하도록 형질전환된 NIH-3T3 세포; 또는 암종 세포주 예컨대 SK-BR-3 세포, 문헌 [Stancovski et

al. PNAS (USA) 88:8691-8695 (1991)] 참조)를 사용하여 항체를 생성시킬 수 있다. 항체를 생성시키는데 유용한 HER2 수용체의 기타 형태가 당업자에게 명백할 것이다.

[0145] 본원에서의 모노클로날 항체를 제조하기 위한 다양한 방법이 업계에서 이용가능하다. 예를 들어, 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]에 최초로 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여, 제조함 DNA 방법 (미국 특허 번호 4,816,567)에 의해 모노클로날 항체를 제조할 수 있다.

[0146] 본 발명에 따라 사용되는 항-HER2 항체인 트라스투주맙 및 페르투주맙은 시판된다.

[0147] (i) 인간화 항체

[0148] 비-인간 항체를 인간화하는 방법이 업계에 기술되어 있다. 바람직하게는, 인간화 항체에는 비-인간인 공급원으로부터 하나 이상의 아미노산 잔기가 도입되어 있다. 이러한 비-인간 아미노산 잔기는 종종 "유입" 잔기로 지칭되고, 이는 전형적으로 "유입" 가변 도메인으로부터 취해진다. 초가변 영역 서열로 인간 항체의 상응하는 서열을 치환하는 것에 의해, 윈터(Winter) 및 공동 연구자들의 방법 (문헌 [Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986)]; [Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988)]; [Verhoeyen et al., Science, 239:1534-1536 (1988)])을 따라 인간화가 본질적으로 수행될 수 있다. 따라서, 이같은 "인간화" 항체는 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적은 서열이 비-인간 중으로부터의 상응하는 서열로 치환된 키메라 항체 (미국 특허 번호 4,816,567)이다. 실제로, 전형적으로 인간화 항체는 일부 초가변 영역 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.

[0149] 인간화 항체를 제조하는데 사용되는 인간 가변 도메인 (경쇄 및 중쇄 모두)을 선택하는 것은 항원성을 감소시키는데 매우 중요하다. 소위 "베스트-핏(best-fit)" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열을 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝한다. 이어서, 설치류의 것에 가장 근접한 인간 서열이 인간화 항체에 대한 인간 프레임워크 영역 (FR)으로서 허용된다 (문헌 [Sims et al., J. Immunol., 151:2296 (1993)]; [Chothia et al., J. Mol. Biol., 196:901 (1987)]). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위군의 모든 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 특정 프레임워크 영역을 사용한다. 다수의 상이한 인간화 항체에 대해 동일한 프레임워크를 사용할 수 있다 (문헌 [Carter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)]; [Presta et al., J. Immunol., 151:2623 (1993)]).

[0150] 항원에 대한 높은 친화도 및 기타 유리한 생물학적 성질을 유지하면서 항체를 인간화시키는 것이 또한 중요하다. 이러한 목적을 달성하기 위해, 바람직한 방법에 따르면, 모 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용한 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생성물의 분석 프로세스에 의해 인간화 항체가 제조된다. 3차원 번역글로불린 모델은 통상적으로 입수가능하고, 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 번역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체 구조를 도시하고 디스플레이하는 컴퓨터 프로그램을 이용할 수 있다. 이러한 디스플레이들의 정밀검사로 후보 번역글로불린 서열의 기능화에서 잔기들의 가능한 역할을 분석할 수 있으며, 즉, 항원에 결합하는 후보 번역글로불린의 능력에 영향을 미치는 잔기를 분석할 수 있다. 이러한 방식으로, 원하는 항체 특성, 예컨대 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화도가 달성되도록 수용자 및 유입 서열로부터 FR 잔기들을 선택하고 조합시킬 수 있다. 일반적으로, 초가변 영역 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는데 직접적으로, 그리고 가장 실질적으로 관여된다.

[0151] 미국 특허 번호 6,949,245는 HER2에 결합하고 HER 수용체의 리간드 활성화를 차단하는 예시적인 인간화 HER2 항체의 생산을 기술한다.

[0152] 인간화 HER2 항체는 본원에 참조로 명백하게 포함되는 미국 특허 5,821,337의 표 3에 기술된 바와 같고 본원에서 정의된 바와 같은 트라스투주맙 (헤르셉틴®); 및 본원에서 기술 및 정의된 바와 같은 페르투주맙과 같은 인간화 2C4 항체를 구체적으로 포함한다.

[0153] 본원에서의 인간화 항체는, 예를 들어, 인간 가변 중쇄 도메인 내로 혼입된 비-인간 초가변 영역 잔기를 포함할 수 있고, 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]에 기재된 가변 도메인 넘버링 시스템을 사용하여 69H, 71H 및 73H로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서 프레임워크 영역 (FR) 치환을 추가로 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 인간화 항체는 위치 69H, 71H 및 73H 중 2개 이상에서 FR 치환을 포함한다.

[0154] 본원에서 관심 대상인 예시적인 인간화 항체는 가변 중쇄 도메인 상보성 결정 잔기 GFTFTDYTMX (서열 17) [식중, X는 바람직하게는 D 또는 S이다]; DVNPNSSGGSIYNQRFKG (서열 18); 및/또는 NLGPSFYFDY (서열 19)를 포함하

고, 임의로는, 변형이 항체의 친화도를 본질적으로 유지하거나 개선시키는 경우에 이러한 CDR 잔기의 아미노산 변형을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체 변이체는 상기 가변 중쇄 CDR 서열 내에 약 1개 내지 약 7개 또는 약 5개의 아미노산 치환이 있을 수 있다. 이같은 항체 변이체는, 예를 들어, 하기 기술된 바와 같이, 친화도 성숙에 의해 제조될 수 있다.

[0155] 인간화 항체는 선행 단락에서의 이러한 가변 중쇄 도메인 CDR 잔기에 더하여 예를 들어 가변 경쇄 도메인 상보성 결정 잔기 KASQDVSIQVA (서열 20); SASYX¹X²X³ [식 중, X¹은 바람직하게는 R 또는 L이고, X²는 바람직하게는 Y 또는 E이고, X³은 바람직하게는 T 또는 S이다] (서열 21); 및/또는 QQYYIYPYT (서열 22)를 포함할 수 있다. 임의로는, 이같은 인간화 항체는 변형이 항체의 친화도를 본질적으로 유지하거나 개선시키는 경우에 상기 CDR 잔기의 아미노산 변형을 포함한다. 예를 들어, 관심 항체 변이체에 상기 가변 경쇄 CDR 서열 내에 약 1개 내지 약 7개 또는 약 5개의 아미노산 치환이 있을 수 있다. 이같은 항체 변이체는, 예를 들어, 하기 기술된 바와 같이, 친화도 성숙에 의해 제조될 수 있다.

[0156] 본 출원은 HER2에 결합하는 친화도 성숙 항체를 또한 구현한다. 모 항체는 인간 항체 또는 인간화 항체, 예를 들어, 각각 서열 7 및 8의 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄 서열을 포함하는 것 (즉, 페르투주맙의 VL 및/또는 VH를 포함함)이다. 페르투주맙의 친화도 성숙 변이체는 바람직하게는 무린 2C4 또는 페르투주맙의 것보다 우수한 친화도로 HER2 수용체에 결합한다 (예를 들어, 약 2배 또는 약 4배 내지 약 100배 또는 약 1000배 개선된 친화도 (예를 들어, HER2-세포의 도메인 (ECD) ELISA로 평가된 바와 같음)). 치환에 대한 예시적인 가변 중쇄 CDR 잔기에는 H28, H30, H34, H35, H64, H96, H99, 또는 2개 이상 (예를 들어, 이러한 잔기 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 7개)의 조합물이 포함된다. 변경에 대한 가변 경쇄 CDR 잔기의 예로는 L28, L50, L53, L56, L91, L92, L93, L94, L96, L97, 또는 2개 이상 (예를 들어, 이러한 잔기 중 2개 내지 3개, 4개, 5개 또는 약 10개까지)의 조합물이 포함된다.

[0157] 무린 4D5 항체가, 트라스투주맙이 포함되는 그의 인간화 변이체가 생성되도록 인간화되는 것이 미국 특허 번호 5,821,337, 6,054,297, 6,407,213, 6,639,055, 6,719,971, 및 6,800,738, 뿐만 아니라 문헌 [Carter et al. PNAS (USA), 89:4285-4289 (1992)]에 기술되어 있다. HuMAb4D5-8 (트라스투주맙)은 마우스 4D5 항체보다 3배 더 단단하게 HER2 항원에 결합하였고, 인간 이펙터 세포의 존재 하에 인간화 항체의 지향성 세포독성 활성을 허용한 2차 면역 기능 (ADCC)이 있었다. HuMAb4D5-8은 V_L κ 하위군 I 컨센서스 프레임워크 내에 혼입된 가변 경쇄 (V_L) CDR 잔기, 및 V_H 하위군 III 컨센서스 프레임워크 내로 혼입된 가변 중쇄 (V_H) CDR 잔기를 포함하였다. 이러한 항체는 V_H의 위치 71, 73, 78, 및 93 (FR 잔기의 카바트 넘버링)에서의 프레임워크 영역 (FR) 치환; 및 V_L의 위치 66 (FR 잔기의 카바트 넘버링)에서의 FR 치환을 추가로 포함하였다. 트라스투주맙은 비-A 동종이형 인간 γ 1 Fc 영역을 포함한다.

[0158] 다양한 형태의 인간화 항체 또는 친화도 성숙 항체가 구현된다. 예를 들어, 인간화 항체 또는 친화도 성숙 항체는 항체 단편일 수 있다. 대안적으로, 인간화 항체 또는 친화도 성숙 항체는 무손상 항체, 예컨대 무손상 IgG1 항체일 수 있다.

[0159] (ii) 페르투주맙 조성물

[0160] HER2 항체 조성물의 한 실시양태에서, 조성물은 주종 페르투주맙 항체 및 이의 하나 이상의 변이체의 혼합물을 포함한다. 페르투주맙 주종 항체의 본원에서의 바람직한 실시양태는 서열 7 및 8의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것이고, 가장 바람직하게는 서열 11의 경쇄 아미노산 서열 및 서열 12의 중쇄 아미노산 서열 (이러한 서열들의 탈아미드화 및/또는 산화 변이체 포함)을 포함하는 것이다. 한 실시양태에서, 조성물은 주종 페르투주맙 항체 및 아미노-말단 리더 연장물을 포함하는 이의 아미노산 서열 변이체의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 아미노-말단 리더 연장물은 항체 변이체의 경쇄 상에 (예를 들어, 항체 변이체의 1개 또는 2개의 경쇄 상에) 있다. 주종 HER2 항체 또는 항체 변이체는 전장 항체 또는 항체 단편 (예를 들어 Fab 또는 F(ab')₂ 단편)일 수 있지만, 바람직하게는 양쪽 모두 전장 항체이다. 본원에서의 항체 변이체는 이의 중쇄 또는 경쇄 중 임의의 하나 이상 상에 아미노-말단 리더 연장물을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 아미노-말단 리더 연장물은 항체의 1개 또는 2개의 경쇄 상에 있다. 아미노-말단 리더 연장물은 바람직하게는 VHS-를 포함하거나 또는 VHS-로 이루어진다. N-말단 서열 분석, 전하 이질성에 대한 검정법 (예를 들어, 양이온 교환 크로마토그래피 또는 모세관 구역 전기영동), 질량 분광법 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 분석 기술에 의해 조성물 내의 아미노-말단 리더 연장물의 존재를 검출할 수 있다. 조성물 내의 항체 변이체의 양은

일반적으로 변이체를 검출하는데 사용된 임의의 검정법 (바람직하게는, N-말단 서열 분석)의 검출 한계를 구성하는 양 내지 주종 항체의 양 미만인 양의 범위이다. 일반적으로, 조성물 내의 항체 분자의 약 20% 이하 (예를 들어 약 1% 내지 약 15%, 예를 들어 5% 내지 약 15%)가 아미노-말단 리더 연장물을 포함한다. 바람직하게는 이같은 백분율 양은 정량적 N-말단 서열 분석 또는 양이온 교환 분석 (바람직하게는 고해상도의 약성 양이온 교환 칼럼, 예컨대 PROPAC WCX-10™ 양이온 교환 칼럼을 사용함)을 사용하여 결정된다. 아미노-말단 리더 연장물 변이체 이외에, 항체의 중쇄 1개 또는 양쪽 모두 상에 C-말단 리신 잔기를 포함하는 항체, 탈아미드화 항체 변이체 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 주종 항체 및/또는 변이체의 추가적인 아미노산 서열 변경이 구상된다.

[0161] 또한, 주종 항체 또는 변이체는 글리코실화 변이를 추가로 포함할 수 있고, 이의 비-제한적인 예로는 항체의 Fc 영역에 부착된 G1 또는 G2 올리고당 구조를 포함하는 항체, 항체의 경쇄에 부착된 탄수화물 모이어티 (예를 들어, 항체의 1개 또는 2개의 경쇄에 부착된, 예를 들어 하나 이상의 리신 잔기에 부착된 1개 또는 2개의 탄수화물 모이어티, 예컨대 글루코스 또는 갈락토스)를 포함하는 항체, 1개 또는 2개의 비-글리코실화 중쇄를 포함하는 항체, 또는 항체의 1개 또는 2개의 중쇄에 부착된 시알릴화 올리고당을 포함하는 항체 등이 포함된다.

[0162] 조성물은 유전자 조작 세포주, 예를 들어 HER2 항체를 발현하는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포주로부터 회수될 수 있거나, 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다.

[0163] 예시적인 페르투주맙 조성물에 관한 추가적인 정보에 대해, 미국 특허 번호 7,560,111 및 7,879,325, 뿐만 아니라 미국 2009/0202546A1을 참조한다.

[0164] (iii) 트라스투주맙 조성물

[0165] 일반적으로 트라스투주맙 조성물은 주종 항체 (각각 서열 13 및 14의 경쇄 중쇄 서열 포함), 및 이의 변이체 형태, 특히 산성 변이체 (탈아미드화 변이체 포함)의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 조성물 내의 이같은 산성 변이체의 양은 약 25% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 15% 미만이다. 미국 특허 번호 6,339,142를 참조한다. 피크 A (양쪽 경쇄에서 Asn30이 Asp로 탈아미드화됨); 피크 B (1개의 중쇄에서 Asn55가 isoAsp로 탈아미드화됨); 피크 1 (1개의 경쇄에서 Asn30이 Asp로 탈아미드화됨); 피크 2 (1개의 경쇄에서 Asn30이 Asp로 탈아미드화되고, 1개의 중쇄에서 Asp102가 isoAsp로 이성질체화됨); 피크 3 (주 피크 형태, 또는 주종 항체); 피크 4 (1개의 중쇄에서 Asp102가 isoAsp로 이성질체화됨); 및 피크 C (1개의 중쇄 내의 Asp102 숙신이미드 (Asu))를 포함하여, 양이온 교환 크로마토그래피에 의해 분해가능한 트라스투주맙의 형태들에 관하여, 문헌 [Harris et al., J. Chromatography, B 752:233-245 (2001)]을 또한 참조한다. 이같은 변이체 형태 및 조성물이 본원에서의 발명에 포함된다.

[0166] (iv) 5-FU 및 시스플라틴

[0167] 진행성 위암에 대한 세계적으로 승인된 단일한 표준 화학요법 체계가 없지만, 5-플루오로우라실 (5-FU) + 시스플라틴은 이러한 적응증에 광범위하게 사용된다. 선행 화학요법을 받지 않은 환자에서의 II상 연구에서, 5-FU + 시스플라틴은 약 40%의 반응률 및 7-10.6개월의 중앙값 전체 생존을 일으켰다 (문헌 [Lacave AJ, Baron FJ, Anton LM, et al. Ann Oncol 1991;2:751-754]; [Rougier P, Ducreux M, Mahjoubi M, et al. Eur J Cancer 1994;30A:1263-1269]; [Vanhoefer U, Wagner T, Lutz M, et al. Eur J Cancer 2001;37 Suppl 6: abstract S27])).

[0168] (v) 카페시타빈

[0169] 카페시타빈은 진행성 위암 환자에서 광범위하게 테스트되었다. 카페시타빈 단독요법에 대한 II상 효능 결과는 2003년 코이즈미(Koizumi) 등의 연구에서 19% 및 26%의 반응률 및 8.1 및 10.0개월의 전체 생존을 나타냈다 (문헌 [Koizumi W, Kurihara M, Sasai T, et al. Cancer 1993;72:658-62]; [Sakamoto J, Chin K, Kondo K, et al. Anti-Cancer Drugs 2006;17:2331-6]). 백금과 조합된 카페시타빈에 대해, 다수의 연구에서 28% 내지 65% 범위의 반응률, 5.8 내지 9개월의 진행까지의 시간, 및 10.1 내지 12개월의 전체 생존이 나타났다 (문헌 [Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al. J Clin Oncology 2006;24 Suppl 18:abstract LBA4018]; [Park Y, Kim B, Ryoo B, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2006;24 Suppl 18: abstract 4079]; [Kim TW, Kang YK, Ahn JH, et al. Ann Oncol 2002;13:1893-8]; [Park YH, Kim BS, Ryoo BY, et al. Br J Cancer 2006;94:959-63]).

[0170] III. 요법에 대한 환자 선별

[0171] HER2 검출을 사용하여 본발명에 따른 치료를 위해 환자를 선별할 수 있다. 여러 FDA-승인 시판 검정법이 HER2-

양성 암 환자를 확인하는데 이용가능하다. 이러한 방법에는 허셉테스트(HERCEPTEST)[®] (다코(Dako)) 및 패스웨이(PATHWAY)[®] HER2 (면역조직화학 (IHC) 검정법) 및 패스바이전(PathVysion)[®] 및 HER2 FISH pharmDx[™] (FISH 검정법)이 포함된다. 사용자는 각각의 검정법의 확증 및 성능에 대한 정보에 대해 특정 검정법 키트의 포장 삽입물을 참조하여야 한다.

[0172] 예를 들어, HER2 과발현을, 예를 들어 허셉테스트[®] (다코)를 사용하여, IHC에 의해 분석할 수 있다. 종양 생검으로부터의 파라핀 매립 조직 절편을 IHC 검정법에 적용하고, 하기와 같이 HER2 단백질 염색 강도 기준을 부여할 수 있다:

[0173] 0점: 염색이 관찰되지 않거나, 막 염색이 종양 세포의 10% 미만에서 관찰된다.

[0174] 1+점: 희미한/거의 감지할 수 없는 막 염색이 종양 세포의 10% 초과에서 검출된다. 세포가 이의 막의 일부에서만 염색된다.

[0175] 2+점: 약한 정도 내지 중등도의 완전한 막 염색이 종양 세포의 10% 초과에서 관찰된다.

[0176] 3+점: 중등도 내지 강한 정도의 완전한 막 염색이 종양 세포의 10% 초과에서 관찰된다.

[0177] HER2 과발현 평가에 대해 0 또는 1+점인 종양은 HER2-음성으로 특성화될 수 있는 반면, 2+ 또는 3+점인 종양은 HER2-양성으로 특성화될 수 있다.

[0178] HER2를 과발현하는 종양을 세포 당 발현된 HER2 분자의 카피수에 상응하는 면역조직화학 점수로 등급을 매길 수 있고, 생화학적으로 결정할 수 있다:

[0179] 0 = 0-10,000개의 카피/세포,

[0180] 1+ = 약 200,000개 이상의 카피/세포,

[0181] 2+ = 약 500,000개 이상의 카피/세포,

[0182] 3+ = 약 2,000,000개 이상의 카피/세포.

[0183] 티로신 키나제의 리간드-비의존적 활성화에 이르는 3+ 수준의 HER2 과발현 (문헌 [Hudziak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84:7159-7163 (1987)])이 유방암의 약 30%에서 발생하고, 이러한 환자들에서 재발이 없는 생존 및 전체 생존이 감소된다 (문헌 [Slamon et al., Science, 244:707-712 (1989)]; [Slamon et al., Science, 235:177-182 (1987)]).

[0184] HER2 단백질 과발현 및 유전자 증폭의 존재가 고도로 상관되고, 따라서, 대안적으로 또는 추가적으로, 계내 혼성화 (ISH), 예를 들어 형광 계내 혼성화 (FISH) 검정법을 사용하여 유전자 증폭을 검출하는 것이 본 발명에 따른 치료에 적합한 환자의 선별에 또한 사용될 수 있다. FISH 검정법 예컨대 인폼(INFORM)[™] (애리조나 주의 벤타나(Ventana)에서 판매함) 또는 패스바이전[®] (일리노이 주의 바이시스(Vysis))을 포르말린-고정, 파라핀-매립 종양 조직에서 수행하여, 종양 내의 HER2 증폭 (존재하는 경우)의 정도를 결정할 수 있다.

[0185] 가장 통상적으로, 상기 방법 중 임의의 것을 사용하여, 아카이브(archival) 파라핀-매립 종양 조직을 사용하여 HER2-양성 상태가 확증된다.

[0186] 바람직하게는, IHC 점수가 2+ 또는 3+ IHC이거나 FISH 또는 ISH 양성인 HER2-양성 환자가 본 발명에 따른 치료를 위해 선별된다.

[0187] 페르투주맙으로의 요법을 위해 환자를 스크리닝하기 위한 대안적인 검정법에 대해 미국 특허 번호 7,981,418 및 실시예 11을 또한 참조한다.

[0188] IV. 제약 제형

[0189] 본 발명에 따라 사용되는 HER2 항체의 치료 제형은, 일반적으로 동결건조 제형 또는 수용액의 형태로, 원하는 정도의 순도를 갖는 항체를 임의적인 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)])와 혼합함으로써 보관용으로 제조된다. 항체 결정이 또한 구상된다 (미국 특허 출원 2002/0136719 참조). 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌이 포함되는 항산화제; 방부제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클

로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 시클로헥사놀, 3-펜타놀; 및 m-크레졸); 저분자량 (약 10개 잔기 미만)의 폴리펩티드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐 피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린이 포함되는 당당류, 이당류 및 기타 탄수화물; 킬레이트화제 예컨대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대 이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 트윈(TWEEN)TM, 플루로닉스(PLURONICS)TM 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. WO 97/04801 (명백하게 본원에 참조로 포함됨)에 동결건조 항체 제형이 기술되어 있다.

[0190] 미국 특허 번호 6,267,958, 6,685,940 및 6,821,515 (명백하게 본원에 참조로 포함됨)에 동결건조 항체 제형이 기술되어 있다. 바람직한 헤르셉틴[®] (트라스투주맙) 제형은 440 mg 트라스투주맙, 400 mg 무수 α, α-트레할로스, 9.9 mg L-히스티딘-HCl, 6.4 mg L-히스티딘, 및 1.8 mg 폴리소르베이트 20, USP를 포함하는, 방부제가 없는 멸균성의 백색 내지 담황색 정맥내 (IV) 투여용 동결건조 분말이다. 1.1% 벤질 알콜을 방부제로서 함유하는 20 ml의 주사용 정균수 (BWFI)로의 재구성으로 pH 약 6.0의 21 mg/ml 트라스투주맙을 함유하는 다중-용량 용액이 산출된다. 추가적인 상세사항에 대해서는, 트라스투주맙 처방 정보를 참조한다.

[0191] 치료 용도를 위한 바람직한 페르투주맙 제형은 20 mM 히스티딘 아세테이트, 120 mM 수크로스, 0.02% 폴리소르베이트 20, pH 6.0 내에 30 mg/ml 페르투주맙을 포함한다. 대안적인 페르투주맙 제형은 25 mg/ml 페르투주맙, 10 mM 히스티딘-HCl 완충액, 240 mM 수크로스, 0.02% 폴리소르베이트 20, pH 6.0을 포함한다.

[0192] 실시예에서 기술된 임상 시험에서 사용되는 위약 제형은 활성 작용제 없이 페르투주맙과 등가이다.

[0193] 본원에서의 제형은 치료되는 특정 적응증에 필요하다면 1가지를 초과하는 활성 화합물, 바람직하게는 서로 불리하게 영향을 미치지 않는 상보적인 활성이 있는 것들을 또한 함유할 수 있다. HER 이량체화 억제제와 조합될 수 있는 다양한 약물이 하기의 방법 섹션에서 기술된다. 이같은 분자들은 의도되는 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적절하게 존재한다.

[0194] 생체내 투여용으로 사용될 제형은 멸균성이어야 한다. 이는 멸균성 여과막을 통한 여과에 의해 용이하게 달성된다.

[0195] V. 치료 방법

[0196] 본원에서의 치료 방법의 제1 측면에서, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 화학요법 (예를 들어 탁산 예컨대 도세탁셀)을 HER2-양성 유방암 환자 집단 내의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HER2-양성 유방암 환자 집단에서 6개월 이상만큼 무진행 생존 (PFS)을 연장시키는 방법이 제공된다. 임의로, 집단 내에서의 통계적으로 유의한 PFS 연장을 평가할 수 있도록 환자 집단은 적합한 수의 환자 (예를 들어 200명 이상, 300명 이상 또는 400명 이상의 환자)를 포함한다.

[0197] 하기 실시예 3의 III상 CLEOPATRA 임상 데이터는 조사원에 의해 평가된 중앙값 PFS가 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로는 12.4개월이었고, 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로는 18.5개월이었으며, 따라서 페르투주맙을 받지 않은 환자 (즉, 트라스투주맙 및 도세탁셀만 받은 환자)와 비교하여 중앙값 PFS의 개선이 6개월 이상 (예를 들어 6.1개월)이었음을 나타낸다.

[0198] 추가적인 또는 대안적인 실시양태에서, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 화학요법 (예를 들어 탁산, 예컨대 도세탁셀)을 HER2-양성 유방암 환자 집단 내의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HER2-양성 유방암 환자 집단에서 80% 이상의 객관적 반응률을 수득하는 방법이 제공된다.

[0199] 관련 측면에서, 페르투주맙, 트라스투주맙, 및 화학요법을 집단 내의 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HER2-양성 암 환자 집단에서 심장 독성을 증가시키지 않으면서 HER2-양성 암을 치료하기 위해 2가지 HER2 항체를 조합하는 방법이 제공된다. 임의로, 조합물로부터 초래된 심장 독성의 결여의 통계적으로 유의한 평가가 이루어질 수 있도록 환자 집단은 적합한 수의 환자 (예를 들어 200명 이상, 300명 이상 또는 400명 이상의 환자)를 포함한다. 하기 실시예 3의 III상 CLEOPATRA 임상 데이터는 페르투주맙 및 트라스투주맙을 조합하는 것이 심장 독성을 악화시키지 않는다는 것을 나타낸다. 예를 들어 하기 실시예 3에 개시된 바와 같이, 중후성 좌심실 수축 기능장애 (LVSD) 또는 울혈성 심부전 (CHF)의 발생, 또는 좌심실 박출 계수 (LVEF)의 감소에 대해 심장 독성을 모니터링할 수 있다.

[0200] 임의로, 유방암은 전이성 또는 국소 재발성의 절제불가능한 유방암, 또는 신생 IV기 질환이고, 면역조직화학

(IHC) 3+ 및/또는 형광 계내 혼성화 (FISH) 증폭 비 ≥ 2.0 으로서 정의된다.

- [0201] 임의로, 집단 내의 환자는 사전 치료를 받지 않았거나 아주반트 요법 후에 재발되었고/되었거나, 좌심실 박출 계수 (LVEF)가 기준선에서 $\geq 50\%$ 이고/이거나, 동부 종양학 협회 기능 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1이다.
- [0202] 대안적인 실시양태에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 화학요법을 유방암 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화학요법은 안트라시클린-기반 화학요법, 또는 카르보플라틴-기반 화학요법을 포함하는 것인, 초기 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면은 실시예 5의 임상 데이터에 의해 지지된다. 한 실시양태에서, 화학요법은 예를 들어 5-FU, 에피루비신, 및 시클로포스파미드 (FEC)를 포함하는 안트라시클린-기반 화학요법을 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 화학요법은 예를 들어 탁산 (예를 들어 도세탁셀), 카르보플라틴을 헤르셉틴[®] /트라스투주맵에 더하여 포함하는 카르보플라틴-기반 화학요법 (예를 들어 TCH 체계)을 포함한다. 한 실시양태에서, 페르투주맵은 안트라시클린-기반 화학요법 또는 카르보플라틴-기반 화학요법과 동시에 투여되고, 예를 들어, 페르투주맵, 트라스투주맵 및 화학요법이 각각의 사이클의 제1일에 투여되면서 페르투주맵, 트라스투주맵 및 화학요법이 3주 사이클로 투여된다. 본원의 실시예에서의 데이터는 페르투주맵 투여가 페르투주맵이 없는 치료와 비교하여 (즉, 페르투주맵 부재 하의 트라스투주맵과 안트라시클린-기반 화학요법 (예를 들어 FEC)과 비교하여; 또는 페르투주맵 부재 하의 트라스투주맵과 카르보플라틴-기반 화학요법 (즉 TCH)과 비교하여) 심장 독성을 증가시키지 않는다는 것을 입증한다. 본원에서 구상되는 초기 HER2-양성 유방암 요법은 네오아주반트 및 아주반트 요법을 포함한다.
- [0203] 본원에서의 방법은 또한 동일한 정맥내 백으로부터의 페르투주맵 및 트라스투주맵의 혼합물을 환자에게 공동-투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 실시양태는 HER2-양성 유방암, HER2-양성 위암, HER2-양성인 전이성 또는 국소 재발성의 절제불가능한 유방암, 또는 신생 IV기 질환, 초기 HER2-양성 유방암 등이 포함되는 임의의 HER2-양성 암의 치료에 적용가능하다. 임의로, 이러한 방법은 화학요법을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0204] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 치료 방법은 HER2-양성 위암을 치료하기 위해 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 화학요법 예컨대 플라틴 (예를 들어 시스플라틴) 및/또는 플루오로피리미딘 (예를 들어 카페시타빈 및/또는 5-플루오로우라실 (5-FU))을 투여하는 것을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다.
- [0205] 특히, 본 발명의 치료 방법은 전이성 위암, 비-절제성 국소 진행성 위암, 또는 수술 후에 재발된 위암에 걸린 인간 환자에게 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 화학요법, 예컨대 플라틴 및/또는 플루오로피리미딘, 예를 들어 시스플라틴 및/또는 카페시타빈 및/또는 5-플루오로우라실 (5-FU)을 투여하는 것을 포함하거나, 본질적으로 이로 이루어지거나, 또는 이로 이루어진다. 특정 실시양태에서, 위암은 치유 요법으로 다룰 수 없다.
- [0206] 대안적인 실시양태에서, 페르투주맵, 트라스투주맵 및 비노렐빈을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 실시양태에 따른 유방암은 임의로 전이성 또는 국소 진행성이다. 임의로, 환자는 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않았다.
- [0207] 또 다른 측면에서, 본 발명은 페르투주맵, 트라스투주맵, 및 아로마타제 억제제 (예를 들어 아나스트라졸 또는 레트로졸)를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 HER2-양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 실시양태에 따르면, 유방암은 호르몬 수용체-양성 유방암 예컨대 에스트로겐 수용체 (ER)-양성 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR)-양성 유방암이 포함되는 진행성 유방암이다. 임의로, 환자는 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않았다. 임의로 이러한 치료 방법은 유도 화학요법 (예를 들어, 탁산을 포함함)을 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0208] 본 발명에 따른 요법은 치료된 환자의 무진행 생존 (PFS) 및/또는 전체 생존 (OS)을 연장시킨다.
- [0209] 항체 및 화학치료 처치는 공지된 방법에 따라 인간 환자에게 투여된다. 구체적인 투여 일정 및 제형이 본원에서 실시예에서 기술된다.
- [0210] 한 실시양태에 따르면, 페르투주맵 및 트라스투주맵을 받은 환자의 90%에서 $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ 의 항체 상태 $C_{\min}$ 을 일으키는 용량으로 페르투주맵이 투여된다.
- [0211] 본 발명의 한 특정 실시양태에 따르면, 약 840 mg (로딩 용량)의 페르투주맵이 투여되고, 1회 이상의 용량의 약 420 mg (유지 용량(들))의 항체가 이어진다. 바람직하게는, 유지 용량은 약 3주 마다 총 2회 이상의 용량에 대해, 임상의 진행성 질환 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지, 바람직하게는 약 6, 또는 7, 또는 8, 또는 9, 또는 10, 또는 11, 또는 12, 또는 13, 또는 14, 또는 15, 또는 16, 또는 17회 또는 이를 초과하는 회수의

용량까지 투여된다. 더 많은 치료 사이클을 포함하는 더 긴 치료 기간이 또한 구상된다.

- [0212] 또 다른 특정 실시양태에 따르면, 페르투주맵이 모든 치료 사이클에 대해 840 mg의 용량으로 투여된다.
- [0213] 전형적으로 트라스투주맵은 약 8 mg/kg의 정맥내 로딩 용량으로서 투여된 후, 후속 사이클에서 6 mg/kg 용량으로 투여된다. 전형적으로 트라스투주맵은 3주 마다 임상의 진행성 질환 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지, 바람직하게는 약 17회 이상의 용량까지 투여된다.
- [0214] 특정 실시양태에서, 트라스투주맵은 정맥내 (IV) 주입으로서 사이클 1에 대한 8 mg/kg의 로딩 용량 및 후속 사이클에 대한 6 mg/kg의 용량으로 조사자-평가 진행 질환 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 각각의 치료 사이클의 제1일에 투여된다.
- [0215] 또 다른 특정 실시양태에서, 페르투주맵은 IV 주입으로서 사이클 1에 대한 840 mg의 로딩 용량 및 후속 사이클에 대한 420 mg의 용량으로, 또는 사이클 1에 대한 840 mg의 로딩 용량 및 후속 사이클에 대한 840 mg의 용량으로 총 6회의 사이클 동안 또는 조사자-평가 질환 진행 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것) 각각의 사이클의 제1일에 투여된다.
- [0216] 위암을 치료하기 위해, 전형적으로 시스플라틴 80 mg/m²이 총 6회 이상의 사이클에 대해 각각의 사이클의 제1일에 IV 주입으로서 투여된다.
- [0217] 위암을 치료하기 위해, 전형적으로 카페시타빈 1000 mg/m²이 총 6회 이상의 사이클에 대해 각각의 사이클의 제1일의 저녁부터 제15일의 아침까지 하루에 2번 경구 투여된다. 개별적인 환자에 대한 주의깊은 위험-이득 평가 후에 주치의의 재량으로 카페시타빈 투여가 연장될 수 있다.
- [0218] HER2-양성 유방암을 치료하는데 사용된 화학요법의 투여량 및 일정이 하기 실시예에서 개시되지만, 기타 투여량 및 일정이 공지되어 있고, 본 발명에 따라 구상된다.

[0219] VI. 제조품

- [0220] 본원에서의 제조품의 한 실시양태는 암 환자에게 투여하기에 적합한 페르투주맵 및 트라스투주맵의 안정한 혼합물을 함유하는 정맥내 (IV) 백을 포함한다. 임의로, 혼합물은 염수 용액, 예를 들어 약 0.9% NaCl 또는 약 0.45% NaCl을 포함하는 염수 내에 존재한다. 예시적인 IV 백은 폴리올레핀 또는 폴리비닐 클로라이드 주입 백, 예를 들어 250 mL IV 백이다. 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 혼합물은 약 420 mg 또는 약 840 mg의 페르투주맵 및 약 200 mg 내지 약 1000 mg의 트라스투주맵 (예를 들어 약 400 mg 내지 약 900 mg의 트라스투주맵)을 포함한다.
- [0221] 임의로, IV 백 내의 혼합물은 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 안정하다. 색상, 외관 및 투명도 (CAC), 농도 및 혼탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 이온 교환 크로마토그래피 (IEC), 모세관 구역 전기영동 (CZE), 영상 모세관 등전 포커싱 (iCIEF), 및 효능 검정법으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 검정법으로 혼합물의 안정성을 평가할 수 있다.
- [0222] 대안적인 실시양태에서, 본 발명은 페르투주맵이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 포함하는 제조품을 제공한다. 임의로, 바이알은 약 420 mg의 페르투주맵을 함유하는 단일-용량 바이알이다. 한 실시양태에서, 판지 상자 안에서 바이알이 제공된다.
- [0223] 관련 측면에서, 본 발명은 페르투주맵이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 함께 포장하는 것을 포함하는, 제조품을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0224] 추가적인 관련 측면에서, 본 발명은 페르투주맵이 내부에 있는 바이알, 및 표 3 또는 표 4의 안전성 데이터 및/또는 표 2, 표 5, 도 8 또는 도 10의 효능 데이터를 제공하는 포장 삽입물을 함께 포장하는 것을 포함하는, 페르투주맵의 안전하고 효과적인 사용을 보장하는 방법을 제공한다.

[0225] VII. 생물학적 물질의 기탁

- [0226] 하기의 하이브리도마 세포주가 미국 20110-2209 버지니아주 마나사스 유니버시티 블러바드 10801의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)에 기탁되었다:

[0227] 항체 명칭ATCC 번호기탁일

- [0228] 4D5 ATCC CRL 10463 1990년 5월 24일
- [0229] 2C4 ATCC HB-12697 1999년 4월 8일
- [0230] 본 발명의 추가적인 상세사항이 하기의 비제한적인 실시예에 의해 설명된다. 명세서 내의 모든 인용문의 개시 내용은 명백하게 본원에 참조로 포함된다.
- [0231] **실시예 1**
- [0232] **HER2-양성 진행성 위암 환자에서 트라스투주맙 및 화학요법과 조합된 페르투주맙을 평가하는 IIa상 연구**
- [0233] 20세기 후반 동안의 급격한 세계적인 발생률 하락 및 사망률 감소에도 불구하고, 위암은 여전히 폐암에 이어서 암 사망률의 세계적으로 제2의 선도적인 원인이다 (문헌 [Parkin, D. Oncogene 23:6329-40 (2004)]). 위암 발생률은 지리학적 지역에 따라 광범위하게 변한다 (문헌 [Kelley et al. J Clin Epidemiol 56:1-9 (2003)]; [Plummer et al. Epidemiology of gastric cancer. In: Butlet et al., editors. Mechanisms of carcinogenesis: contribution of molecular epidemiology. Lyon: IARC Scientific Publications No 157, IARC (2004)]). 일본, 한국, 중국 및 중앙 아메리카 및 북아메리카의 특정 국가에서, 발생률은 남성 100,000명 당 20 내지 95 사례이다. 대조적으로, 미국, 인도 및 태국에서는, 발생률이 남성 100,000명 당 4 내지 8 사례이다. 서유럽에서의 발생률은 이탈리아 일부에서의 남성 100,000명 당 37 사례 내지 프랑스에서의 남성 100,000명 당 12 사례 범위이다. 여성의 발생률은 유사한 지리학적 패턴을 따르지만, 남성에서보다 약 50% 더 낮다. 위 분문(cardia) (위식도 접합부)에 국소화된 암과 나머지 위에 국소화된 암 사이에 명백한 역학적 차이가 있다. 분문의 암은 미국의 백인종 남성에서의 위암 사례의 39%를 차지하지만, 일본에서는 남성에서의 위암의 4%만을 차지한다. 명백하지 않은 이유로 인해, 위 분문 및 하부 식도의 암이 1970년대 이후로 선진국에서 급격히 증가되었다.
- [0234] 현재까지, 위암에 대한 유일하게 잠재적으로 치유성인 치료는 수술이다. 조기 검출 및 양호한 수술 기술의 결과로서 최근 몇 년간 일본에서 위암에 대한 생존율이 유의하게 개선되었다 (문헌 [Inoue et al. Postgrad Med J 81:419-24 (2005)]). 그러나, 서유럽 및 북아메리카에서, 종종 위암이 절제가 더 이상 가능하지 않은 후기 단계에 진단된다. 결과적으로, 이러한 집단에서의 전체적인 5년 생존이 25%를 초과하지 않는다 (문헌 [Ajani, J. The Oncologist 10 Suppl 3:49-58 (2005)]; [Catalano et al. Clin Rev Oncol/Hematol 54: 209-41 (2005)]).
- [0235] 환자의 지리학적 지역에도 불구하고, 국소 진행성 성장 또는 전이성 확산으로 인한 절제불가능한 질환에 걸린 환자는 예후가 불량하며, 여기서 전체적인 5년 생존이 5%-15% 범위 이내이다 (문헌 [Cunningham et al., Annals of Oncology 16 Suppl 1:i22-3(2005)]). 진단 시 절제불능성 질환에 걸린 환자 및 수술 후 재발성 질환에 걸린 환자에 대해, 주요 치료 선택권은 화학요법이다 (문헌 [National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Gastric cancer. Version 1. National Comprehensive Cancer Network, (2006)]). 완화적(palliative) 의도로 제공된 화학요법은 진행성 위암 환자에서 최적 지지요법(best supportive care)보다 우수한 것으로 나타났다 (문헌 [Wagner et al. J Clin Oncol 24:2903-9 (2006)]).
- [0236] 연구 B018255 (ToGA)는 위 또는 위식도 접합부의 수술불능성의 국소 진행성 또는 재발성 및/또는 전이성 HER2-양성 선암종에 걸린 환자에서의 1선 요법으로서 화학요법 단독과 비교된 화학요법과 조합된 트라스투주맙의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 디자인된, 무작위화/개방 표지/멀티센터/국제/비교형 III상 시험이다. 이러한 연구의 주요 목표는 플루오로피리미딘 (5-FU 또는 카페시타빈) + 시스플라틴과 조합된 트라스투주맙으로 치료된 환자에 대한 전체 생존을 비교하는 것이었다. 연구 B018255으로부터의 결과는 위암 환자에서 트라스투주맙이 화학요법과 조합되어 사용되었을 때의 유의한 임상 이득을 입증하였다. 1차 종점인 전체 생존이 화학요법 단독 병기와 비교하여 트라스투주맙 + 화학요법 병기에서 유의하게 개선되었다 ($p = 0.0045$, 로그-순위 테스트; 위험비, 0.74). 중앙값 생존 시간이 트라스투주맙 + 화학요법 병기에서는 13.8개월이었고, 화학요법 단독 병기에서는 11.1개월이었으며, 사망 위험이 트라스투주맙 + 화학요법 병기에서의 환자에 대해 26% 만큼 감소되었다. 모든 기타 2차 종점이 유사한 위험비 및 교차비로 임상 유의성을 입증하였다. (예를 들어 문헌 [Bang et al., Lancet 28; 376(9742):687-97 (2010)] 참조).
- [0237] 이러한 연구의 결과로, EU 및 미국을 포함하여, 전이성 질환에 대한 선행 치료를 받지 않은 HER2-양성 전이성 위 또는 위식도 접합부 선암종 환자의 치료를 위해 시스플라틴 + 카페시타빈 또는 5-FU과 조합되어 트라스투주맙이 현재 지시된다.

- [0238] 현재, 진행성 위암에 대한 세계적으로 승인된 단일한 표준 화학요법 체계가 없다. ToGA 시험의 성공에도 불구하고, 이러한 심각한 병태에 대한 새롭고 효과적인 치료 선택권을 제공하는 것이 매우 요구된다. 특히, 위암 환자에서 치료-관련 이환률을 피하고/피하거나 생존을 증가시키는 것을 목표로 하는 신규 치료 접근법이 요구된다. 따라서, 이러한 실시예는 위 또는 위식도 접합부의 HER2-양성 선암종 환자에서 2가지 상이한 용량의 페르투주맵을 평가하는 무작위화/멀티센터/개방 표지 연구이다. 2가지 치료 병기로 1:1 비로 환자들이 무작위화된다. 병기 A의 환자는 사이클 1에 대한 840 mg의 페르투주맵 로딩 용량 및 사이클 2-6에 대한 420 mg의 용량을 받고, 병기 B의 환자는 6회의 사이클 모두에 대해 페르투주맵 840 mg을 받는다. 양쪽 모두의 치료 병기의 환자가 트라스투주맵, 시스플라틴, 및 카페시타빈을 받는다. 연구 도식이 도 6에서 제공된다. 연구 기간은 약 24개월이다 (모집에 대한 4개월, 및 최종 환자 모집 후 20개월의 추적). 연구 종료는 모든 환자에서 진행성 질환이 발생했을 때 또는 모든 환자가 연구를 철회 또는 중단 (어느 쪽이든 빠른 쪽)했을 때일 것이다.
- [0239] 표적 집단
- [0240] 이러한 시험은 약 30명의 환자를 수반한다.
- [0241] 환자는 연구 참가를 위해 하기의 기준을 충족시켜야 한다:
- [0242] • 치유 요법으로 다룰 수 없는, 수술불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환의 위 또는 위식도 접합부의 조직학적으로 확증된 선암종이 있는 환자.
- [0243] • 수술 후의 재발을 나타내는 진행성 질환 환자 (수술 의도가 치유인 경우) 또한 참가에 적격이다.
- [0244] • 영상화 기술 (컴퓨터 단층촬영술 (CT) 또는 자기 공명 영상화 (MRI))을 사용하여 평가된 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST), v1.1에 따른 측정가능한 질환, 또는 추적될 수 있는 비-측정가능 질환.
- [0245] • 원발성 또는 전이성 종양에 대해 중앙 실험실에 의해 평가된 바와 같은, ISH +과 조합된 IHC 3+ 또는 IHC 2+으로서 정의되는 HER2-양성 종양. ISH 양성은 HER2 유전자 카피의 숫자 대 CEP17에 대한 신호 숫자에 대한 ≥ 2.0 의 비로서 정의된다.
- [0246] • HER2 적격성의 중앙 확인을 위한 5 mm 이상의 침습성 종양이 있는 포르말린-고정, 파라핀-매립 (FFPE) 조직의 입수가능성이 의무적이다.
- [0247] • 동부 종양학 협회 (ECOG) 기능 상태 0 또는 1.
- [0248] • 기준선 좌심실 박출 계수 (LVEF) $\geq 55\%$ (심장초음파상 (ECHO) 또는 다중-게이트 획득 (MUGA) 스캔에 의해 측정됨).
- [0249] • 기대 수명 3개월 이상.
- [0250] • 여성 또는 남성.
- [0251] • 나이 ≥ 18 세.
- [0252] • 서명된 사전 동의서.
- [0253] • 가임 여성 및 가임 파트너가 있는 남성 참가자의 경우, 환자 및/또는 파트너에 의한 고도로 효과적인 비-호르몬 형태의 피임 또는 2가지 효과적인 형태의 비-호르몬 피임 사용 동의.
- [0254] • 연구 치료 기간 동안, 그리고 최종 용량의 연구 투여 후 6개월 이상 동안 피임 사용이 계속되어야 한다.
- [0255] 하기의 기준 중 임의의 것을 충족시키는 환자는 연구 참가에서 배제된다:
- [0256] • 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 화학요법 (단, 아주반트 또는 네오아주반트 요법의 완료와 연구 등록 사이에 6개월 이상이 경과된 경우에는 선행 아주반트 또는 네오아주반트 요법이 허용된다).
- [0257] • 플라티늄으로의 아주반트 또는 네오아주반트 요법이 허용되지 않는다.

- [0258] • 상부 위장관의 신체 완전성의 결여 또는 흡수장애 증후군 (예를 들어, 부분적 또는 전체 위절제술을 받은 환자는 연구에 참가할 수 있지만, 공장 조루술 프로브가 있는 환자는 그렇지 않다).
- [0259] • 활성 (유의하거나 또는 제어되지 않는) 위장 출혈.
- [0260] • 탈모증을 제외한, 사전 요법으로부터 초래되는 잔류 관련 독성 (예를 들어, $\geq$ 등급 ≥ 2 (NCI CTCAE)의 신경학적 독성).
- [0261] • 자궁경부의 상피내 암종 또는 기저 세포 암종을 제외한, 지난 5년 이내의 기타 악성종양.
- [0262] • 무작위화 직전의 하기의 비정상적인 실험실 테스트 중 임의의 것:
- [0263] 정상 상한치 (ULN)의 >1.5 배의 혈청 총 빌리루빈, 또는 공지된 길버트 증후군 환자의 경우 $>2 \times \text{ULN}$ 의 혈청 총 빌리루빈
- [0264] 간 및 골 전이가 없는 환자의 경우: AST 또는 ALT $>2.5 \times \text{ULN}$, 및 알칼리성 포스파타제 (ALP) $>2.5 \times \text{ULN}$
- [0265] 간 전이가 있고 골 전이는 없는 환자: AST 또는 ALT $>5 \times \text{ULN}$, 및 ALP $>2.5 \times \text{ULN}$
- [0266] 간 전이 및 골 전이가 있는 환자: AST 또는 ALT $>5 \times \text{ULN}$, 및 ALP $>10 \times \text{ULN}$;
- [0267] 골 전이가 있고 간 전이는 없는 환자: AST 또는 ALT $>2.5 \times \text{ULN}$, 및 ALP $>10 \times \text{ULN}$
- [0268] 알부민 $<25 \text{ g/L}$
- [0269] 크레아티닌 소거율 $<60 \text{ mL/분}$
- [0270] 총 백혈구 (WBC) 수치 $<2500/\mu\text{L}$ ($<2.5 \times 10^9/\text{L}$)
- [0271] 절대 호중구 수치 (ANC) $<1500/\mu\text{L}$ ($<1.5 \times 10^9/\text{L}$)
- [0272] 혈소판 $<100,000/\mu\text{L}$ ($<100 \times 10^9/\text{L}$)
- [0273] • 하기를 포함하지만 이에 한정되지 않는 중증 심장 질병 또는 의학적 병태:
- [0274] 문서화된 심부전 또는 수축 기능장애 (LVEF $<50\%$)의 이력;
- [0275] 고-위험 미조절 부정맥, 예컨대 안정 시 심박수가 $\geq 100/\text{분}$ 인 심방 빈맥;
- [0276] 유의한 심실 부정맥 (심실성 빈맥) 또는 높은 등급의 AV 차단 (2등급 AV 차단 유형 2 (모비츠(Mobitz) II) 또는 3등급 AV 차단);
- [0277] 항협심증 약물을 필요로 하는 협심증;
- [0278] 임상적으로 유의한 판막성 심장 질환;
- [0279] ECG 상에서의 전층 경색증의 증거; 불량하게 조절되는 고혈압 (예를 들어, 수축기 혈압 $>180 \text{ mmHg}$ 또는 확장기 혈압 $>100 \text{ mmHg}$);
- [0280] 진행성 악성종양 또는 기타 질환의 합병증으로 인한 안정 시의 호흡곤란, 또는 지지 산소 요법 요구;
- [0281] 만성 또는 고-용량 코르티코스테로이드 요법으로의 치료;
- [0282] 구토 방지를 위한 또는 식욕 자극제로서의 흡입형 스테로이드 및 단기간의 경구 스테로이드는 허용됨;
- [0283] 임상적으로 유의한 청각 이상; 공지된 디히드로피리미딘 탈수소효소 결핍;
- [0284] 뇌 전이의 이력 또는 임상 증거; 중증의 미조절 전신성 병발 질병 (예를 들어, 감염 또는 불량하게 조절된 당뇨병).
- [0285] • 임신 또는 수유
- [0286] 가임 여성은 사용된 피임 방법과 관계없이 무작위화 7일 전 이내에 혈청 임신 테스트가 음성이어야 한다.

- [0287] • 연구 치료를 시작하기 4주 전 이내, 또는 완화적 방사선요법이 골 전이 부위에 말초적으로 제공되고 환자가 임의의 급성 독성으로부터 회복된 경우 연구 치료를 시작하기 2주 전 이내의 방사선요법.
- [0288] • 완전히 회복되지 않은, 연구 치료를 시작하기 4주 전 이내의 대수술.
- [0289] • HIV, B형 간염 바이러스, 또는 C형 간염 바이러스로의 공지된 활성 감염.
- [0290] • 연구 약물 중 임의의 것에 대한 공지된 과민증.
- [0291] • 조사원에 의해 결정된 바와 같이, 추적 테스트 또는 절차를 따를 수 없음.
- [0292] 시험용 의학 제품: 용량, 경로 및 체계
- [0293] 치료 사이클은 3주 길이다.
- [0294] • 트라스투주맙이 조사원-평가 질환 진행 또는 다루기 어려운 독성이 있을 때까지 각각의 사이클의 제1일에 정맥내 (IV) 주입으로서 사이클 1에 대한 8 mg/kg의 로딩 용량 및 후속 사이클에 대한 6 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0295] • 페르투주맙이 총 6회의 사이클 동안 또는 조사원-평가 질환 진행 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것) 각각의 사이클의 제1일에 IV 주입으로서 각각의 병기에 대해 하기와 같이 투여된다:
- [0296] 병기 A: 환자가 사이클 1에 대한 840 mg의 로딩 용량 및 사이클 2-6에 대한 420 mg의 용량으로 페르투주맙을 받는다.
- [0297] 병기 B: 환자가 사이클 1-6에 대해 840 mg의 페르투주맙을 받는다.
- [0298] 비-시험용 의학 제품
- [0299] 치료 사이클은 3주 길이다.
- [0300] • 시스플라틴 80 mg/m²이 총 6회의 사이클 동안 각각의 사이클의 제1일에 IV 주입으로서 투여된다.
- [0301] • 카페시타빈 1000 mg/m²이 총 6회의 사이클 동안 각각의 사이클의 제1일의 저녁부터 제15일의 아침까지 하루에 2번 경구 투여된다. (개별적인 환자에 대한 주의깊은 위험-아득 평가 후에 조사원의 재량으로 카페시타빈이 연장될 수 있다.)
- [0302] 제형
- [0303] 페르투주맙의 제형
- [0304] 임상 목적으로 생산된 제조합 항체의 각각의 로트(lot)는 바이러스 안전성 요건 및 멸균성에 대한 미국 약전 및 유럽 약전 요건을 충족시킨다. 각각의 로트는 신원, 순도 및 효능에 대한 필수적인 상세사항을 충족시킨다.
- [0305] 페르투주맙은 20-mM L-히스티딘-아세테이트 (pH 6.0), 120-mM 수크로스, 및 0.02% 폴리소르베이트 20 내에 제형화된 30 mg/ml 페르투주맙을 함유하는 1회용 제형으로서 제공된다. 각각의 20-cc 바이알 (바이알 당 14.0 ml 용액)은 약 420 mg의 페르투주맙을 함유한다.
- [0306] 트라스투주맙의 제형
- [0307] 시험용 트라스투주맙은 대부분의 국가에서 바이알 당 150 mg의 공칭 함량으로 냉동-건조 제제로서 공급된다 (바이알 크기는 국가에 따라 다름).
- [0308] 트라스투주맙은 히스티딘, 트레할로스, 및 폴리소르베이트 20 내에 제형화된다. 일단 재구성되면, 각각의 용액은 pH 약 6.0으로 21 mg/ml의 활성 약물을 함유한다.
- [0309] 평가
- [0310] 효능

- [0311] 조사원-평가 중앙 반응이 RECIST에 의해 결정된 바와 같은 완전 또는 부분 반응 환자로서 정의되는, 각각의 치료 병기에 대한 사이클 3 및 6의 종료 시의 최상의 전체적인 반응을 요약하는데 사용될 것이다.
- [0312] 안전성
- [0313] 안전성은 유해 사례의 요약, 실험실 테스트 결과의 변화 및 활력 징후의 변화를 통해 평가될 것이다.
- [0314] 약동학/약역학
- [0315] 제43일의 페르투주맵에 대한 최소 (최저(trough)) 혈청 농도 (C_{min})가 평가될 것이다. 또한, PK 파라미터 예컨대 CL, V_{ss} , AUC, 및 반감기가 추정될 것이다. 제43일까지 수집된 데이터로부터의 PK 파라미터의 평가는 환자의 90%에서 $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ 의 항정 상태 최저값을 예측하는 추정된 용량에 대한 모델링 및 모의실험을 가능하게 할 것이다.
- [0316] 통계 분석
- [0317] 약동학 분석
- [0318] 개별적인 혈청 페르투주맵 농도 및 평균 혈청 페르투주맵 농도 데이터가 표로 작성될 것이고, 용량 수준에 의해 플롯팅될 것이다. 총 노출 (곡선하 면적 (AUC)), 최대 혈청 농도 (C_{max}), 최소 혈청 농도 (C_{min}), 항정 상태 C_{max} 및 C_{min} 까지의 시간, 총 혈청 소거율, 분포 부피, 및 제거 반감기 ($t_{1/2}$)를 추정함으로써 페르투주맵의 혈청 약동학이 요약될 것이다. 이러한 파라미터들에 대한 추정값들이 기술 통계에 의해 표로 작성되고 요약될 것이다 (평균, 표준 편차, 최소값, 최대값). 관찰된 페르투주맵 혈청 농도-시간 데이터에 따라, 집단 PK 접근법을 사용하여 PK 표적 농도를 달성할 용량을 추정할 수 있다.
- [0319] 트라스투주맵에 대한 관찰된 C_{max} 및 C_{min} 이 각각의 특정 PK 샘플링 시점에 대해 기술 통계에 의해 표로 작성되고 요약될 것이다. 모든 PK 분석에 대해, (예정된 것보다는) 샘플을 수집한 실제 시간이 사용될 것이다.
- [0320] 비-구획 방법을 사용하여 페르투주맵의 PK 파라미터 (AUC, C_{max} , $t_{1/2}$)가 계산될 것이고, 표준 방법을 통해 혈장 농도로부터 전신 소거율이 유래될 것이다
- [0321] 분석 집단
- [0322] 치료 의향 집단
- [0323] 1회 이상의 용량의 연구 약물을 받은 모든 무작위화 환자가 치료 의향 집단에 포함될 것이다 (환자들은 분석 목적으로 무작위화된 바와 같은 치료 군에 할당될 것이다).
- [0324] 안전성 집단
- [0325] 1회 이상의 용량의 연구 약물을 받은 모든 환자가 안전성-평가가능 집단에 포함될 것이다 (환자들은 치료된 바와 같은 치료 군에 할당될 것이다.)
- [0326] 샘플 크기
- [0327] 이러한 연구의 목적은 2가지 상이한 페르투주맵 용량 체계를 받은 환자에서 제43일에 페르투주맵에 대한 C_{min} 을 평가하는 것이다. 그 후, 진행성 위암 환자의 약 90%에서 $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ 의 PK 표적 항정 상태 최저 농도를 달성할 페르투주맵의 용량을 확인하기 위해 이러한 데이터가 집단 PK 모델을 사용하여 분석될 것이다. 페르투주맵이 진행성 위암에서 트라스투주맵과 유사하게 거동한다는 가정을 사용하는 분석은 병기 당 환자 15명의 샘플 크기 (이러한 연구에서 총 30명의 환자)로 원하는 표적 농도를 달성하는 용량이 허용되는 정확도 (변동 계수 $< 15\%$)로 추정될 수 있다는 것을 시사한다.
- [0328] 임상 결과
- [0329] 이러한 IIa상 위암 (GC) 연구의 임상 결과가 도 32-37에서 제시된다.
- [0330] 도 32는 취득된 샘플 및 시점을 나타낸다.
- [0331] 도 33은 420 mg (병기 A) 또는 840 mg (병기 B)의 페르투주맵으로 치료된, GC 연구의 2가지 병기에서의 환자 집단의 인구통계학을 나타낸다.

[0332] 도 34는 병기 A 및 B 각각에서의 환자의 GC 이력을 나타낸다.

[0333] 도 35는 병기 A 및 B 각각에서의 환자 배치를 나타낸다.

[0334] 도 36은 병기 A 및 B 각각에서의 전체 반응률을 나타낸다.

[0335] 안전성 데이터

[0336] 설사가 대상체의 90%에서 발생한 가장 통상적인 사례였고, 사이클 1에서 시작되면서 전형적으로 등급 1 및 2였다; 어떠한 환자도 설사로 인해 요법을 중단하지 않았다.

[0337] 등급 ≥ 3 유해 사례 (AE) ($>13\%$)는 설사, 구내염, 피로/무력증, 식욕 감소, 저나트륨혈증, 빈혈, 및 호중구감소증을 포함하였다. 호중구감소증 및 저나트륨혈증 (병기 A에서 더 높음) 및 식욕 감소 (병기 B에서 더 높음)을 제외하고는, 이러한 사례들의 발생이 표준 및 고-용량 페르투주맙 병기에서 유사하였다.

[0338] 박출 계수에서의 무증상 변화 (EF), 호중구감소성 발열, 발진, 및 약물 과민증 반응이 더 높은 용량의 페르투주맙과 연관되지 않았다.

[0339] 중증 유해 사례 (SAE)가 환자의 60%에서 발생하였고, 발생이 고-용량 페르투주맙과 연관되지 않았다.

[0340] 더 많은 환자가 병기 B에서 치료를 철회하였지만, 치료 중단에 이르는 사례들이 균일하지 않았기 때문에 이것이 더 높은 페르투주맙 용량으로 인한 것이었는지는 명확하지 않다.

[0341] 약동학 (PK) 결과

[0342] 도 37은 위암 (GC) (JOSHUA) 대 전이성 유방암 (MBC) (CLEOPATRA)에서의 페르투주맙 제42일 농도 평가의 결과를 나타낸다.

[0343] 결과 요약

[0344] - 페르투주맙 최저 농도가 MBC와 비교하여 GC에서 더 낮다.

[0345] • 사이클 농도들 (즉, 제7일, 제14일) 사이는 이러한 더 높은 농도들에서 소거율이 선형이기 때문에 예상 MBC 농도를 따른다.

[0346] • 840/420 mg 용량으로의 최저 수준은, 아마도 더 낮은 농도에서의 비-선형 소거율 (불완전한 수용체 포화)로 인해, CLEOPATRA 시험 (실시예 3)과 비교하여 약 37% 더 낮다.

[0347] - GC에서의 840/840 mg 용량은 MBC에서 840/420 mg 용량과 유사한 최저 농도를 제공한다.

[0348] - 공변량은 PK에 대한 영향이 없다.

[0349] 결론

[0350] GC에서의 페르투주맙 PK를 기초로, 840/840 mg 용량이 위암 치료에 사용될 것이다. 이러한 용량은 환자의 90%에서 $>20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 의 표적을 초과하는 최저 수준을 유지시킬 것으로 예상되고, MBC에서 관찰되는 것과 유사한 최저 수준을 제공한다.

[0351] 실시예 2

[0352] HER2-양성 진행성 위암 환자에서 트라스투주맙 및 화학요법과 조합된 페르투주맙을 평가하는 III상 연구

[0353] 이는 HER2-양성 국소 진행성 또는 전이성 위암 환자에서 트라스투주맙 및 화학요법과 조합된 페르투주맙의 효능을 평가하도록 디자인된 III상/무작위화/개방 표지/멀티센터 임상 연구이다.

[0354] 치료 병기의 환자는 트라스투주맙, 시스플라틴, 및 카페시타빈 및/또는 5-플루오로우라실을 받는다. 다른 병기에서, 위약 또는 페르투주맙이 환자에게 제공된다.

[0355] 치료 요법:

[0356] 페르투주맙:

[0357] 사이클 1-6에 대해 840 mg 용량.

[0358] 트라스투주맙

- [0359] 8 mg/kg 로딩 용량에 이어지는 6 mg/kg q3w
- [0360] 카페시타빈
- [0361] 1000 mg/m² 하루에 2번 d1-14 q3w × 6
- [0362] 5-플루오로우라실
- [0363] 800 mg/m²/일 연속적 iv 주입 d1-5 q3w × 6
- [0364] 시스플라틴
- [0365] 800 mg/m² q3w × 6
- [0366] 1차 종점:
- [0367] 전체 생존 (OS)
- [0368] 2차 종점:
- [0369] 무진행 생존 (PFS), 질환 진행까지의 시간 (TTP), 객관적 반응률 (ORR), 임상 이득율, 반응 기간, 삶의 질, 안전성, 통증 강도, 진통제 소비, 체중 변화, 약동학.
- [0370] 남성 환자 선별 기준
- [0371] 포함 기준:
- [0372] • 위 또는 GEJ의 선암종
- [0373] • 수술불능성 국소 진행성 및/또는 전이성 질환
- [0374] • 측정가능한 (RECIST), 또는 측정불가능하고 평가가능한 질환
- [0375] • HER2-양성 종양: IHC 2+ 또는 3+ 및/또는 ISH+
- [0376] • 충분한 장기 기능 및 ECOG 기능 상태 ≤2
- [0377] • 서면 사전 동의
- [0378] 배제 기준
- [0379] • 6개월 이내의 사전 아주반트 화학요법
- [0380] • 진행성 질환에 대한 화학요법
- [0381] • 울혈성 심부전 또는 기준선 LVEF <50%
- [0382] • 크레아티닌 소거율 <60 mL/분
- [0383] 페르투주맙, 트라스투주맙 및 화학요법(들), 예를 들어 시스플라틴 및 카페시타빈의 투여를 포함하는 본원에 기술된 치료 방법이 1차 종점 (OS)을 충족시킬 것으로 예상된다. 특히, 트라스투주맙 및 화학요법만으로도 치료와 비교하여, 예를 들어, 생존 (전체 생존 (OS) 및/또는 무진행 생존 (PFS) 포함) 및/또는 질환 진행까지의 시간 (TTP) 및/또는 객관적 반응률 (ORR)을 연장시키는 것에 의해, 본원에서의 치료 방법이 치료된 위암 환자에서 치료적으로 효과적일 것으로 예상된다.
- [0384] 실시예 3
- [0385] 사전에 치료되지 않은 HER2-양성 전이성 유방암 환자에서의 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 대 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 III상/무작위화/이중 맹검/위약-제어 등록 시험의 결과 (CLEOPATRA)
- [0386] HER2-양성 전이성 유방암에서 페르투주맙을 평가하기 위한 프로토콜이 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190> 및 미국 2009/0137387, 뿐만 아니라 W02009/154651에서 확인

된다.

[0387] 이러한 실시예는 전이성 질환에 대한 화학요법 또는 생물학적 요법을 받지 않은 HER2-양성 MBC 환자에서 무작위화/이중 맹검/위약-제어 III상 시험에서 획득된 임상 데이터에 관한 것이다. 환자들이 1:1로 무작위화되어 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 또는 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀을 받았다. 1차 종점은 중앙 평가를 기초로 하는 무진행 생존 (PFS)이었다. PFS는 무작위화부터 고형 중앙에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.0 (문헌 [Therasse et al. J Natl Cancer Inst 92:205-16 (2000)])에 따른 최초로 문서화된 방사선 진행성 질환 (PD) 또는 임의 원인의 사망 (환자의 최종 중앙 평가로부터 18주 이내인 경우)까지의 시간으로서 정의되었다. 2차 종점은 전체 생존 (OS), 조사원 평가에 의한 PFS, 객관적 반응률 (ORR), 및 안전성을 포함하였다.

[0388] **환자:** 적격 환자는 중앙에서 HER2-양성 (면역조직화학 (IHC) 3+ 및/또는 형광 계내 혼성화 (FISH) 증폭 비 ≥ 2.0 으로서 정의됨) (문헌 [Carlson et al. J Natl Compr Canc Netw 4 Suppl 3:S1-22 (2006)])의 국소 재발성, 절제불능성, 또는 전이성 유방암, 또는 신생 IV기 질환으로서 확증되었다. 환자는 나이가 ≥ 18 세였고, 기준선에서 좌심실 박출 계수 (LVEF)가 $\geq 50\%$ 이었으며 (심장초음파상 또는 다중 게이트 획득에 의해 결정됨), 동부 중앙학 협회 기능 상태 (ECOG PS)가 0 또는 1이었다. 환자는 무작위화 전에 MBC에 대한 1회의 호르몬 치료, 또는 트라스투주맙 및/또는 타사산을 포함하는 네오아주반트 또는 아주반트 전신성 유방암 요법을 받았을 수 있고, 단 이들은 네오아주반트 또는 아주반트 요법의 완료와 전이성 질환의 진단 사이에 ≥ 12 개월의 무질환 기간을 경험하였다. 배제 기준은 MBC에 대한 요법 (상기 기술된 것 이외의 것); 중추 신경계 전이; 누적 용량의 독소루비신 $>360 \text{ mg/m}^2$ 또는 이의 등가물에 대한 노출 이력; 선행 트라스투주맙 요법 동안 또는 이후의 $<50\%$ 로의 LVEF 하락 이력; 현재의 미조정 고혈압; 심장 기능 손상 이력; 골수, 신장 또는 간 기능 손상; 현재의 공지된 HIV, HBV, 또는 HCV 감염; 임신; 수유; 및 비-호르몬 피임 사용 거부를 포함한다.

[0389] **절차:** 환자들은 8 mg/kg 의 로딩 용량의 트라스투주맙을 받은 후, 조사원-평가 방사선 또는 임상 PD 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 3주마다 6 mg/kg 의 유지 용량을 받았다. 도세탁셀은 3주마다 75 mg/m^2 의 용량으로 시작하여 허용된다면 100 mg/m^2 까지 상승되었다. 프로토콜에 따라, 조사원은 허용성을 관리하기 위해 이러한 용량을 55 mg/m^2 또는 75 mg/m^2 (환자의 용량이 상승된 경우)으로 25% 만큼 감소시킬 수 있었다. 환자가 6회 이상의 사이클의 도세탁셀을 받는 것이 권장되었다. 페르투주맙 또는 위약은 840 mg 의 고정된 로딩 용량으로 제공된 후, 조사원-평가 방사선 또는 임상 PD 또는 관리불가능한 독성이 있을 때까지 3주마다 420 mg 으로 제공되었다. 누적 독성으로 인해 화학요법이 중단된 경우, PD, 허용불가능한 독성, 또는 동의 철회가 있을 때까지 항체 요법이 계속되었다. 모든 약물은 정맥 내로 투여되었다.

[0390] **평가:** IRF-평가 PD까지 각각의 센터 및 IRF에 의해 9주마다 표준 RECIST-허용 방법에 의해 PFS를 평가하였다. LVEF 평가를 기준선에서, 치료 기간 동안 9주 마다, 치료 중단 시, 치료 중단 후 1년 동안 6개월 마다, 그 후 추적 기간 동안 3년까지 매년 수행하였다. 실험실 파라미터 및 ECOG 상태를 사이클마다 평가하였다. 유해 사례 (AE)를 계속 모니터링하였고, NCI-CTCAE 버전 3.0에 따라 등급을 매겼다. 치료 중단 시점에 진행 중인 모든 심장 사례 및 중증 유해 사례 (SAE)를 해소 또는 안정화될 때까지 최종 용량 후 1년까지 추적하였다. 심장 사례 및 치료-관련 SAE는 후치료를 개시시켰다.

[0391] **결과**

[0392] **연구 집단:** 총 808명의 환자가 등록되었고, 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 ($n = 406$) 또는 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 ($n = 402$)을 받도록 무작위화되었다 (도 7). 기준선 특징은 치료 병기들 간에 유사하였다 (표 1).

표 1

치료 의향 집단의 기준선 특징

	위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 (n = 406)	페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 (n = 402)
성별, n (%)		
여성	404 (99.5)	402 (100.0)
나이 (연령)		
중앙값	54.0	54.0
범위	27-89	22-82
인종, n (%)		
아시아인	133 (32.8)	128 (31.8)
흑인종	20 (4.9)	10 (2.5)
백인종	235 (57.9)	245 (60.9)
기타 *	18 (4.4)	19 (4.7)
지역, n (%)		
아시아	128 (31.5)	125 (31.1)
유럽	152 (37.4)	154 (38.3)
북아메리카	68 (16.7)	67 (16.7)
남아메리카	58 (14.3)	56 (13.9)
ECOG 상태, n (%)		
0	248 (61.1)	274 (68.2)
1	157 (38.7)	125 (31.1)
≥2	1 (0.2)	3 (0.7)
선행 치료 상태, n (%)		
신생 MBC [†]	214 (52.7)	218 (54.2)
선행 아주반트 또는 네오아주반트 요법	192 (47.3)	184 (45.8)
선행 트라스투주맙 치료, n (%)	41 (10.1)	47 (11.7)
선행 안트라시클린 치료, n (%)	164 (40.4)	150 (37.3)
선행 탁산 치료, n (%)	94 (23.2)	91 (22.6)
선행 호르몬 치료 [‡] , n (%)	107 (26.4)	114 (28.4)
스크리닝 시의 질환 유형, n (%)		
비-내장	90 (22.2)	88 (21.9)
내장	316 (77.8)	314 (78.1)
호르몬 수용체 상태, n (%)		
ER 및/또는 PgR 양성	199 (49.0)	189 (47.0)
ER 및 PgR 음성	196 (48.3)	212 (52.7)
미지	11 (2.7)	1 (0.2)
HER2 상태 IHC, n (%)	405 (100)	401 (100)
0 및 1+	2 (0.5)	4 (1.0)
2+	32 (7.9)	47 (11.7)
3+	371 (91.6)	350 (87.3)
HER2 상태 FISH, n (%)	387 (100)	385 (100)
양성	383 (99.0)	384 (99.7)
음성	4 (1.0)	1 (0.3)

*미국 인디언 및 알래스카 원주민 포함

[†]선행 화학요법 또는 생물학적 요법 없음

[‡]네오아주반트/아주반트 또는 전이성 환경

[0393]

[0394]

무진행 생존: 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀과 비교하여, 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 치료가 PFS-IRF를 유의하게 개선시켰으며, 여기서 선행 치료 상태 및 지역에 의해 계층화되었다 (HR = 0.62; 95% CI 0.51 내지 0.75; p <0.0001) (도 8). 중앙값 PFS-IVRF가 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 12.4개월에서 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 18.5개월로 6.1개월만큼 연장되었다. 모든 미리 정해진 하위 군에 걸쳐 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 치료의 PFS 이득이 관찰되었다 (도 9).

[0395]

조사원에 의한 PFS 평가는 PFS-IRF와 밀접하게 매칭되었다. 조사원에 의해 평가된 중앙값 PFS는 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 12.4개월 및 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 18.5개월이었다 (HR = 0.65; 95% CI 0.54 내지 0.78; p <0.0001).

[0396]

주요 2차 효능 중점: 최종 OS 분석이 계획된 사례의 43% (n = 165)가 발생했을 때 OS의 중간 분석이 일어났다. 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기 (n = 69; 17.2%)에서보다 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기 (n = 96; 23.6%)에서 더 많은 사망이 발생하였다 (도 10). OS에 대한 HR (0.64; 95% CI 0.47 내지 0.88; p = 0.0053)은 이러한 중간 생존 분석에 대한 랜-디메츠(Lan-DeMets) α-소비 함수의 오브라이언-플레밍(O'Brien-Fleming) 중단 경계를 충족시키지 않았고 (HR ≤0.603, p ≤0.0012), 따라서, 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, 데이터는 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀에 유리한 생존 이득을 시사하는 강한 경향을 나타냈다. 데이터 컷-오프(cut-off) 시에, 양쪽 치료 병기의 환자들을 19.3개월의 중앙값에 대해 OS에 대해 추적하였다

(카플란-마이어 추정치). ORR은 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기 및 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 각각 69.3% 및 80.2%였다. 치료 병기 사이의 반응률 차이는 10.8%였다 (95% CI 4.2 내지 17.5; $p = 0.0011$) (표 2).

표 2

전체 반응률	위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀	페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀
기준선에서 IRF-평가 측정가능 질환에 걸려 있는 환자, n (%)	336 (100)	343 (100)
객관적 반응률	233 (69.3)	275 (80.2)
완전 반응률	14 (4.2)	19 (5.5)
부분 반응률	219 (65.2)	256 (74.6)
안정한 질환	70 (20.8)	50 (14.6)
진행성 질환	28 (8.3)	13 (3.8)
평가 불가능	2 (0.6)	2 (0.6)
반응 평가 없음	3 (0.9)	3 (0.9)

IRF, 독립적 검토 시설

[0397]

[0398]

치료 노출: 환자 당 투여된 사이클의 중앙값 횟수는 15 및 18이었으며, 여기서 치료에 대한 시간 중앙값은 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 및 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀에 대해 각각 11.8 및 18.1개월인 것으로 추정되었다. 위약, 페르투주맙, 또는 트라스투주맙에 대해 용량 감소가 허용되지 않았다. 환자는 각각의 병기에서 중앙값 8회의 도세탁셀 사이클을 받았다. 안전성 집단을 기초로, 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기의 61명 (15.4%)의 환자가 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기의 48명 (11.8%)의 환자와 비교하여 임의의 사이클에 100 mg/m²로 상승된 도세탁셀 용량을 받았다. 중앙값 도세탁셀 용량 강도는 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 24.8 mg/m²/주, 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 24.6 mg/m²/주였다. 모든 연구 치료의 영구적인 중단에 대한 이유가 도 7에서 제시된다.

[0399]

허용성 및 심장 안전성: 치료 기간 동안의 AE 프로파일은 일반적으로 치료 병기들 사이에서 균형이 맞았다 (표 3). 하기의 AE (모든 등급)의 발생률이 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로 >5% 더 높았다: 설사, 발진, 점막 염증, 열성 호중구감소증, 및 피부 건조.

표 3

어느 한쪽 병기에서 발생률이 $\geq 25\%$ 이거나 양쪽 병기 사이에서 차이가 $\geq 5\%$ 인 유해 사례 (모든 등급)
및 안전성 집단에서 발생률이 $\geq 2\%$ 인 등급 ≥ 3 유해 사례

	위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 (n = 397)	페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 (n = 407)
가장 통상적인 AE (모든 등급), n (%)		
설사	184 (46.3)	272 (66.8)
탈모증	240 (60.5)	248 (60.9)
호중구감소증	197 (49.6)	215 (52.8)
오심	165 (41.6)	172 (42.3)
피로	146 (36.8)	153 (37.6)
발진	96 (24.2)	137 (33.7)
식욕 감소	105 (26.4)	119 (29.2)
점막 염증	79 (19.9)	113 (27.8)
무력증	120 (30.2)	106 (26.0)
말초 부종	119 (30.0)	94 (23.1)
변비	99 (24.9)	61 (15.0)
열성 호중구감소증	30 (7.6)	56 (13.8)
피부 건조	17 (4.3)	43 (10.6)
발생률이 $\geq 2\%$ 인 등급 ≥ 3 AE, n (%)		
호중구감소증	182 (45.8)	199 (48.9)
열성 호중구감소증	30 (7.6)	56 (13.8)
백혈구감소증	58 (14.6)	50 (12.3)
설사	20 (5.0)	32 (7.9)
말초 신경병증	7 (1.8)	11 (2.7)
빈혈	14 (3.5)	10 (2.5)
무력증	6 (1.5)	10 (2.5)
피로	13 (3.3)	9 (2.2)
과립구감소증	9 (2.3)	6 (1.5)
좌심실 수축 기능장애	11 (2.8)	5 (1.2)
호흡곤란	8 (2.0)	4 (1.0)

AE, 유해 사례

[0400]

[0401]

하기의 등급 ≥ 3 AE의 발생률이 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로 $>2\%$ 더 높았다: 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 및 설사 (표 3). 아시아로부터의 환자에서의 등급 ≥ 3 열성 호중구감소증의 발생률 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 12% 였고, 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 26% 였다; 모든 다른 지리학적 지역에서, 발생률은 양쪽 병기에서 $\leq 10\%$ 였다.

[0402]

LVSD (모든 등급)가 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기에서 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기와 비교하여 더욱 빈번하게 보고되었다 (각각 8.3% 및 4.4%). 등급 ≥ 3 LVSD가 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀을 받은 환자의 2.8% 및 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀을 받은 환자의 1.2% 에서 보고되었다. 기준선 후의 LVEF 평가가 있는 환자 중에서, 치료 동안의 임의의 단계에서 기준선에서 $<50\%$ 로의 $\geq 10\%$ 포인트의 LVEF 감소가 위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기 및 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 병기의 환자의 6.6% 및 3.8% 에서 각각 보고되었다.

[0403]

안전성 집단에서, 양쪽 치료 병기에서의 사망의 대다수는 PD에 기인하였다 (위약 병기에서 81명 (20.4%), 페르투주맙 병기에서 57명 (14.0%)). PD 이외의 원인으로 인한 사망은 일반적으로 균형을 이루었고, 유사한 숫자의 환자가 AE로 인해 사망하였으며 (위약 병기에서 10명 (2.5%), 페르투주맙 병기에서 8명 (2.0%)), 이때 감염이 AE로 인한 사망의 가장 통상적인 원인이었다.

[0404]

토의

[0405]

이러한 데이터는 항-HER2 모노클로날 항체인 페르투주맙 및 트라스투주맙과 도세탁셀의 조합이 1선 환경에서 HER2-양성 MBC 환자에서 PFS를 연장시킨다는 것을 나타낸다. 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀로의 치료는 PFS 위험에서의 통계적으로 유의한 감소 (HR = 0.62) 및 6.1개월의 중앙값 PFS 감소를 초래함으로써 예상치를 뛰어넘었다.

[0406]

이러한 조합물이 잘 허용되었고, 페르투주맙이 증상성 또는 무증상성 심장 기능장애의 비율을 증가시키지 않았다. 본원에서의 데이터 이전에, 2가지 HER2 항체로의 치료가 심장 독성을 악화시킬 것으로 예상되었다. 그러나, 이러한 데이터는 심장 독성을 평가하기 위한 본원에서의 테스트를 기초로 사실은 그렇지 않다는 것을 나타낸다: 울혈성 심부전 (CHF)이 포함되는 증후성 좌심실 수축 기능장애 (LVSD)의 발생, 좌심실 박출 계수 (LVEF)

의 감소.

[0407] 피부 발진, 점막 염증, 및 피부 건조가 포함되는 페르투주맙-관련 AE는 대부분 경도였다. 페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 치료로 등급 ≥ 3 설사 및 열성 호중구감소증의 비율이 증가하였다. CLEOPATRA에서의 대조군 병기는 HER2-양성 MBC에서의 트라스투주맙 및 도세탁셀의 조합물이 중앙값 PFS가 11.7개월이었다는 것을 나타낸 기존의 무작위화 연구 (문헌 [Marty et al. J Clin Oncol 23:4265-74 (2005)])와 PFS가 유사하였다.

[0408] 어떠한 한 이론에도 제한되지 않으면서, 이러한 데이터는 HER2-양성 종양을 상보적인 작용 메카니즘의 2가지 항-HER2 모노클로날 항체로 표적화하는 것이 HER2의 더욱 포괄적인 차단을 초래한다는 것을 가리키고, HER2 신호 전달을 최적으로 침묵시키기 위해 HER2 이량체의 리간드-의존적 형성을 방지하는 것의 임상적인 중요성을 강조한다. 이러한 연구는 트라스투주맙 및 페르투주맙으로의 조합된 HER2 차단이 1선 환경에서 진행성 HER2-양성 질환 환자의 결과를 개선시킨다는 것을 나타냈다. 이러한 데이터는 이들이 HER2-양성 암 환자의 요법을 위한 HER2 이량체화 억제제의 최초로 승인된 용도를 지지한다는 점에서 유의하다.

[0409] 실시예 4

[0410] 페르투주맙을 포함하는 제조품

[0411] 페르투주맙이 내부에 있는 바이알 (예를 들어, 단일-용량 바이알) 및 이의 안전성 및/또는 효능에 관한 정보를 제공하는 포장 삽입물을 포함하는 제조품, 뿐만 아니라 바이알 (예를 들어, 단일-용량 바이알) 내의 페르투주맙 및 본원에서 하기와 같은 페르투주맙에 관한 처방 정보가 포장 삽입물 상에 있는 포장 삽입물을 함께 포장하는 것을 포함하는, 제조품을 제조하는 방법의 개발에 실시예 3의 III상 임상 데이터가 사용되었다.

[0412] 페르투주맙은 멸균성의 투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 담황색인 IV 주입용 액체이다. 각각의 1회용 바이알은 20 mM L-히스티딘 아세테이트 (pH 6.0), 120 mM 수크로스 및 0.02% 폴리소르베이트 20 내의 30 mg/mL 농도로 페르투주맙 420 mg을 함유한다.

[0413] 페르투주맙은 방부제가 없는 액체 농축물을 함유하는 단일-용량 바이알 내에 주입용으로 준비된 30 mg/mL의 농도로 공급된다. 페르투주맙 약물 제품의 각각의 바이알은 총 420 mg의 페르투주맙을 함유한다. 사용 시점까지 바이알을 냉장고에서 2°C 내지 8°C (36°F 내지 46°F)로 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해, 바이알을 외부 포장에 넣어 둔다.

[0414] 상세 처방 정보

경고: 배-태아 독성

페르투주맙에 대한 노출은 배-태아 사망 및 출생 결함을 초래할 수 있다. 동물에서의 연구는 양수파소, 신장 발달 지연 및 사망을 초래하였다. 환자에게 이러한 위험 및 효과적인 피임의 필요를 통지한다. (5.1, 8.1, 8.6)

[0415]

[0416] 1 적응증 및 용법

[0417] 페르투주맙이 전이성 질환에 대한 선행 항-HER2 요법 또는 화학요법을 받지 않은 HER2-양성 전이성 유방암 환자의 치료를 위해 트라스투주맙 및 도세탁셀과 조합하여 사용하는 것에 대해 지시된다.

[0418] 2 투여량 및 투여

[0419] 2.1 권장 용량 및 일정

[0420] 페르투주맙의 초기 용량은 60분 정맥내 주입으로서 투여되는 840 mg이고, 이후 3주마다 30 내지 60분에 걸친 정맥내 주입으로서 투여되는 420 mg의 용량이 이어진다. 페르투주맙과 함께 투여되는 경우, 트라스투주맙의 권장 초기 용량은 90분 정맥내 주입으로서 투여되는 8 mg/kg이고, 이후 3주마다 30 내지 90분에 걸친 정맥내 주입으로서 투여되는 6 mg/kg의 용량이 이어진다. 페르투주맙과 함께 투여되는 경우, 도세탁셀의 권장 초기 용량은 정맥내 주입으로서 투여되는 75 mg/m²이다. 초기 용량이 잘 허용되면 이러한 용량이 3주마다 투여되는 100 mg/m²로 상승될 수 있다.

[0421] 2.2 용량 변형

[0422] 지연되거나 놓친 용량에 대해, 2회의 순차적인 주입 사이의 시간이 6주 미만이면, 420 mg 용량의 페르투주맙이

투여되어야 한다. 다음 일정의 용량까지 기다리지 않는다. 2회의 순차적인 주입 사이의 시간이 6주 이상이면, 840 mg 페르투주맙의 초기 용량이 60분 정맥내 주입으로서 재투여되어야 하고, 이후 3주마다 30 내지 60분에 걸친 정맥내 주입으로서 투여되는 420 mg의 용량이 이어진다. 환자에서 주입-관련 반응이 발달되면 페르투주맙의 주입 속도가 느려지거나 또는 중단될 수 있다. 환자가 중증 과민증 반응을 겪으면 주입이 즉각적으로 중지되어야 한다 [경고 및 주의 (5.2) 참조].

좌심실 박출 계수 (LVEF):

- 40% 미만으로의 LVEF 하락, 또는
 - 치료전 값 아래로 절대적으로 10% 이상 감소되면서, 40% 내지 45%의 LVEF [경고 및 주의 (5.2) 참조]
- 이면, 3주 이상 동안 페르투주맙 및 트라스투주맙 투여를 보류한다.
- LVEF가 45% 초과로 또는 치료전 값 아래로 절대적으로 10% 미만으로 감소되면서 40% 내지 45%로 회복되면 페르투주맙이 재개될 수 있다.
- 약 3주 이내의 반복 평가 후에 LVEF가 개선되지 않았거나 또는 더 감소하였으면, 개별적인 환자에 대한 이득이 위험보다 큰 것으로 생각되지 않는 한 페르투주맙 및 트라스투주맙의 중지가 강하게 고려되어야 한다 [경고 및 주의 (5.2) 참조]. 트라스투주맙 치료가 보류 또는 중지되면 페르투주맙이 보류 또는 중지되어야 한다. 도세탁셀이 중지된 경우, 페르투주맙 및 트라스투주맙으로의 치료는 계속될 수 있다. 페르투주맙에 대해 용량 감소가 권장되지 않는다. 도세탁셀 용량 변형에 대해, 도세탁셀 처방 정보를 참조한다.

2.3 투여용 제제

정맥내 주입으로서만 투여한다. 정맥내 주사(push) 또는 볼루스(bolus)로서 투여하지 않는다. 페르투주맙을 다른 약물과 혼합하지 않는다.

제제: 하기와 같이, 무균 기술을 사용하여, 주입용 용액을 제조한다:

- 비경구 약물 제품을 투여 전에 미립자 및 변색에 대해 시각적으로 검사하여야 한다.
- 바이알(들)로부터 적합한 부피의 페르투주맙 용액을 인취한다.
- 250 mL 0.9% 염화나트륨 PVC 또는 비-PVC 폴리올레핀 주입 백 내로 희석한다.
- 희석된 용액을 부드러운 역전에 의해 혼합한다. 진탕시키지 않는다.
- 제조하자마자 즉각적으로 투여한다.
- 희석된 주입 용액이 즉각적으로 사용되지 않으면, 이를 24시간까지 2°C 내지 8°C에서 보관할 수 있다.
- 0.9% 염화나트륨 주사로만 희석한다. 텍스트로스 (5%) 용액을 사용하지 않는다.

3 투여 형태 및 농도

1회용 바이알 내의 페르투주맙 420 mg/14 mL (30 mg/mL)

4 급기

없음

5 경고 및 주의

5.1 배-태아 독성

페르투주맙은 임신 여성에게 투여되는 경우 태아에 해를 입힐 수 있다. 페르투주맙으로의 임신한 시노몰구스 원숭이 치료는 양수과소, 태아 신장 발달 지연 및 배-태아 사망을 초래하였다. 페르투주맙이 임신 동안 투여되면, 또는 환자가 이러한 약물을 받는 동안 임신하게 되면, 태아에 대한 잠재적인 위험을 환자에게 통지하여야 한다 [특정 집단에서의 사용 (8.1) 참조]. 페르투주맙을 개시하기 전에 임신 상태를 확인한다. 배-태아 사망 및 출생 결함의 위험, 및 치료 동안 및 후의 피임의 필요를 환자에게 권고한다. 환자가 임신했을 것으로 추측

되면 즉각적으로 건강관리 제공자와 연락하도록 환자에게 권고한다. 페르투주맵이 임신 동안 투여되면 또는 환자가 페르투주맵을 받는 동안 임신하게 되면, 1-888-835-2555의 제넨테크 애드버스 이벤트 라인(Genentech Adverse Event Line)에 즉각적으로 노출을 보고한다. 임신 동안 노출될 수 있는 여성에게 1-800-690-6720에 연락함으로써 마더 프로그넌시 레지스트리(Mother Pregnancy Registry)에 등록할 것을 장려한다 [환자 상담 정보 (17) 참조]. 페르투주맵 요법 동안 임신하게 된 환자를 양수과소에 대해 모니터링한다. 양수과소가 발생하면, 임신 나이에 적합하고 지역사회 관리 기준에 일치하는 태아 테스트를 수행한다. 페르투주맵 노출로 인한 양수과소의 관리에서의 정맥내 수화의 효능은 공지되어 있지 않다.

[0446] 5.2 좌심실 기능장애

[0447] 페르투주맵을 포함하여, HER2 활성을 차단하는 약물로 LVEF의 감소가 보고되었다. 무작위화 시험에서, 트라스투주맵 및 도세탁셀과 조합된 페르투주맵은 트라스투주맵 및 도세탁셀과 조합된 위약과 비교하여 증후성 좌심실 수축 기능장애 (LVSD)의 발생 증가 또는 LVEF 감소와 연관되지 않았다 [임상 연구 (14.1) 참조]. 좌심실 기능장애가 페르투주맵-치료 군의 환자의 4.4%, 및 위약-치료 군의 환자의 8.3%에서 발생하였다. 증후성 좌심실 수축 기능장애 (울혈성 심부전)가 페르투주맵-치료 군의 환자의 1.0%, 및 위약-치료 군의 환자의 1.8%에서 발생하였다 [유해 반응 (6.1) 참조]. 흉부 영역에 대한 선행 방사선요법 또는 선행 안트라시클린을 받은 환자는 LVEF 감소의 위험이 더 높을 수 있다. 치료전 LVEF 값이 $\leq 50\%$ 이거나, 선행 CHF 이력이 있거나, 선행 트라스투주맵 요법 동안 $<50\%$ 로 LVEF가 감소하였거나, 또는 좌심실 기능을 손상시킬 수 있는 병태 예견대 미조절 고혈압, 최근의 심근 경색증, 치료를 필요로 하는 중증 심장 부정맥 또는 $>360 \text{ mg/m}^2$ 의 독소루비신 또는 이의 등 가물에 대한 안트라시클린 이전의 누적 노출이 있는 환자에서는 페르투주맵이 연구되지 않았다. 페르투주맵의 시작 전에, 그리고 치료 동안 규칙적인 간격으로 (예를 들어, 3개월 마다) LVEF를 평가하여, LVEF가 기관의 정상 한계 내에 있음을 확실히 한다. LVEF가 $<40\%$ 이거나, 또는 치료전 값 아래로 절대적으로 10% 이상 감소되면서 40% 내지 45%이면, 페르투주맵 및 트라스투주맵을 보류하고, 약 3주 이내에 LVEF 평가를 반복한다. LVEF가 개선되지 않았거나 또는 더 감소하였으면, 개별적인 환자에 대한 이득이 위험보다 크지 않는 한 페르투주맵 및 트라스투주맵을 중지한다 [투여량 및 투여 (2.2) 참조].

[0448] 5.3 주입-관련 반응, 과민증 반응/아나필락시스

[0449] 페르투주맵이 주입 및 과민증 반응과 연관되었다 [유해 반응 (6.1) 참조]. 주입 반응은 주입 동안 또는 주입과 동일한 날에 발생하는 과민증, 아나필락시스 반응, 급성 주입 반응 또는 시토카인 방출 증후군으로서 기술된 임의의 사례로서 무작위화 시험에서 정의되었다. 초기 용량의 페르투주맵이 트라스투주맵 및 도세탁셀 전달에 제공되어, 페르투주맵-연관 반응의 시험을 허용하였다. 첫날에, 페르투주맵만 투여되었을 때, 주입 반응의 전체적인 빈도는 페르투주맵-치료 군에서 13.0%, 위약-치료 군에서 9.8%였다. 1% 미만이 등급 3 또는 4였다. 가장 통상적인 주입 반응 ($\geq 1.0\%$)은 발열, 오한, 피로, 두통, 무력증, 과민증, 및 구토였다. 모든 약물이 동일한 날에 투여된 제2 사이클 동안, 페르투주맵-치료 군에서의 가장 통상적인 주입 반응 ($\geq 1.0\%$)은 피로, 미각장애, 과민증, 근육통, 및 구토였다. 무작위화 시험에서, 과민증/아나필락시스 반응의 전체적인 빈도는 페르투주맵-치료 군에서 10.8%, 위약-치료 군에서 9.1%였다. 등급 3-4 과민증/아나필락시스 반응의 발생율은 국립 암 협회의 유해 사례에 대한 통상적인 용어학 기준(National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI - CTCAE) (버전 3)에 따라 페르투주맵-치료 군에서 2%, 위약-치료 군에서 2.5%였다. 전체적으로, 페르투주맵-치료 군에서의 4명의 환자 및 위약-치료 군에서의 2명의 환자가 아나필락시스를 겪었다. 1차 주입 후 60분 동안, 그리고 후속 페르투주맵 주입 후 30분 동안 환자를 면밀하게 관찰한다. 유의한 주입-연관 반응이 발생하면, 주입을 느리게 하거나 중단하고, 적합한 의학 요법을 투여한다. 징후 및 증상이 완전히 해소될 때까지 환자를 주의 깊게 모니터링한다. 심각한 주입 반응이 있는 환자에서는 영구적인 중지를 고려한다 [투여량 및 투여 (2.2) 참조].

[0450] 5.4 HER2 테스트

[0451] HER2 단백질 과발현의 검출이 페르투주맵 요법에 적합한 환자의 선별에 필요한데, 이들이 유일하게 연구되고 이득이 나타난 환자이기 때문이다 [적응증 및 용법 (1) 및 임상 연구 (14) 참조]. 무작위화 시험에서, 유방암 환자는 다코의 허셉테스트[®]에 의한 3+ IHC 또는 다코의 HER2 FISH PHARMDX[™] 테스트 키트에 의한 FISH 증폭 ≥ 2.0 로서 정의되는 HER2 과발현의 증거가 있는 것이 요구된다. 제한된 데이터만이 유방암이 FISH에 의해 양성인 환자에 대해 입수가능하였지만, IHC에 의해 단백질 과발현을 나타내지 않았다. 이용되는 특수 기술이 능숙함이 입증된 실험실에서 HER2 상태의 평가가 수행되어야 한다. 준-최적의 고정 조직의 사용, 특정 시약을 이용하지 못함, 구체적인 검정법 지시로부터 벗어남, 및 검정법 확인을 위한 적합한 대조군을 포함하지 못함이 포함

되는, 적합하지 않은 검정법 성능은 신뢰할 수 없는 결과에 이를 수 있다.

[0452] **6 유해 반응**

[0453] 하기의 유해 반응들은 기타 표지 섹션에서 더욱 상세하게 논의된다:

[0454] • 배-태아 독성 [경고 및 주의 (5.1) 참조]

[0455] • 좌심실 기능장애 [경고 및 주의 (5.2) 참조]

[0456] • 주입-연관 반응, 과민증 반응/아나필락시스 [경고 및 주의 (5.3) 참조]

[0457] **6.1 임상 시험 경험**

[0458] 광범위하게 다양한 조건 하에 임상 시험이 수행되기 때문에, 한 약물의 임상 시험에서 관찰된 유해 반응물이 또 다른 약물의 임상 시험에서의 반응물과 직접적으로 비교될 수 없고, 임상 실무에서 관찰된 반응물을 반영하지 않을 수 있다. 임상 시험에서, 페르투주맙이 다양한 악성종양의 1400명을 초과하는 환자에서 평가되었고, 페르투주맙으로의 치료는 주로 다른 항-신생물 작용제와 조합되었다.

[0459] 표 4에 기술된 유해 반응이 무작위화 시험에서 치료된 804명의 HER2-양성 전이성 유방암 환자에서 확인되었다. 트라스투주맙 및 도세탁셀과 조합된 페르투주맙 또는 트라스투주맙 및 도세탁셀과 조합된 위약을 받도록 환자들을 무작위화하였다. 연구 치료 기간의 중앙값은 페르투주맙-치료 군의 환자에 대해 18.1개월, 위약-치료 군의 환자에 대해 11.8개월이었다. 페르투주맙 또는 트라스투주맙에 대해 용량 조정이 허가되지 않았다. 모든 연구 요법의 영구적인 중지를 초래한 유해 사례의 비율은 페르투주맙-치료 군의 환자에 대해 6.1%, 위약-치료 군의 환자에 대해 5.3%였다. 페르투주맙-치료 군의 환자의 23.6% 및 위약-치료 군의 환자의 23.2%에서 유해 사례가 도세탁셀 단독의 중지에 이르렀다. 표 4는 페르투주맙-치료 군의 환자의 10% 이상에서 발생한 유해 반응을 보고한다. 트라스투주맙 및 도세탁셀과 조합된 페르투주맙에서 나타난 가장 통상적인 유해 반응 (>30%)은 설사, 탈모증, 호중구감소증, 오심, 피로, 발진, 및 말초 신경병증이었다.

[0460] 가장 통상적인 NCI - CTCAE (버전 3) 등급 3-4 유해 반응 (>2%)은 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 설사, 말초 신경병증, 빈혈, 무력증, 및 피로였다. 다른 인종 및 다른 지리적 지역의 환자와 비교하여 아시아인 환자에 대해 열성 호중구감소증의 발생 증가가 양쪽 치료 병기에서 관찰되었다. 아시아인 환자에서, 열성 호중구감소증의 발생률이 위약-치료 군 (12%)과 비교하여 페르투주맙-치료 군 (26%)에서 더 높았다.

표 4

무작위화 시험에서 페르투주맙 치료 병기에서 환자의 $\geq 10\%$ 에서 발생한
유해 반응의 요약

신체 계통/유해 반응	페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 n=407		위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 n=397	
	빈도율 %		빈도율 %	
	모든 등급 %	등급 3-4 %	모든 등급 %	등급 3-4 %
일반적인 장애 및 투여 부위 상태				
피로	37.6	2.2	36.8	3.3
무력증	26.0	2.5	30.2	1.5
말초 부종	23.1	0.5	30.0	0.8
점막 염증	27.8	1.5	19.9	1.0
발열	18.7	1.2	17.9	0.5
피부 및 피하 조직 장애				
탈모증	60.9	0.0	60.5	0.3
발진	33.7	0.7	24.2	0.8
손발톱 장애	22.9	1.2	22.9	0.3
소양증	14.0	0.0	10.1	0.0
피부 건조	10.6	0.0	4.3	0.0
위장 장애				
설사	66.8	7.9	46.3	5.0
오심	42.3	1.2	41.6	0.5
구토	24.1	1.5	23.9	1.5
변비	15.0	0.0	24.9	1.0
구내염	18.9	0.5	15.4	0.3
혈액 및 림프계 장애				
호중구감소증	52.8	48.9	49.6	45.8
빈혈	23.1	2.5	18.9	3.5
백혈구감소증	18.2	12.3	20.4	14.6
열성 호중구감소증*	13.8	13.0	7.6	7.3
신경계 장애				
말초 신경병증	32.4	3.2	33.8	2.0
두통	20.9	1.2	16.9	0.5
미각장애	18.4	0.0	15.6	0.0
어지럼증	12.5	0.5	12.1	0.0
근골격 및 결합 조직 장애				
근육통	22.9	1.0	23.9	0.8
관절통	15.5	0.2	16.1	0.8
감염 및 침입				
상기도 감염	16.7	0.7	13.4	0.0
비인두염	11.8	0.0	12.8	0.3
호흡, 흉부 및 종격 장애				
호흡곤란	14.0	1.0	15.6	2.0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	29.2	1.7	26.4	1.5
눈 장애				
눈물분비 증가	14.0	0.0	13.9	0.0
정신과 장애				
불면증	13.3	0.0	13.4	0.0

* 이러한 표에서, 이는 치명적인 결과와 연관되어 보고된 유해 반응을 나타낸다

[0461]

[0462]

하기의 임상적으로 관련된 유해 반응들이 페르투주맙-치료 군의 환자의 $<10\%$ 에서 보고되었다:

[0463]

피부 및 피하 조직 장애: 손발톱주위염 (페르투주맙-치료 군에서의 7.1% 대 위약-치료 군에서의 3.5%);
호흡, 흉부 및 종격 장애: 흉막 삼출 (페르투주맙-치료 군에서의 5.2% 대 위약-치료 군에서의 5.8%); 심장 장애: 증후성 좌심실 수축 기능장애 (CHF) (페르투주맙-치료 군에서의 1.0% 군 대 위약-치료 군에서의 1.8%)가 포함되는, 좌심실 기능장애 (페르투주맙-치료 군에서의 4.4% 대 위약-치료 군에서의 8.3%); 면역계 장애: 파민증 (페르투주맙-치료 군에서의 10.1% 대 위약-치료 군에서의 8.6%).

[0464]

도세탁셀의 중지 후에 페르투주맙 및 트라스투주맙을 받은 환자에서 보고된 유해 반응

[0465]

무작위화 시험에서, 도세탁셀 치료의 중지 후에 유해 반응이 덜 빈번하게 보고되었다. 설사 (19.1%), 상기도 감염 (12.8%), 발진 (11.7%), 두통 (11.4%), 및 피로 (11.1%)를 제외하고는, 페르투주맙 및 트라스투주맙

치료 군에서의 모든 유해 반응이 환자의 <10%에서 발생하였다.

6.2 면역원성

모든 치료 단백질과 같이, 페르투주맙에 대한 면역 반응의 가능성이 있다. 무작위화 시험에서의 환자를 다중 시점에 페르투주맙에 대한 항체에 대해 테스트하였다. 페르투주맙-치료 군의 환자의 약 2.8% (11/386) 및 위약-치료 군의 환자의 6.2% (23/372)가 항-페르투주맙 항체에 대해 양성으로 테스트되었다. 이러한 34명의 환자 중에서, 아무도 명백하게 항-치료 항체 (ATA)에 관련된 아나필락시스/과민증 반응을 겪지 않았다. ATA 샘플링 시점에 예상되는 수준의 환자 혈청 내의 페르투주맙의 존재는 항-페르투주맙 항체를 검출하는 이러한 검정법의 능력을 방해할 수 있다. 또한, 검정법이 트라스투주맙에 대한 항체를 검출할 수 있다. 결과적으로, 데이터가 항-페르투주맙 항체 발달의 진정한 발생을 정확하게 반영하지 않을 수 있다. 면역원성 데이터는 사용된 테스트 방법의 감도 및 특이성에 고도로 의존적이다. 추가적으로, 테스트 방법에서의 양성 결과의 관찰된 발생률은 샘플 취급, 샘플 수집 시점, 약물 간섭, 동반 의약, 및 기저를 이루는 질환이 포함되는 여러 요인에 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로, 페르투주맙에 대한 항체의 발생을 다른 제품에 대한 항체의 발생과 비교하는 것은 오도될 수 있다.

7 약물 상호작용

페르투주맙과 트라스투주맙 사이, 또는 페르투주맙과 도세탁셀 사이에서 약물-약물 상호작용이 관찰되지 않았다.

8 특정 집단에서의 사용

8.1 임신

임신 카테고리 D

위험 요약

임신 여성에서의 페르투주맙의 적합하고 잘 제어되는 연구가 없다. 동물 연구에서의 발견을 기초로, 페르투주맙은 임신 여성에게 투여되었을 때 태아에 해를 입힐 수 있다. 페르투주맙의 효과는 모든 임신 3분기 동안 존재할 것이다. 임신한 시노몰구스 원숭이에게 투여된 페르투주맙은 C_{max} 를 기초로 권장 인간 용량보다 2.5 내지 20배 더 큰 임상적으로 관련된 노출에서 양수과소, 태아 신장 발달 지연, 및 배-태아 사망을 초래하였다. 페르투주맙이 임신 동안 투여되면 또는 환자가 페르투주맙을 받는 동안 임신하게 되면, 태아에 대한 잠재적인 위험을 환자에게 통지하여야 한다. 페르투주맙이 임신 동안 투여되면 또는 환자가 페르투주맙을 받는 동안 임신하게 되면, 1-888-835-2555의 제넨테크 애드버스 이벤트 라인에 즉각적으로 노출을 보고한다. 임신 동안 노출될 수 있는 여성에게 1-800-690-6720에 연락함으로써 마더 프로그래너시 레지스트리에 등록할 것을 장려한다 [환자 상담 정보 (17) 참조].

동물 데이터

시노몰구스 원숭이에서 생식 독성학 연구가 수행되었다. 임신한 원숭이를 임신일 (GD) 19에 30 내지 150 mg/kg의 로딩 용량의 페르투주맙으로 치료한 후, 격주로 10 내지 100 mg/kg의 용량으로 치료하였다. 이러한 용량 수준은 C_{max} 를 기초로 권장 인간 용량보다 2.5 내지 20배 더 큰 임상적으로 관련된 노출을 초래하였다. GD19에서 GD50까지 (기관발생 기간)의 페르투주맙의 정맥내 투여가 배아독성이었으며, 여기서 GD25 내지 GD70 사이에 배-태아 사망의 용량-의존적 증가가 있었다. 10, 30, 및 100 mg/kg (C_{max} 를 기초로 권장 인간 용량보다 2.5 내지 20배 더 큼)의 격주 페르투주맙 용량으로 치료된 어미에 대해 배-태아 손실의 발생률은 각각 33, 50, 및 85%였다. GD100의 제왕절개 시에, 양수과소, 상대적인 폐 및 신장 무게 감소, 및 신장 발달 지연과 일치하는 신장 발육부전에 대한 현미경 증거가 모든 페르투주맙 용량 군에서 확인되었다. 페르투주맙 노출이 모든 치료 군으로부터의 자손에서 GD100의 모 혈청 수준의 29% 내지 40%의 수준으로 보고되었다.

8.3 수유모

페르투주맙이 인간의 모유에서 배설되는지 여부는 공지되어 있지 않지만, 인간의 모유에서 인간 IgG가 배설된다. 다수의 약물이 인간의 모유에서 분비되기 때문에, 그리고 페르투주맙으로부터의 수유 영아에서의 심각한 유해 반응에 대한 가능성으로 인해, 페르투주맙의 제거 반감기 및 어머니에 대한 약물의 중요성을 고려하여, 수유를 중지할 것인지 또는 약물을 중지할 것인지 여부에 대한 결정을 내려야 한다 [경고 및 주의 (5.1),

임상 약리학 (12.3) 참조].

[0479] **8.4 소아과 사용**

[0480] 소아과 환자에서 페르투주맙의 안전성 및 효과가 확립되어 있지 않다.

[0481] **8.5 노인 사용**

[0482] 무작위화 시험에서 페르투주맙을 받은 402명의 환자 중에서, 60명의 환자 (15%)가 ≥ 65 세였고, 5명의 환자 (1%)가 ≥ 75 세였다. 이러한 환자들과 더 젊은 환자들 사이에 페르투주맙의 효능 및 안정성에서 전반적인 차이가 관찰되지 않았다. 집단 약동학 분석을 기초로, <65 세의 환자 ($n=306$)와 ≥ 65 세의 환자 ($n=175$) 사이에 페르투주맙의 약동학에서 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

[0483] **8.6 가임 여성**

[0484] 페르투주맙은 임신 동안 투여되는 경우에 배-태아 해를 일으킬 수 있다. 임신 예방 및 계획에 관하여 환자를 상담한다. 가임 여성에게 페르투주맙을 받는 동안 및 마지막 페르투주맙 용량 후 6개월 동안 효과적인 피임을 사용하도록 권장한다. 페르투주맙이 임신 동안 투여되면 또는 환자가 페르투주맙을 받는 동안 임신하게 되면, 1-888-835-2555의 제넨테크 애드버스 이벤트 라인에 즉각적으로 노출을 보고한다. 임신 동안 노출될 수 있는 여성에게 1-800-690-6720에 연락함으로써 마더 프로그레시 레지스트리에 등록할 것을 장려한다 [환자 상담 정보 (17) 참조].

[0485] **8.7 신장 손상**

[0486] 경도 (크레아티닌 소거율 [CLcr] 60 내지 90 mL/분) 또는 중등도 (CLcr 30 내지 60 mL/분)의 신장 손상이 있는 환자에서 페르투주맙의 용량 조정이 필요하지 않다. 제한된 약동학 데이터가 입수가가능하기 때문에 중증 신장 손상 (CLcr 30 mL/분 미만)이 있는 환자에게 용량 조정이 권장될 수 없다 [임상 약리학 (12.3) 참조].

[0487] **8.8 간 손상**

[0488] 페르투주맙의 약동학에 대한 간 손상의 효과를 평가하기 위한 임상 연구가 수행되지 않았다.

[0489] **10 과량**

[0490] 현재까지 페르투주맙으로 약물 과량이 보고되지 않았다.

[0491] **11 설명**

[0492] 페르투주맙은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 단백질 (HER2)의 세포외 이량체화 도메인 (서브도메인 II)을 표적으로 하는 재조합 인간화 모노클로날 항체이다. 페르투주맙은 항생제 겐타마이신을 함유하는 포유동물 세포 (차이니스 햄스터 난소) 배양물에서 재조합 DNA 기술에 의해 생산된다. 겐타마이신은 최종 생성물에서 검출가능하지 않다. 페르투주맙은 분자량이 약 148 kDa이다. 페르투주맙은 멸균성의 투명 내지 약간 유백색이고 무색 내지 담갈색인 정맥내 주입용 액체이다. 각각의 1회용 바이알은 20 mM L-히스티딘 아세테이트 (pH 6.0), 120 mM 수크로스 및 0.02% 폴리소르베이트 20 내의 30 mg/mL의 농도로 페르투주맙 420 mg을 함유한다.

[0493] **12 임상 약리학**

[0494] **12.1 작용 메카니즘**

[0495] 페르투주맙은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 단백질 (HER2)의 세포외 이량체화 도메인 (서브도메인 II)을 표적으로 하고, 이에 의해 HER2와 다른 HER 패밀리를 구성원 (EGFR, HER3 및 HER4가 포함됨)의 리간드-의존적 이종이량체화를 차단한다. 결과적으로, 페르투주맙은 2가지 주요 신호 경로인 미토겐(mitogen)-활성화 단백질 (MAP) 키나제 및 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)를 통한 리간드-개시 세포내 신호전달을 억제한다. 이러한 신호전달 경로의 억제는 각각 세포 성장 정지 및 아포토시스를 초래할 수 있다. 또한, 페르투주맙은 항체-의존적 세포-매개 세포독성 (ADCC)을 매개한다. 페르투주맙 단독은 인간 종양 세포의 증식을 억제한 한편, 페르투주맙 및 트라스투주맙의 조합물은 HER2-과발현 이종이식 모델에서 항-종양 활성을 유의하게 증대시켰다.

[0496] **12.2 약동학**

[0497] 페르투주맙은 2 - 25 mg/kg의 용량 범위에서 선형 약동학을 나타냈다. 481명의 환자를 포함한 집단 PK 분석을 기초로, 페르투주맙 소거율 (CL)의 중앙값은 0.24 L/일이었고, 반감기 중앙값은 18일이었다. 840 mg의 초기 용량에 이어지는 그 후 3주마다의 420 mg의 유지 용량으로, 최초의 유지 용량 후에 페르투주맙의 항정-상태 농도

가 도달되었다. 집단 PK 분석은 연령, 성별 및 민족성 (일본인 대 비-일본인)을 기초로 PK 차이가 없음을 시사하였다. 공변량으로서의 기준선 혈청 알부민 수준 및 마른 체중은 PK 파라미터에 대한 미미한 영향만을 발휘하였다. 따라서, 체중 또는 기준선 알부민 수준을 기초로 하는 용량 조정이 요구되지 않았다. 무작위화 시험 내의 환자 37명의 하위-연구에서 페르투주맵과 트라스투주맵 사이, 또는 페르투주맵과 도세탁셀 사이에 약물-약물 상호작용이 관찰되지 않았다. 페르투주맵에 대한 전용 신장 손상 시험이 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석의 결과를 기초로, 경도 (CLcr 60 내지 90 ml/분, n=200) 또는 중등도 (CLcr 30 내지 60 ml/분, n=71) 신장 손상이 있는 환자에서의 페르투주맵 노출은 신장 기능이 정상인 환자 (CLcr 90 ml/분 초과, n=200)에서의 것과 유사하였다. 관찰된 CLcr 범위 (27 내지 244 ml/분)에 걸쳐 CLcr과 페르투주맵 노출 사이의 관계가 관찰되지 않았다.

[0498] 12.3 심장 전기생리학

[0499] QTc 간격에 대한 840 mg의 초기 용량 후에 3주마다 420 mg의 유지 용량인 페르투주맵의 효과를 무작위화 시험 내의 20명의 HER2-양성 유방암 환자의 하위군에서 평가하였다. 프리데리시아(Fridericia) 수정 방법을 기초로 하는 위약으로부터의 평균 QT 간격에서의 큰 변화 (즉, 20 ms 초과)가 시험에서 검출되지 않았다. 시험 디자인의 제한사항으로 인해 평균 QTc 간격에서의 작은 변화 (즉, 10 ms 미만)가 배제될 수 없었다.

[0500] 13 비-임상 독성학

[0501] 13.1 발암, 돌연변이, 생식능력 손상

[0502] 페르투주맵의 발암 가능성을 평가하기 위해 동물에서의 장기 연구가 수행되지 않았다. 페르투주맵의 돌연변이 유발 가능성을 평가하기 위해 연구가 수행되지 않았다. 페르투주맵의 효과를 평가하기 위해 동물에서의 특정한 생식능력 연구가 수행되지 않았다. 시노물구스 원숭이에서의 6개월 기간까지의 반복-용량 독성 연구에서 남성 및 여성 생식 기관에 대한 유해 효과가 관찰되지 않았다.

[0503] 14 임상 연구

[0504] 14.1 전이성 유방암

[0505] 이러한 무작위화 시험은 808명의 HER2-양성 전이성 유방암 환자의 멀티센터/이중 맹검/위약-제어 시험이었다. 중앙 실험실에서 결정된 3+ IHC 또는 FISH 증폭 비 ≥ 2.0 로서 정의되는 HER2 과발현을 나타내도록 유방암 검체가 요구되었다. 환자들이 1:1로 무작위화되어, 위약 + 트라스투주맵 및 도세탁셀 또는 페르투주맵 + 트라스투주맵 및 도세탁셀을 받았다. 선행 치료 (선행 아주반트/네오아주반트 항-HER2 요법 또는 화학요법 또는 이러한 선행 요법 없음) 및 지리학적 지역 (유럽, 북아메리카, 남아메리카 및 아시아)에 의해 무작위화가 계층화되었다. 선행 아주반트 또는 네오아주반트 요법이 있는 환자는 시험 등록 전에 12개월을 초과하는 무질 환 간격이 있도록 요구되었다. 페르투주맵은 840 mg의 초기 용량에 이어서 그 후 3주마다 420 mg으로 정맥 내로 제공되었다. 트라스투주맵은 8 mg/kg의 초기 용량에 이어서 그 후 3주마다 6 mg/kg으로 정맥 내로 제공되었다. 질환 진행, 등록 철회 또는 허용불가능한 독성이 있을 때까지 환자가 페르투주맵 및 트라스투주맵으로 치료되었다. 도세탁셀은 6회 이상의 사이클 동안 3주 마다 정맥내 주입에 의해 75 mg/m²의 초기 용량으로서 제공되었다. 초기 용량이 잘 허용되었으면 조사원의 재량으로 도세탁셀 용량이 100 mg/m²로 상승될 수 있었다.

[0506] 1차 분석 시점에, 투여된 연구 치료 사이클의 평균 횟수는 위약-치료 군에서 16.2, 페르투주맵-치료 군에서 19.9였다.

[0507] 무작위화 시험의 1차 종점은 독립적 검토 시설 (IRF)에서 평가된 바와 같은 무진행 생존 (PFS)이었다. PFS는 무작위화한 날부터 질환 진행이 있는 날 또는 사망이 최종 중앙 평가로부터 18주 이내에 발생한 경우의 사망일 (임의 원인의 사망)까지의 시간으로서 정의되었다. 추가적인 종점은 전체 생존 (OS), PFS (조사원-평가), 객관적 반응률 (ORR) 및 반응 기간을 포함하였다.

[0508] 환자 인구통계학 및 기준선 특징이 치료 병기들 간에 균형을 이루었다. 중앙값 연령은 54세 (22세 내지 89세)였고, 59%가 백인종이었고, 32%가 아시아인이었으며, 4%가 흑인종이었다. 2명의 환자를 제외하고는 모두 여성이었다. 환자의 17%가 북아메리카에서 등록되었고, 남아메리카에서 14%, 유럽에서 38%, 아시아에서 31%였다. 호르몬 수용체 상태 (양성 48%, 음성 50%), 내장 질환 (78%) 및 비-내장 질환 단독 (22%)의 존재가 포함되는 중앙 예후 특징이 연구 병기들에서 유사하였다. 환자의 약 절반이 선행 아주반트 또는 네오아주반트 항-HER2 요법 또는 화학요법을 받았다 (위약 47%, 페르투주맵 46%). 호르몬 수용체 양성 종양이 있는 환자 중에서, 45%가 선행 아주반트 호르몬 요법을 받았고, 11%가 전이성 질환에 대한 호르몬 요법을 받았다. 환자

의 11%가 선행 아주반트 또는 네오아주반트 트라스투주맙을 받았다.

[0509] 무작위화 시험은 위약-치료 군과 비교하여 페르투주맙-치료 군에서 IRF-평가 PFS에서의 통계적으로 유의한 개선 [위험비 (HR) = 0.62 (95% CI: 0.51, 0.75), $p < 0.0001$], 6.1개월의 중앙값 PFS 증가 (페르투주맙-치료 군에서의 18.5개월 대 위약-치료 군에서의 12.4개월의 중앙값 PFS)를 나타냈다 (도 8 참조). 조사원-평가 PFS에 대한 결과는 IRF-평가 PFS에 대해 관찰된 것에 필적하였다. 나이 (<65세 또는 ≥ 65 세), 인종, 지리학적 지역, 선행 아주반트/네오아주반트 항-HER2 요법 또는 화학요법 (예 또는 아니오), 및 선행 아주반트/네오아주반트 트라스투주맙 (예 또는 아니오)이 포함되는 여러 환자 하위군에 걸쳐 일관된 결과가 관찰되었다. 호르몬 수용체-음성 질환 환자 ($n=408$)의 하위군에서, 위험비는 0.55였다 (95% CI: 0.42, 0.72). 호르몬 수용체-양성 질환 환자 ($n=388$)의 하위군에서, 위험비는 0.72였다 (95% CI: 0.55, 0.95). 비-내장 전이로 제한된 질환의 환자 ($n=178$)의 하위군에서, 위험비는 0.96이었다 (95% CI: 0.61, 1.52).

[0510] PFS 분석 시점에, 165명의 환자가 사망하였다. 페르투주맙-치료 군 (17.2%)과 비교하여 위약-치료 군 (23.6%)에서 더 많은 사망이 발생하였다. 중간 OS 분석에서, 결과가 충분하지 않았고, 통계적 유의성에 대한 미리 특정된 중지 경계를 충족시키지 않았다. 표 5 및 도 10 참조.

표 5

무작위화 시험으로부터의 효능의 요약

파라미터	페르투주맙 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 $n=402$	위약 + 트라스투주맙 + 도세탁셀 $n=406$	HR (95% CI)	p-값
무진행 생존 (독립적 검토)			0.62 (0.51, 0.75)	< 0.0001
사례가 있는 환자의 수 중앙값 (개월)	191 (47.5%) 18.5	242 (59.6%) 12.4		
전체 생존 (중간 분석)			0.64 (0.47, 0.88)	0.0053*
사례가 있는 환자의 수	69 (17.2%)	96 (23.6%)		
객관적 반응률 (ORR)				
분석된 환자의 수	343	336		
객관적 반응 (CR + PR)	275 (80.2%)	233 (69.3%)		
완전 반응 (CR)	19 (5.5%)	14 (4.2%)		
부분 반응 (PR)	256 (74.6%)	219 (65.2%)		
반응 기간의 중앙값 (개월)	20.2	12.5		

* 전체 생존의 중간 분석에 대한 HR 및 p-값은 미리 정해진 중지 경계를 충족시키지 않았다 ($HR \leq 0.603$, $p \leq 0.0012$).

[0511]

[0512] 16 공급/보관 및 취급 방법

[0513] 16.1 공급 방법

[0514] 페르투주맙은 방부제가 없는 용액을 함유하는 420 mg/14 ml (30 mg/ml) 1회용 바이알로서 공급된다. NDC 50242-145-01. 사용 시점까지 바이알을 냉장고에서 2°C 내지 8°C (36°F 내지 46°F)로 보관한다. 빛으로부터 보호하기 위해, 바이알을 외부 포장에 넣어 둔다.

[0515] 냉동시키지 않는다. 진탕시키지 않는다.

[0516] 17 환자 상담 정보

[0517] 임신 여성 및 가임 여성에게 페르투주맙 노출이 배-태아 사망 또는 출생 결함을 포함하여 태아에 해를 미칠 수 있음을 통지한다 [경고 및 주의 (5.1) 및 특정 집단에서의 사용 (8.1) 참조]

[0518] 가임 여성에게 페르투주맙을 받는 동안 및 마지막 페르투주맙 용량 후 6개월 동안 효과적인 피임을 사용하도록 권장한다 [경고 및 주의 (5.1) 및 특수 집단에서의 사용 (8.6) 참조]

[0519] 페르투주맙으로 치료된 수유모에게 어머니에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단하도록 또는 페르투주맙을 중단하도록 권장한다 [특정 집단에서의 사용 (8.3) 참조].

[0520] 임신 동안 페르투주맙에 노출될 수 있는 여성에게 1-800-690-6720에 연락함으로써 마더 프로그래그먼시 레지스트리

에 등록할 것을 장려한다 [경고 및 주의 (5.1) 및 특정 집단에서의 사용 (8.1) 참조]

[0521] 따라서, 실시예 3에서와 같은 페르투주맵에 대한 포괄적인 III상 안전성 및 효능 데이터가 이러한 실시예에서의 제조품을 제공한다. 이러한 제조품은 환자를 치료하기 위한 페르투주맵의 안전하고 효과적인 사용을 보장하는 방법에서 사용될 수 있다.

[0522] **실시예 5**

[0523] **페르투주맵을 이용한 초기 유방암 요법**

[0524] 안트라시클린 (일반적으로 5-FU 및 시클로포스파미드와 조합되어 사용됨)이 유방암 관리에서 중심적인 역할을 한다 (문헌 [Romond et al. NEJM 353(16): 1673-1684 (2005)], 및 [Poole et al. NEJM 355 (18): 1851-1852 (2006)]).

[0525] 탁산 또한 유방암 치료를 위한 표준 체계에서 필수적이고, TAC로 공지된 체계에서 안트라시클린과 조합되어 사용되거나 (문헌 [Martin et al. NEJM 352 (22): 2302-2313 (2005)]), 또는 AC->T로 공지된 체계에서 안트라시클린에 순차적으로 사용된다 (문헌 [Romond et al., 상기 문헌]; [Joensuu et al. NEJM 354 (8): 809-820 (2006)]).

[0526] 카르보플라틴은 활성이고 잘 허용되는 화학요법제이고, TCH로 공지된 체계에서 탁산 및 트라스투주맵과 조합되어 명백한 효능을 나타내는 유방암에서의 연구가 있다 (문헌 [Slamon et al. BCIRG 006. SABS (2007)]; [Robert et al. J. Clin. Oncol. 24: 2786-2792 (2006)]). 그러나, 전이성 유방암에서는, 음성 데이터가 있다 (문헌 [Forbes et al. BCIRG 007 Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. Abstract No. LBA516 (2006)]).

[0527] 페르투주맵 (네오스피어(NeoSphere))을 이용한 기존의 네오아주반트 연구가 이를 도세탁셀 및 트라스투주맵과 조합하여 평가하였지만 (문헌 [Gianni et al. Cancer Research 70 (24) (Suppl. 2) (December 2010)]), 안트라시클린-기반 또는 카르보플라틴-기반 화학요법과는 조합하지 않았다.

[0528] 하기의 화학요법 체계가 이러한 실시예에서 평가되었다:

FEC	5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드로 이루어지는 유방암 요법
FEC ->T	FEC 화학요법 과정에 이어지는 도세탁셀 과정으로 이루어지는, 순차적인 화학요법
TCH	탁산 (도세탁셀), 카르보플라틴, 및 트라스투주맵 (허셉틴®)을 포함하는 HER2-양성 유방암 조합물에 대한 화학요법 체계

[0529]

[0530] 이러한 연구에서의 치료 병기는 하기와 같았다:

[0531] **병기 A**

[0532] 5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드 (FEC)의 과정에 이어지는 도세탁셀 (T)의 과정 (FEC -> T) 과 함께 트라스투주맵 및 페르투주맵이 화학요법 체계의 시작부터 (즉, 안트라시클린과 동반적으로) 제공됨.

[0533] 3회의 사이클 동안 5-플루오로우라실 (500 mg/m²), 에피루비신 (100 mg/m²)에 이어지는 시클로포스파미드 (600 mg/m²), 이어서 3회의 사이클 동안의 도세탁셀과 트라스투주맵 (에피루비신으로의 최초의 치료의 제1일에 8 mg/kg, 그 후 3주마다 6 mg/kg) 및 페르투주맵 (FEC로의 치료의 제1일에 840 mg, 그 후 3주마다 420 mg). 도세탁셀의 출발 용량은 사이클 4 (최초의 도세탁셀 사이클)에 대해 75 mg/m²이고, 그 후 용량 제한 독성이 발생하지 않으면 사이클 5-6에 대해 100 mg/m²이다. 모든 약물은 IV 경로에 의해 투여될 것이다.

[0534] 또는

[0535] **병기 B**

[0536] FEC -> T이며, 여기서 트라스투주맵 및 페르투주맵이 탁산 치료 시작부터 (즉, 안트라시클린 후에) 제공됨.

[0537] 3회의 사이클 동안 5-플루오로우라실 (500 mg/m²), 에피루비신 (100 mg/m²)에 이어지는 시클로포스파미드 (600 mg/m²), 이어서 3회의 사이클 동안의 도세탁셀과 트라스투주맵 (도세탁셀로의 최초의 치료의 제1일에 8 mg/kg, 그 후 3주마다 6 mg/kg) 및 페르투주맵 (도세탁셀의 첫 번째 날에 제1일에 840 mg, 그 후 3주마다 420 mg). 도세탁셀의 출발 용량은 사이클 4 (최초의 도세탁셀 사이클)에 대해 75 mg/m²이고, 그 후 용량 제한 독성이 발생

하지 않으면 사이클 5-6에 대해 100 mg/m²이다. 모든 약물은 IV 경로에 의해 투여될 것이다.

또는

병기 C

탁산 (도세탁셀), 카르보플라틴 및 트라스투주맙 (TCH)과 페르투주맙이며, 여기서 양쪽 항체가 화학요법의 시작부터 제공됨.

6회의 사이클에 대해, 카르보플라틴 (캘버트식(Calvert's Formula)을 사용하여 AUC₀₋₆)에 이어서 제1일의 도세탁셀과 트라스투주맙 (카르보플라틴 및 도세탁셀로의 최초의 치료의 제1일에 8 mg/kg, 그 후 3주마다 6 mg/kg) 및 페르투주맙 (제1일의 840 mg, 그 후 3주마다 420 mg). 도세탁셀의 용량은 모든 사이클에 대해 75 mg/m²이다. 모든 약물은 IV 경로에 의해 투여될 것이다.

추가적인 화학요법을 받든지 또는 그렇지 않든지, 모든 환자가 치료 시작부터 (병기 A 및 C의 환자에 대해서는 사이클 1-17, 병기 B의 환자에 대해서는 사이클 4-20부터) 총 1년 동안 3주마다 트라스투주맙을 받을 것이다.

1차 목표

1차 목표는 언제 모든 환자가 6회 사이클의 네오아주반트 치료를 받았는지, 수술을 받고 모든 필요한 샘플이 취해졌는지, 또는 연구를 철회하였는지 (어느 것이든 빠른 쪽)를 평가하는 것이었다.

2차 목표

완전한 병리학적 반응률에 의해 지시되는 바와 같은 각각의 체계와 연관된 활성을 예비 평가함

수술-전 (네오아주반트) 및 수술-후 (아주반트) 치료를 포함하여, 각각의 치료 요법의 안전성 프로파일을 평가함.

각각의 치료 병기에 대해 전체 생존, 임상 반응까지의 시간, 반응까지의 시간, 무질환 생존 및 무진행 생존을 조사함.

각각의 치료 병기에 따라 1차 및 2차 효능 종점과 연관될 수 있는 바이오마커를 조사함.

진단 시에 유방절제술이 계획된 모든 T2-3 종양 환자에 대해 유방 보존 수술의 비율을 조사함.

각각의 체계의 위험 및 이득의 전반적인 평가가 이루어질 것이다.

연구 디자인의 개관

이는 초기 단계이고 직경이 >2 cm이거나 또는 국소 진행성 또는 염증성인 HER2-양성 유방암에 걸린 환자에서 네오아주반트 요법으로서의 안트라시클린-기반 또는 카르보플라틴-기반 화학요법 체계에 추가적으로 사용되었을 때 트라스투주맙 및 페르투주맙과 연관된 허용성 및 활성을 평가하기 위한 II상/개방 표지/무작위화/멀티센터 시험이었다 (도 11 참조).

활성 화학요법의 6회의 사이클이 투여되었다. 그러나, 환자가 수술 후의 추가적인 요법을 필요로 한 것으로 간주된 경우, FEC -> T를 받은 환자들에게 CMF (시클로포스파미드, 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실)가 제공되는 것 및 TCH를 받았지만 추가적인 화학요법을 필요로 하지 않는 환자들이 FEC (5-플루오로우라실, 에피루비신 및 시클로포스파미드)를 받는 것이 제안되었다.

수술 완료 후 (그리고, 필요하다면 수술후 화학요법의 완료 후), 환자가 지역 임상 표준에 따라 방사선요법을 받았고, 종양이 에스트로겐-수용체 양성인 환자는 지역 임상 표준에 따라 호르몬 조작을 받았다.

요약하면, 모든 환자가 6회 이상의 사이클의 활성 화학요법 및 페르투주맙 및 트라스투주맙의 2가지 항체 + 수술 및 방사선요법 (지역 기준에 따름) + 지시된 임의의 호르몬 조작 (지역 기준에 따름)을 받았고, 총 1년까지 계속 트라스투주맙을 받았다.

수술 전에 네오아주반트 연구 치료가 중지된 환자는 지역 관행에 따라 관리되었다. 연구 의약의 마지막 용량 약 28일 후, 환자에게 최종 안전성 평가를 수행하도록 요청하였다 (최종 방문으로 청해짐).

연구 집단

개관

- [0560] 전이 없이 원발성 종양이 >2 cm인 초기 HER2-양성 유방암에 걸린 18세 이상의 여성 환자.
- [0561] 포함 기준
- [0562] 1. 국소 진행성, 염증성 또는 초기의 조직학적으로 확진된 편측 침습성 유방암에 걸린 여성 환자. 초기 유방암 평가는 유방암 수술 경험이 있는 의사에 의해 수행되어야 한다. 염증성 유방암 환자는 중심부 바늘 생검을 받을 수 있어야 한다.
- [0563] 2. 직경 >2 cm의 원발성 종양.
- [0564] 3. 중앙 실험실에 의해 확진된 HER2-양성 유방암. 종양은 IHC에 의한 HER2 3+ 또는 FISH/CISH +이어야 한다 (HER2 2+ 종양에 대해 FISH/CISH 양성인 의무적임).
- [0565] 4. HER2 적격성의 중앙 확진을 위한 FFPE 조직 (완충 포르말린 고정 방법이 허용될 것이다)의 입수가능성 (FFPE 종양 조직은 그 후 바이오마커의 상태를 평가하는데 사용될 것이다).
- [0566] 5. 나이 $\geq$ 18세의 여성 환자.
- [0567] 6. 기준선 LVEF $\geq$ 55% (심장초음파검사 또는 MUGA에 의해 측정됨).
- [0568] 7. 기능 상태 ECOG $\leq$ 1.
- [0569] 8. 관련되지 않은 대수술 이후로 4주 이상이고, 완전히 회복됨.
- [0570] 동반 의약 및 치료
- [0571] 허용된 요법
- [0572] 동반 치료는 환자가 연구에 선발되기 7일 전에 시작되고 연구 전반에 걸쳐 계속되는 간격으로 환자가 사용하는 임의의 처방 의약, 비-처방(over-the-counter) 제제, 약초 복용 또는 방사선요법이다.
- [0573] 하기의 치료가 연구 동안 허가된다:
- [0574] 1. 여성 환자 또는 남성 파트너가 수술에 의해 불임이지 않거나 또는 폐경기-후의 연구 정의 ($\geq$ 12개월의 무월경)를 충족시키지 않는 경우, 허용되는 피임 방법이 사용되어야 한다.
- [0575] 2. H₁ 및 H₂ 길항제 (예를 들어, 디펜히드라민, 시메티딘)
- [0576] 3. 진통제 (예를 들어, 파라세타몰/아세트아미노펜, 메페리딘, 오피오이드)
- [0577] 4. 알레르기 또는 주입 반응을 치료 또는 예방하기 위한 코르티코스테로이드의 단기 사용
- [0578] 5. 항구토제 (승인된 예방용 세로토닌-길항제, 벤조디아제핀, 온단세트론 등)
- [0579] 6. 설사를 치료하기 위한 의약 (예를 들어, 로페라미드)
- [0580] 7. 콜로니 자극 인자 (예를 들어, G-CSF)
- [0581] 8. 지역 관례에 따른 수술-후 화학요법의 완료 후의 에스트로겐 수용체 길항제 (예를 들어 타목시펜) 또는 아로마타제 억제제 (예를 들어, 아나스트라졸, 엑스메스탄).
- [0582] 배제된 요법
- [0583] 하기의 요법들은 연구의 치료 기간 동안 배제된다:
- [0584] 9. 세포독성 화학요법, 방사선요법 (필요한 것으로 간주되는 경우의 화학요법 완료 후의 유방암에 대한 아주반트 방사선요법 또는 수술 직후의 추가적인 아주반트 화학요법 제외), 면역요법, 및 생물학적 항암 요법을 포함하여, 이러한 연구에서 투여되는 것 이외의 항암 요법.
- [0585] 10. 임의의 표적화 요법.
- [0586] 11. 알레르기 또는 주입 반응을 치료 또는 예방하기 위한 단기 코르티코스테로이드 및 갑상선 호르몬 대체 요법을 제외한 스테로이드로의 치료.
- [0587] 12. 고용량의 전신 코르티코스테로이드. 고용량은 > 7일 연속 동안의 > 20 mg/일의 텍사메타손 (또는 등가물)로 간주된다.

- [0588] 13. 이러한 연구에서 사용되는 것을 제외한 임의의 연구 작용제.
- [0589] 14. 약초 복용의 개시. 연구 참가 전에 시작되었고 연구 동안 계속되는 약초 복용은 허용되고, 적합한 eCRF 상에 보고되어야 한다.
- [0590] 15. 임의의 경구이거나, 주사되거나 또는 이식된 호르몬 피임 방법.
- [0591] **결과**
- [0592] HER2-양성 초기 유방암 환자의 기준선 특징이 하기 표 6에서 제공된다.

표 6

안전성 집단에서의 기준선 특징

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
중앙값 나이, 연령 (범위)	49.0 (27-77)	49.0 (24-75)	50.0 (30-81)
ECOG PS 0, n (%) 1, n (%)	65 (91.5) 6 (8.5)	66 (88.0) 9 (12.0)	67 (88.2) 9 (11.8)
ER 및/또는 PR-양성, n (%) ER 및 PR-음성, n (%)	39 (53.4) 34 (46.6)	35 (46.7) 40 (53.3)	40 (51.9) 37 (48.1)
질환 유형, n (%) 수술가능 국소 진행성 염증성	53 (72.6) 15 (20.5) 5 (6.8)	54 (72.0) 17 (22.7) 4 (5.3)	49 (63.6) 24 (31.2) 4 (5.2)
HER2 IHC 0 및 1+, n (%) 2+, n (%) 3+, n (%)	1 (1.4) 5 (6.8) 67 (91.8)	- 1 (1.3) 74 (98.7)	- 2 (2.6) 75 (97.4)
HER2 FISH- 양성, n (%) FISH-음성, n (%) 미지, n (%)	69 (94.5) - 4 (5.5)	69 (92.0) 1 (1.3) 5 (6.7)	73 (94.8) 2 (2.6) 2 (2.6)

CBE, 임상 유방 검사; ECOG PS, 동부 종양학 협회 기능 상태; ER, 에스트로겐 수용체; FEC, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드; FISH, 형광 제내 혼성화; H, 트라스투주맙; IHC, 면역조직화학; P, 페르투주맙; PR, 프로게스테론 수용체; T, 도세탁셀; TCH, 도세탁셀/카르보플라틴/트라스투주맙

- [0593]
- [0594] 안전성 데이터가 도 12 및 하기 표 7 및 8에서 제시된다.

표 7

전체적인 심장 사례

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
중후성 LVSD (등급 ≥3), n (%)	-	2 (2.7)	1 (1.3)
LVSD(모든 등급), n (%)	5 (6.9)	3 (4.0)	5 (6.6)
기준선에서 <50%로 LVEF 감소 ≥10%포인트, n (%)	5 (6.9)	5 (6.7)	5 (6.6)

FEC, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드; H, 트라스투주맙; LVEF, 좌심실 박출 계수; LVSD, 좌심실 수축 기능장애; P, 페르투주맙; T, 도세탁셀; TCH, 도세탁셀/카르보플라틴/트라스투주맙

[0595]

표 8

네오아주반트 치료 동안의 등급 ≥ 3의 10가지의 가장 통상적인 유해 사례

유해 사례, n (%)	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 72	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 76
호중구감소증	34 (47.2)	32 (42.7)	35 (46.1)
열성 호중구감소증	13 (18.1)	7 (9.3)	13 (17.1)
백혈구감소증	14 (19.4)	9 (12.0)	9 (11.8)
철사	3 (4.2)	4 (5.3)	9 (11.8)
빈혈	1 (1.4)	2 (2.7)	13 (17.1)
혈소판감소증	-	-	9 (11.8)
구토	-	2 (2.7)	4 (5.3)
피로	-	-	3 (3.9)
알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가	-	-	3 (3.9)
약물 과민	2 (2.8)	-	2 (2.6)

FEC, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드; H, 트라스투주맙; P, 페르투주맙; T, 도세탁셀; TCH, 도세탁셀/카르보플라틴/트라스투주맙

[0596]

[0597] 효능 데이터가 도 13 및 14, 뿐만 아니라 하기 표 9 및 10에서 제공된다.

표 9

네오아주반트 치료 동안의 임상 반응률

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 73	FEC x3 → T+H+P x3 n = 75	TCH+P x6 n = 77
객관적 반응률, n (%)	67 (91.8)	71 (94.7)	69 (89.6)
완전 반응률	37 (50.7)	21 (28.0)	31 (40.3)
부분 반응률	30 (41.1)	50 (66.7)	38 (49.4)
안정한 질환, n (%)	3 (4.1)	1 (1.3)	5 (6.5)
진행성 질환, n (%)	-	1 (1.3)	-
평가 없음, n (%)	3 (4.1)	2 (2.7)	3 (3.9)

FEC, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드; H, 트라스투주맙; P, 페르투주맙; T, 도세탁셀; TCH, 도세탁셀/카르보플라틴/트라스투주맙

[0598]

표 10

절제술이 계획된 환자에서의 유방 보존 수술

	FEC+H+P x3 → T+H+P x3 n = 46	FEC x3 → T+H+P x3 n = 36	TCH+P x6 n = 37
달성됨, n (%) (95% CI)	10 (21.7) (10.9-36.4)	6 (16.7) (6.4-32.8)	10 (27.0) (13.8-44.1)
달성되지 않음, n (%)	36 (78.3)	30 (83.3)	27 (73.0)

CI, 신뢰 구간; FEC, 5-플루오로우라실, 에피루비신, 시클로포스파미드; H, 트라스투주맙; P, 페르투주맙; T, 도세탁셀; TCH, 도세탁셀/카르보플라틴/트라스투주맙

[0599]

[0600]

결론

[0601]

- 이러한 연구로부터의 결과는 모든 병기에 걸쳐 증상성 및 무증상성 LVSD의 낮은 발생률을 가리킨다.

[0602]

- 페르투주맙 + 트라스투주맙과 에피루비신의 동반 투여는 순차적인 투여 또는 안트라시클린이 없는 체계와 비교하여 유사한 심장 허용성을 초래하였다.

[0603]

- 호중구감소증, 열성 호중구감소증, 백혈구감소증 및 설사가 모든 병기에 걸쳐 가장 빈번하게 보고된 유해 사례였다 (등급 ≥3).

[0604]

- 선택된 화학요법과 관계없이, 네오아주반트 환경에서의 페르투주맙과 트라스투주맙의 조합이 높은 병리학적 완전 반응 (pCR) 비율 (57 내지 66%)을 초래하였다.

[0605]

- TRYPHAENA는 초기 유방암의 네오아주반트 및 아주반트 환경에서 페르투주맙 및 트라스투주맙 + 안트라시클린-기반 또는 카르보플라틴-기반 화학요법의 사용을 지지한다.

[0606] **실시예 6**

[0607] **페르투주맵 및 트라스투주맵의 공동-투여**

[0608] 상기 III상 임상 시험에서, 페르투주맵이 HER2-양성 전이성 유방암 환자에게 염수 IV 백에서의 정맥내 (IV) 주입에 의해 투여되었고, 염수 IV 주입을 또한 사용하여 트라스투주맵 및 화학요법제 도세탁셀이 이어졌다. 페르투주맵 및 트라스투주맵에 대한 IV 주입 과정은 각각 대략 60 내지 90분이 걸리며, 여기서 각각의 약물 후에 30 내지 60분의 환자 관찰 기간이 있다. 환자마다의 이러한 처리 체계로 인해, 방문이 총 7.5시간이 걸릴 수 있다. 약물 및 약물 투여 서비스 양쪽 모두에 대한 의료 비용이 근래에 정밀 조사됨에 따라, 시간을 단축하고 임상 및 병원 환경에서 의료 자원 활용을 증가시키는 것이 비즈니스 관행에서 강조되었다. 각각의 치료 사이클을 위해 진료소에서 환자가 소비하는 시간을 단축하는 것에 의해 환자 관리, 순응 및 치료의 효율 증가가 예상된다.

[0609] III상 페르투주맵 임상 시험의 일부로서, 페르투주맵 및 트라스투주맵이 정맥내 (IV) 주입을 통해 환자에게 순차적으로 투여되고, 즉 한 약물 후에 다른 약물이 투여된다. 페르투주맵은 균일한 용량 (유지용 420 mg, 로딩용 840 mg)으로 제공되는 한편, 트라스투주맵은 체중을 기초로 한다 (유지 용량용으로 6 mg/kg). 환자를 위해 편의를 증가시키고 진료소에서의 시간을 최소화하기 위해, 단일 250 ml 0.9% 염수 폴리올레핀 (PO) 또는 폴리비닐 클로라이드 (PVC) IV 주입 백에서 페르투주맵을 트라스투주맵과 공동-투여하는 것의 실현가능성을 평가하였다. 개별적인 모노클로날 항체들은 5℃ 및 30℃에서 24시간에 걸쳐 주입 백 (PO 및/또는 PVC)에서 안정한 것으로 입증되었다. 이러한 연구에서, 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 IV 백 내의 420 mg 트라스투주맵 (70 kg 환자에 대해 6 mg/kg 용량) 또는 720 mg (120 kg 환자에 대해 6 mg/kg)과 혼합된 페르투주맵 (420 mg 및 840 mg)의 상용성 및 안정성을 평가하였다. 대조군 (즉, IV 백 내의 페르투주맵 단독, IV 백 내의 트라스투주맵 단독) 및 모노클로날 항체 (mAb) 혼합물 샘플을 기존의 페르투주맵 및 트라스투주맵 분석 방법을 사용하여 평가하였고, 이러한 방법에는 색상, 외관 및 투명도 (CAC), UV-스펙트럼 스캔에 의한 농도 및 혼탁도, HIAC-Royco에 의한 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피 (SEC), 및 이온 교환 크로마토그래피 (IEC)가 포함된다. 추가적으로, 오직 대표적인 사례로서 1:1의 페르투주맵:트라스투주맵을 함유하는 혼합물 및 이들 각각의 대조군 (420 mg 페르투주맵 단독 및 420 mg 트라스투주맵 단독)을 측정하는데 모세관 구역 전기영동 (CZE), 영상 모세관 등전 포커싱 (iCIEF), 및 효능 (페르투주맵 항-증식 검정법)을 사용하였다.

[0610] 결과는 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에서 0시 (T0) 대조군과 5℃ 또는 30℃에서 24시간까지 보관된 샘플 사이에 상기 검정법에 의한 관찰가능한 차이를 나타내지 않았다. 모노클로날 항체 종의 약간의 중첩이 크로마토그램에서 나타났지만, 상기 열거된 바와 같은 물리화학적 검정법은 약물 혼합물 내의 양쪽 분자, 뿐만 아니라 미량의 변이체를 검출할 수 있었다. 또한, 세포 증식 검정법의 페르투주맵 특이적 억제에 의해 테스트된 약물 혼합물은 보관 전 및 보관 후에 유사한 효능을 나타냈다. 이러한 연구로부터의 결과는 페르투주맵 및 트라스투주맵 혼합물이 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 IV 주입 백 내에서 물리적으로 및 화학적으로 안정적이고, 필요하다면 임상 투여에 사용될 수 있다는 것을 나타냈다.

[0611] **용량 I: 840 mg 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (420 mg 페르투주맵 및 420 mg 트라스투주맵)**

[0612] 샘플 제조: 모든 절차를 층류 후드 하에 무균 상태로 수행하였다. 3가지 유형의 약물 조합물이 있는 PO IV 주입 백 샘플을 이러한 연구를 위해 제조하였다: 1) 420 mg 페르투주맵/420 mg 트라스투주맵 혼합물, 2) 420 mg 페르투주맵 단독, 및 3) 420 mg 트라스투주맵 단독. 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 샘플은 대조군으로서의 역할을 하였다.

[0613] 트라스투주맵을 20 ml의 주사용 정균수 (BWFI)에서 재구성시키고, 실험실 벤치에서 약 15분 동안 방치한 후 사용하였다. 페르투주맵/트라스투주맵 샘플 용량을 제조하기 위해, 실온에서 18 게이지 바늘을 사용하여 14 ml의 페르투주맵 (420 mg)을 공칭 250 ml (± 25 ml 과잉) 0.9% 염수 용액을 함유한 IV 주입 백 내로 동량의 염수를 제거하지 않으면서 직접적으로 희석한 후, 20 ml의 재구성된 트라스투주맵 (420 mg)이 이어졌다. 250 ml IV 백에서 조합된 2가지 단백질의 총 농도는 약 3 mg/ml인 것으로 예상되었다. 유사하게, IV 주입 백 내로 직접적으로 희석된 14 ml의 30 mg/ml 약물 제품으로 페르투주맵 (420 mg) 단독 IV 백을 제조하였다. 최종 예상 농도는 약 1 mg/ml이었다. 20 ml의 21 mg/ml 약물 제품을 백 내로 첨가한 것을 제외하고는 동일한 방식으로 트라스투주맵 (420 mg) 단독 IV 주입 백을 또한 제조하였다. 최종 예상 농도는 약 1 mg/ml였다.

[0614] PO IV 백을 부드럽게 앞뒤로 여러 번 흔드는 동작에 의해 수동으로 철저히 혼합하여, 균질성을 보장하였다. 혼합 후, 10 ml의 샘플을 각각의 백으로부터 주사기로 제거하고, 0시 (T0)에 희석된 샘플 대조군으로서 사용되도록 하였다.

록 멸균성 15 cc 팔콘(falcon) 튜브 내에 보관하였다. 그 후, IV 백을 호일로 덮어 30℃에서 24시간 동안 보관하였다 (T24). 보관 직후, 나머지 샘플을 각각의 백으로부터 주사기로 제거하고, 멸균성 250 ml PETG 용기 내에 놓았다. T0 및 T24 샘플을 24시간 이하 동안 5℃에서 유지시키거나 또는 즉각적으로 CAC, UV-스펙트럼 스캔 (농도 및 혼탁도), SEC, IEC, CZE, iCIEF, HIAC-Royco, 뿐만 아니라 효능에 의해 분석하였다. 샘플의 제품 품질을 페르투주맵 및 트라스투주맵 제품 특이적 SEC 및 IEC 방법에 의해 테스트한 한편, 페르투주맵 특이적 효능 방법만 수행하였다. 사용된 기타 검정법은 비-제품 특이적 방법이었다. 모든 검정법은 이들 각각의 분자에서 의도된 테스트에 적격이었고, 추가적인 방법 최적화 없이 사용되었다.

용량 II: 1560 mg 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (840 mg 페르투주맵 및 720 mg 트라스투주맵)

샘플 제조: 상위 범위의 mAb 공동-투여 용량을 PO 및 PVC IV 주입 백 샘플에서 시험하였다 (총 1560 mg 혼합물: 840 mg 페르투주맵 및 720 mg 트라스투주맵). 단백질 응집의 증가가 관찰되는 경우에, 고분자량 종 (HMWS)이 형성되는 경향이 840 mg을 함유하는 혼합물보다는 총 1560 mg mAb의 상위 용량에서 더 높게 발생할 것이다. 고 용량 범위에서 사용-중 조건 동안의 위험을 완화하기 위해, PO 및 PVC IV 주입 백 양쪽 모두를 연구하여 상호작용이 나타나지 않았음을 확실히 하였다.

3가지 유형의 약물 조합물 (혼합물, 840 mg 페르투주맵 단독, 및 720 mg 트라스투주맵 단독)을 용량 I 연구와 유사하게 제조하고 취급하였다. 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물은 실온에서 18개이지 바늘을 사용하여 PO 또는 PVC IV 주입 백 내에 직접적으로 희석된 28 ml의 페르투주맵 (840 mg)에 이어지는 34 ml의 재구성된 트라스투주맵 (720 mg)을 함유하였다. 단일 250 ml IV 백에서 조합된 2가지 mAb의 총 농도는 약 5 mg/ml인 것으로 예상되었다. 대조군을 위해, 28 ml의 30 mg/ml 페르투주맵 및 34 ml의 21 mg/ml 트라스투주맵을 각각의 PO 또는 PVC IV 주입 백 내로 직접적으로 희석한 것을 제외하고는 용량 I 연구와 유사하게 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 IV 주입 백 샘플을 제조하고 취급하였다. 최종 예상 농도는 페르투주맵 (840 mg) 및 트라스투주맵 (720 mg) 단독 샘플에 대해 약 3 mg/ml였다. 백을 덮지 않고 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 보관하였다. CAC, UV-스펙트럼 스캔 (농도 및 혼탁도), SEC, IEC, 및 HIAC-Royco에 의해 T0 및 T24 샘플을 즉각적으로 분석하였거나 또는 5℃에서 24 내지 48시간 이하 동안 유지시켰다.

용량 유형, IV 주입 백, 용량 & 제조, 보관 온도, 및 검정법의 상세사항이 표 11에서 요약된다.

표 11

IV 백 유형, 용량, 제조 & 연구 조건

IV 백 유형 (약 250mL, 0.9%NaCl)	총 용량, 농도	희석 (약 250 mL IV 백 내로의 희석)	보관 온도 (24시간까지)	검정법
용량 I (n=1)				
PO	840mg, 약 3mg/mL	14mL P (~30mg/mL) + 20mL T (~21mg/mL)첨가	30 °C	CAC, UV 스펙트럼 스캔 (농도 & 혼탁도 SEC, IEC, CZE, iCIEF, HIAC- Royco, 효능
	420mg ^a , 약 2mg/mL	14mL P (~30mg/mL)첨가		
	420mg ^a , 약 1mg/mL	20mL T (~21mg/mL)첨가		
용량 II (n=1)				
PO 및 PVC ^a	1560mg, 약 5mg/mL	28mL P (~30mg/mL) + 34mL T (~21mg/mL)첨가	5 °C 30 °C	CAC, UV 스펙트럼 스캔 (농도 & 혼탁도 SEC, IEC, HIAC-Royco
PO 및 PVC	840mg ^b , 약 3mg/mL	28mL P (~30mg/mL)첨가		
	720mg ^b , 약 3mg/mL	34mL T (~21mg/mL)첨가		

^a n=2

^b 대조군

P = 페르투주맵; T = 트라스투주맵

검정법

모든 샘플을 5℃에서 유지시키거나 또는 즉각적으로 분석하였다. 전형적으로, 샘플을 제조 및 보관으로부터 24 시간 내지 48시간 이내에 분석하였다. 하기의 검정법을 수행하여, 염수 IV 주입 백 내로 희석된 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독 샘플의 제품 품질 및 단기 안정성을 확인하였다. 몇몇 검정법, 즉 SEC, IEC, CZE, iCIEF, 및 효능이 mAb 혼합물의 정량적 평가에 최적화되지 않았기 때문에, 5℃

또는 30℃에서의 보관 전 및 후의 이러한 샘플 및 이들의 개별적인 대조군의 크로마토그래피 또는 전기영동도 오버레이(overlay)만 여기에서 제시된다. 경도에 대해, 수행된 액체 크로마토그래피 및 전기영동 검정법으로부터 3가지 모두의 샘플 유형에 대해 값, 예를 들어, 백분율 피크 면적이 계산되지 않았다.

[0622] **색상, 외관 및 투명도 (CAC)**

[0623] 실온에서 흑백 배경으로 백색 형광 하에 육안 검사에 의해 샘플의 색상, 외관 및 투명도를 결정하였다. CAC 테스트를 위해 3 cc 유리 바이알에 1 ml의 각각의 샘플을 충전하였다. 상응하는 샘플 부피의 음성 대조군 (정제수)이 비교용으로 사용되었다.

[0624] **농도 측정을 위한 UV-Vis 분광광도계 스캔**

[0625] 부피측정 샘플 제제를 통해 HP8453 분광광도계 상에서 UV 흡광도를 측정하는 것에 의해 농도를 결정하였다. 0.9% 염수가 기기의 블랭크(blank)였다. 경로 길이가 1 cm인 석영 큐벳에서의 A_{max} (278 nm 또는 279 nm) 및 320 nm에서의 흡광도를 각각의 샘플에 대해 측정하였다. 320 nm에서의 흡광도를 사용하여 용액에서의 배경 빛 산란을 보정하였다. 페르투주맵 및 트라스투주맵 분자 양쪽 모두에 대해 $1.50 \text{ (mg/mL)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 의 흡광률을 사용함으로써 농도 결정을 계산하였다.

[0626]
$$\text{단백질 농도 (mg/mL)} = \frac{A_{max} - A_{320}}{1.50} \times \text{희석 인자} \times \frac{1}{\text{큐벳 경로 길이}}$$

[0627] **크기 배제 크로마토그래피 (SEC: 페르투주맵 특이적 및 트라스투주맵 특이적)**

[0628] 각각의 샘플을 애질런트(AGILENT) 1100[®] HPLC 상의 주위 온도의 토소하스(TOSOHAAS)[®] 칼럼 G3000 SWXL, 7.8 X 300 mm 내로 주입하였다. 용출된 피크를 280 nm에서 모니터링하였다. 크로마토그래프 적분을 크로멜레온(CHROMELEON)[®] 소프트웨어로 분석하였다. 오토샘플러 온도는 러닝(running) 전반에 걸쳐 2-8℃로 유지되었고, 사용된 이동상은 페르투주맵-검정법 및 트라스투주맵-검정법에 대해 각각 0.2 M 인산칼륨, 0.25 mM 염화칼륨, pH 6.2 및 100 mM 인산칼륨, pH 6.8이었다. 테스트 절차에 의해 상술되는 바와 같은 권장 주입 로드는 20 μL 주입 부피로 200 μg 이었다. 희석된 420 mg 샘플을 IV 백에서의 희석 후의 단백질의 낮은 농도로 인해 권장량보다 적은 로드로 주입하였다. HPLC 샘플 루프의 최대 주입 부피는 100 μL 였고, 이는 한번에 주입될 수 있는 부피를 제한한다. 결과적으로, 주입 부피가 페르투주맵 단독 및 트라스투주맵 단독 샘플 (420 mg 용량 군)에 대해 160 μg 단백질에서 100 μL , 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (840 mg 용량 group)에 대해 200 μg 단백질에서 73 μL 로 변형되었다. 기존의 IV 백 연구에서 주입 부피의 변형이 활용되었고, 이는 저농도 샘플을 취급할 때 필요하다.

[0629] **이온 교환 크로마토그래피 (IEC)**

[0630] 전하 비균질성에 대한 카복시펩티다제(carboxypeptidase) B (CpB)-소화 페르투주맵 및 트라스투주맵의 분석을 각각의 샘플에 대해 IEC에 의해 이용하였다. 페르투주맵 특이적 IEC에 대해, 샘플을 이러한 실험의 목적을 위한 방법인 높은 처리량을 위한 변형된 "급속" 버전의 IEC ("페르투주맵-IEC-급속") 또는 정규 IEC ("페르투주맵-정규 IEC")로 테스트하였다. IEC 검정법은 페르투주맵-정규 IEC 및 페르투주맵-IEC-급속에 대해서는 280 nm에서 모니터링된 용매 A (20 mM MES, 1 mM Na₂EDTA pH 6.00) 및 용매 B (용매 A 내의 250 mM 염화나트륨)로 평형화된 디오넥스(DIONEX)[®] WCX 약 양이온 교환 칼럼을 이용한 반면, 트라스투주맵에 대해서는 214 nm에서 모니터링된 용매 A (10 mM 인산나트륨, pH 7.5) 및 용매 B (용매 A 내의 100 mM 염화나트륨)가 애질런트 1100[®] HPLC 상에서 사용되었다. 페르투주맵-정규-IEC 및 페르투주맵-IEC-급속에 대해서는 각각 35분 및 90분에 걸친 18%-100% 용매 B, 트라스투주맵-IEC에 대해서는 55분에 걸친 15%-100% 용매 B의 증가 구배로 0.8 ml/분의 유량으로 피크가 용출되었다. 칼럼 온도는 페르투주맵-정규-IEC 또는 페르투주맵-급속-IEC 및 트라스투주맵-IEC에 대해 각각 34℃ 또는 42℃ 및 주위 온도에서 유지된 한편, 오토 샘플러 온도는 러닝 전반에 걸쳐 2-8℃에서 유지되었다.

[0631] **육안으로 보이지 않는(sub-visible) 입자에 대한 HIAC-ROYCO[™] 광 차폐**

[0632] 희석된 약물 제품 내의 미립자 계수를 HIAC-ROYCO[™] 액체 미립자 계수 시스템 모델 9703을 사용하여 수행하였다. 밀리리터 당 $\geq 10 \mu\text{m}$ 및 $\geq 25 \mu\text{m}$ 의 입자의 평균 누적 개수를 PHARMSPEC v2.0[™]을 사용하여 각각의 샘플에서 표로 만들었다. 각각의 샘플의 1차 판독값을 버리면서 테스트 섹션 당 4개의 1 ml 판독값 또는 4

개의 0.4 mL 판독값을 이용하여, 소형-부피 방법에 대해 테스트 절차가 변형되었다. HIAC-ROYCO™ 샘플을 각각 약 10-15분 동안 진공 하에 탈기시켰다. 10 µm 미만의 크기는 이러한 샘플 세트용으로 수집되지 않았다.

[0633] **혼탁도 측정을 위한 UV-Vis 분광광도계 스캔**

[0634] IV 백 (1 mg/mL 또는 3 mg/mL)으로부터의 샘플의 광학 밀도를 HP8453 분광광도계 상에서 경로 길이가 1 cm인 석영 큐벳에서 측정하였다. 샘플 판독값을 정제수에 대해 블랭크 처리하였다. 흡광도 측정값을 340 nm, 345 nm, 350 nm, 355 nm, 및 360 nm에서 기록하였고, 혼탁도는 이러한 파장들의 평균으로서 표현되었다.

[0635] **모세관 구역 전기영동, CZE**

[0636] 중성-코팅 모세관 (50 µm × 50 cm)으로 프로테오랩(Proteomelab) PA800™ 모세관 구역 전기영동 시스템 (백맨 컬터(Beckman Coulter))를 사용하여 CZE를 수행하였다. 완충제는 40 mM ε-아미노 카프로산/아세트산, pH 4.5, 0.2% 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC)로 이루어졌다. 샘플을 물에서 0.5 mg/mL로 희석하고, 10초 동안 1 psi에서 모세관 내로 주입하였다. 15분 동안 30 kV의 전압을 사용하여 분리를 수행하였고, 214 nm에서의 UV에 의해 종을 검출하였다.

[0637] **환원형 및 비-환원형 CE-SDS-LIF**

[0638] 각각의 샘플을 형광 염료인 5 카복시테트라메틸로다민 숙신이미딜 에스테르로 유도체화시켰다. 겔 여과 (NAP-5 칼럼을 사용함)를 통해 유리 염료를 제거한 후, 40 mM 아이오도아세트아미드를 첨가하여 비-환원형 샘플을 제조하고, 70°C에서 5분 동안 가열하였다. 환원형 샘플의 분석을 위해, 유도체화된 샘플을 1% (v/v)의 최종 농도로 SDS 및 1 M DTT를 함유하는 용액 10 mL와 혼합하고, 70°C에서 20분 동안 가열하였다. 제조된 샘플을 분석 전반에 걸쳐 20°C로 유지된 50 mm I.D. 31.2 cm 혼중 실리카 모세관을 사용하여 백맨 컬터의 프로테오랩 PA800 시스템 상에서 분석하였다. 40초 동안 10 kV에서의 동전기 주입에 의해 샘플이 모세관 내로 도입되었다. CE-SDS 러닝 완충제를 시빙(sieving) 매질로 사용하여 역 극성 (음성에서 양성으로) 모드로 15 kV의 일정한 전압에서 분리가 수행되었다. 488 nm에서 작동하는 아르곤 이온 레이저를 형광 여기를 위해 사용하였으며, 여기서 생성된 방출 신호를 560 nm에서 모니터링하였다.

[0639] **iCIEF**

[0640] 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독의 전하 변이체의 분포를 플루오로카본으로 코팅된 모세관 카트리지 (100 µm × 5 cm)와 함께 iCE280™ 분석기 (컨버전트 바이오사이언스 (Convergent Bioscience))를 사용하여 iCIEF에 의해 평가하였다. 양성전해질 용액은 정제수 내의 0.35% 메틸 셀룰로스 (MC), 0.47% 파말라이트(Pharmalyte) 3-10 캐리어 양성전해질, 2.66% 파말라이트 8-10.5 캐리어 양성전해질, 및 0.20% pI 마커 7.05 및 9.77의 혼합물로 이루어졌다. 애노드액은 80 mM 인산이었고, 캐소드액은 100 mM 수산화나트륨이었으며, 양쪽 모두 0.10% 메틸셀룰로스 내었다. 샘플을 정제수에서 희석하고, CpB를 각각의 희석된 샘플에 1:100의 효소 대 기질 비로 첨가한 후, 37°C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. CpB로 처리된 샘플을 양성전해질 용액과 혼합한 후, 1분 동안 1500 V의 전위, 이어서 10분 동안 3000 V의 전위를 도입함으로써 포커싱하였다. 포커싱된 페르투주맵 전하 변이체의 영상을, 280 nm 자외선을 모세관을 지나 전하 결합 소자 디지털 카메라의 렌즈 내로 통과시킴으로써 획득하였다. 그 후, 이러한 영상을 분석하여 다양한 전하 변이체의 분포를 결정하였다.

[0641] **항-증식 효능 검정법**

[0642] 이러한 테스트 절차는 MDA MB 175 VII 인간 유방 암종 세포의 증식을 억제하는 페르투주맵의 능력을 기초로 한다. 간략하게, 세포를 96웰 조직 배양 마이크로타이터 플레이트에 시딩(seeding)하고, 5% CO₂ 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하여, 세포를 부착시켰다. 다음 날, 배양 배지를 제거하고, 각각의 표준물, 대조군 및 샘플(들)의 단계 희석물을 플레이트에 첨가하였다. 그 후, 플레이트를 4일 동안 5% CO₂ 하에 37°C에서 인큐베이션하고, 생육성 세포의 상대적인 개수를 제조사의 프로토콜에 따라 산화환원 염료인 알라마블루(ALAMARBLUE)[®]를 사용하여 간접적으로 정량하였다. 각각의 샘플을 삼중으로 검정하였고, 형광에 의해 측정된 바와 같은 색상 변화는 배양물 내의 살아 있는 세포의 수에 직접적으로 비례하였다. 그 후, 각각의 웰의 흡광도를 형광 96웰 플레이트 판독기 상에서 측정하였다. 상대 형광 단위 (RFU)로 표현되는 결과를 항체 농도에 대해 플롯팅하였다. 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 기준물이 이용가능하지 않았기 때문에, 정량적인 측정이 이루어지거나 가능하지 않았다. 따라서, 결과는 용량 반응 곡선의 비교일 뿐이다.

[0643] 결과 및 토의

[0644] 용량 I: 총 840 mg 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (420 mg 페르투주맵 및 420 mg 트라스투주맵)

[0645] 30℃에서 24시간까지의 보관 전 및 후의 IV 주입 백 내의 총 840 mg 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (420 mg 페르투주맵 및 420 mg 트라스투주맵), 페르투주맵 단독 (420 mg), 및 트라스투주맵 단독 (420 mg) (n=1)의 제품 품질을 CAC, UV-스펙트럼 스캔에 의한 농도 측정, 혼탁도, 및 HIAC Royco에 의해 평가하였다 (표 12). 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 IV 주입 백은 대조군으로 간주되고, 또한 이들은 적합한 제품 속성을 포착하는 검정법의 능력을 평가하기 위해 제조되었다.

표 12

용량 I 840 mg: 0.9% 염수 PO IV 주입 백 내의 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물,
페르투주맵, 또는 트라스투주맵에 대한 안정성 데이터 (n=1)

샘플	IV 백 유형	양 mg	시점 시간(s)	온도 ℃	CAC ^a 액체	농도 mg/mL	혼탁도 AU	광 차폐	
								총 입자 ≥ 10µm/mL	총 입자 ≥ 25µm/mL
페르투주맵/ 트라스투주맵 혼합물	PO	840	0	30	CL, CO	2.7	0.016	1	0
		840	24	30	CL, CO	2.7	0.016	6	0
페르투주맵	PO	420	0	30	CL, CO	1.4	0.012	3	0
		420	24	30	CL, CO	1.4	0.011	4	0
트라스투주맵	PO	420	0	30	CL, CO	1.5	0.012	1	0
		420	24	30	CL, CO	1.5	0.011	6	0
염수 단독	-	-	-	-	-	-	-	2	1

^a 색상, 외관 및 투명도; CL= 투명; SOPL= 약간 유백색, CO= 무색

RT= 실온

^a 색상, 외관 및 투명도; CL= 투명; SOPL= 약간 유백색, CO= 무색

[0646]

[0647] 보관 후, 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독 샘플은 CAC에 의해 관찰된 바와 같이 가시적인 입자가 없는 투명하고 무색인 액체로서 나타났다. 농도 및 혼탁도 측정값은 30℃에서의 24 시간 후 3가지 샘플 유형 중 어느 것에서도 측정가능한 변화가 없음을 나타냈다. HIAC Royco에 의한 미립자 분석에서는, 보관 후 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 또는 트라스투주맵 단독 샘플에 대해 크기가 10 µm 이상인 입자가 6개 이하로 검출되었고, 크기가 25 µm를 초과하는 입자는 검출되지 않았다. 이러한 결과들은 0.9% 염수만 있는 용액에 필적한다. 가시적인 침전 또는 미립자의 결여는 혼합물 및 대조군이 0.9% 염수 IV 주입 백에서의 회석 시 충분히 안정적이라는 것을 가리킨다. 염수에서 회석된 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물을 페르투주맵 및 트라스투주맵 양쪽 모두에 대해 특이적인 방법인 SEC에 러닝시켰고, 이는 T0와 T24 사이에 유사한 피크 프로파일을 나타냈다 (도 15 및 16). 고분자량 중 (HMWS) 및 저분자량 중 (LMWS)의 증가가 관찰되지 않았다. 유사하게, 어떠한 샘플에서도 주 피크의 변화가 관찰되지 않았다. HMWS 및 LMWS의 주 피크 및 피크 면적이 오버레이되고, 페르투주맵과 트라스투주맵 사이의 크기 유사성 (분자량 약 150 kD)으로 인해 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에서 구별될 수 없다. 추가로, 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 샘플 양쪽 모두에 대한 T0 및 T24의 비교는 상기 열거된 2가지 SEC 방법에 의해 검출된 바와 같이 피크 면적 또는 프로파일에 서 관찰가능한 변화를 나타내지 않았다.

[0648] 페르투주맵 또는 트라스투주맵 IEC에 대한 2가지 제품 특이적 방법을 이용하여 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물을 분석하였다 (도 17 및 18). 양이온 교환 크로마토그래피 검정법에서, 전형적으로 각각의 분자는 상대적인 전하를 기초로 용출된 3가지 별개의 면적을 함유하며, 여기서 산성 변이체가 초기에 용출되고, 주 피크가 이어지며, 마지막으로 염기성 변이체가 늦게 용출된다. 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 크로마토그램에서, 산성 변이체, 주 피크 및 염기성 변이체를 나타내는 프로파일이 관찰되었고, 출발 물질과 30℃에서의 보관 후 사이에 유사한 것으로 간주되었다. 이러한 결과는 페르투주맵 또는 트라스투주맵 단독에 대해 염수 IV 주입 백에서 수행된 선행 연구와 또한 일관된다. 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 크로마토그램에 대해, 페르투주맵 피크가 먼저 용출되고, 트라스투주맵 피크가 이어진다. 양이온 교환 분리의 성질 및 페르투주맵 (~pI 8.7)과 트라스투주맵 (~pI 8.9) 사이의 순 전하 차이로 인해, 2개의 주 피크 또는 주요 전하 종이 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에서 관찰된다. 대조적으로, SEC 검정법은 분자의 유체역학 크기를 기초로 분리하고, 페르투주맵과 트라스

투주맵 사이의 크기 유사성으로 인해 1개의 주 피크만 나타낸다. 각각의 분자의 전하를 띠는 영역이 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에서 서로 중첩되는 것으로 보인다. 구체적으로, 약 32분 및 35분에 용출될 것으로 예상되는 페르투주맵 염기성 변이체가 트라스투주맵의 주 피크와 중첩되는 것으로 보인다 (도 17 및 18). 또한, 트라스투주맵 주 피크 이전에 용출될 것으로 예상되는 트라스투주맵의 산성 변이체가 페르투주맵 염기성 변이체 및 주 피크와 공동-용출된다. 중첩되는 피크 영역에도 불구하고, 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물은 30℃에서 24시간 동안의 IV 염수 백에서의 보관 전 및 후에 유사한 크로마토그래프 피크 프로파일을 나타냈다.

[0649] 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독 샘플을 30℃에서 24시간 동안의 보관 후 비-환원 조건 하에 CE-SDS LIF에서 또한 검정하였다. 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물은 출발 물질과 비교하여 보관 후에 관찰가능한 변화가 없으면서 일관된 피크 프로파일을 나타냈다 (도 19 및 20). 노이즈에 기인하는 매우 미미한 기준선 수준 변동이 또한 관찰되고, 이는 피크 면적에 영향을 미치지 않는다. SEC와 유사하게, 비-환원 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물은 페르투주맵 및 트라스투주맵 주종 양쪽 모두를 구성하는 오직 1개의 중첩 단량체를 나타냈다. 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 샘플은 T24와 비교하여 T0에서 변화를 나타내지 않았다. 그러나, 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독 사이의 개별적인 분자 속성, 예를 들어 단편 피크 수준 및 중이 예상대로 관찰되었다.

[0650] 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물, 페르투주맵 단독, 및 트라스투주맵 단독이 DTT로 환원된 CE-SDS LIF에 러닝되었을 때 경쇄 (LC) 및 중쇄 (HC)로 공지된 2가지 주요 피크가 각각 17 및 21.5분에서 검출되었다 (도 20). 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에 대해 30℃에서의 보관 후 단편화의 증가 또는 동반되는 LC 및 HC의 감소가 나타나지 않았다. 또한, 보관 후에 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 샘플에서 검출가능한 피크 프로파일 차이가 주목되지 않았다.

[0651] 전하 분리 검정법인 CZE 및 iCIEF는 30℃에서의 보관 후 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물에 대한 유사한 피크 프로파일을 나타낸다 (도 21 및 22). 페르투주맵 및 트라스투주맵 단독 또한 이들 각각의 T0에 비교되었을 때 보관 후 변화가 없으면서 일관적인 피크 프로파일을 나타냈다. 또한, 다양한 미량 종의 존재가 또한 관찰되었지만, IV 백 염수 용액에서의 희석 시 새로운 피크가 검출되지 않았다. 전하 기반 IEC 검정법에서 나타난 바와 같이, 더 작은 중첩 피크들이 측면에 있는 2개의 주 피크가 검출될 수 있고, 이는 분자 pI에서의 차이에 기인하였다.

[0652] 용량 반응 곡선의 비교를 기초로 하는 효능 결과는 상응하는 T0 용량 반응 곡선에 비교하여 24시간 동안 30℃에서 보관된 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물의 효능에 대한 영향을 나타내지 않았다 (도 23). 트라스투주맵 단독은 페르투주맵 효능 검정법에서 활성을 거의 나타내지 않았다. 페르투주맵 또는 트라스투주맵 단독의 용량 반응 곡선에 비교된 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 용량 반응 곡선은 페르투주맵 단독과 비교하여 더 낮은 용량의 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물이 세포 성장을 억제하는데 필요하였음을 나타냈고, 이는 혼합물에 대해 세포 증식 억제에 대한 부가적 또는 상승작용적 효과가 있을 수 있다는 것을 시사한다.

[0653] **용량 II: 총 1560 mg 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물 (840 mg 페르투주맵 및 720 mg 트라스투주맵)**

[0654] 총 840 mg mAb의 용량 I 연구에 더하여, 더 높은 용량의 1560 mg 혼합물 (840 mg 페르투주맵 및 720 mg 트라스투주맵), 및 이들의 개별적인 약물 제품 대조군 (840 mg 페르투주맵 단독 및 720 mg 트라스투주맵 단독)을 선택하여, 이러한 3가지 mAb를 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안 PO 또는 PVC IV 주입 백에서 희석하는 것의 영향을 연구하였다. CAC, UV-스펙트럼 스캔 (농도 및 혼탁도), 및 HIAC- ROYCO™에 의해 평가된 보관 전 및 후의 이러한 IV 주입 백들의 제품 품질이 표 13에서 요약되고, SEC 및 IEC가 도 24-27에서 제시된다.

표 13

용량 II 1560 mg: 0.9% 염수 PO IV 주입 백 내의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물, 페르투주맙,
또는 트라스투주맙에 대한 안정성 데이터 (대조군에 대해 n=1; 혼합물에 대해 n=2)

샘플	IV 백 유형	양 mg	온도 °C	시점 시간(s)	CAC ^a 액체	농도 mg/mL	혼탁도 AU	광 차폐	
								총 입자 ≥ 10µm/mL	총 입자 ≥ 25µm/mL
페르투주맙/ 트라스투주맙 혼합물	PO	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.013	20	1
				24	CL, CO	4.7	0.016	15	1
		1560	30	0	CL, CO	5.0	0.014	8	0
				24	CL, CO	4.9	0.018	18	0
페르투주맙	PO	840	5	0	CL, CO	2.9	0.007	1	0
				24	CL, CO	2.9	0.005	6	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.004	9	0
트라스투주맙	PO	720	5	0	CL, CO	2.6	0.004	4	0
				24	CL, CO	2.6	0.005	13	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.007	19	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	14	0
페르투주맙/ 트라스투주맙 혼합물	PVC	1560	5	0	CL, CO	4.9	0.016	18	0
				24	CL, CO	4.7	0.015	18	0
		1560	30	0	CL, CO	4.8	0.016	24	0
				24	CL, CO	4.8	0.012	17	0
페르투주맙	PVC	840	5	0	CL, CO	2.9	0.006	13	0
				24	CL, CO	2.7	0.004	10	0
		840	30	0	CL, CO	2.8	0.006	6	0
				24	CL, CO	2.8	0.006	11	0
트라스투주맙	PVC	720	5	0	CL, CO	2.5	0.007	7	0
				24	CL, CO	2.5	0.004	9	0
		720	30	0	CL, CO	2.5	0.003	18	0
				24	CL, CO	2.5	0.005	19	0

^a 색상, 외관 및 투명도; CL= 투명; SOPL= 약간 유백색, CO= 무색

[0655]

[0656]

2개의 PO 또는 PVC IV 주입 백 각각이 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물 조건에 대해 제조된 한편, 페르투주맙 및 트라스투주맙 단독 샘플에 대해서는 1개의 IV 주입 백만 제조되었다.

[0657]

이러한 백들로부터의 미립자를 육안 관찰, 혼탁도 및 및 HIAC-Royco 측정으로 결정하였다. 모든 샘플이 5℃ 또는 30℃에서 24시간 이하 동안의 보관 후 투명하고 무색인 것으로 나타났다. 보관 후에, 가시적인 미립자 물질이 관찰되지 않았고, 혼탁도의 유의한 변화가 없었다. 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물, 페르투주맙 단독, 및 트라스투주맙 단독에 대해, HIAC-Royco는 보관 전 및 후에 유사한 입자 값을 나타냈며, 여기서 5℃ 또는 30℃에서 보관된 PO 및 PVC IV 주입 백 양쪽 모두에 대해 $\geq 10 \mu\text{m}$ 에서는 밀리리터 당 0개 내지 10개의 입자가 증가하였고, $\geq 25 \mu\text{m}$ 에서는 0개의 입자가 증가하였다. 유사하게, 페르투주맙 및 트라스투주맙 단독 샘플 또한 PO 또는 PVC IV 주입 백에서의 보관 전 및 후에 유의한 입자 차이를 나타내지 않았다. 3가지 모두의 샘플 유형에 대해, UV-스펙트럼 스캔은 단백질 농도에서 정상적인 검정법 가변성을 넘어서는 변화를 나타내지 않았고, 이는 5℃ 또는 30℃ 보관에서 T0와 T24시간 사이에 IV 주입 백에서의 단백질 흡착 또는 침전이 부재한다는 것을 가리킨다.

[0658]

페르투주맙/트라스투주맙 혼합물, 페르투주맙 단독, 및 트라스투주맙 단독 샘플을 페르투주맙 또는 트라스투주맙 특이적 SEC 및 IEC 방법을 사용하여 분석하여, 앞서 기술된 바와 같이 이들의 물리적 및 화학적 안정성을 각각 평가하였다. 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물에 대해, 840 mg 혼합물 용량 I 결과와 유사하게, SEC에서, PO 또는 PVC IV 주입 백에서 5℃ 또는 30℃에서 T0와 T24시간 샘플 사이에 크로마토그래프 프로파일의 변화가 관찰되지 않았다 (도 24 및 25). 또한, 고분자량 중 (HMWS), 주 피크, 및 저분자량 중 (LMWS)의 증가 또는 감소가 관찰되지 않았고, 이는 0.9% 염수 내의 상위 범위의 단백질 함량의 안정한 투여 용액을 가리킨다.

마찬가지로, 페르투주맵 단독 및 트라스투주맵 단독 샘플 또한 IV 주입 백에서의 보관 후 변화를 나타내지 않았다.

[0659] 페르투주맵/트라스투주맵 혼합물의 페르투주맵 또는 트라스투주맵 특이적 방법 양쪽 모두를 사용하는 IEC 분석이 화학적 안정성을 평가하는데 사용되었고, PO 또는 PVC IV 주입 백에서 5℃ 또는 30℃에 대한 노출 후에 초기 시점에 비교하여 변화가 관찰되지 않으면서 유사한 전하 변이체 피크 프로파일을 나타냈다 (도 26 및 27). 2가지 mAb의 전하 변이체 종의 유의한 중첩이 관찰되었지만, 이러한 피크 종은 IV 주입 백의 mAb 함량의 증가로부터 영향을 받지 않았다. PO 또는 PVC IV 주입 백 내의 페르투주맵 단독 또는 트라스투주맵 단독 샘플은 5℃ 또는 30℃에 대한 노출 전 및 후에 변화를 나타내지 않았다. 이러한 결과들은 840 mg 용량 I 연구와 일관된다.

[0660] **결론**

[0661] 모든 물리화학적 검정법이 5℃ 또는 30℃에서 T0 내지 T24시간에 대해 혼합물 (총 1560 mg 용량에 대한 840 mg 페르투주맵 및 720 mg 트라스투주맵까지) 또는 개별적인 페르투주맵 (840 mg까지) 및 트라스투주맵 (720 mg까지) IV 주입 백 (PO 또는 PVC)에서 유의한 변화를 가리키지 않는다. 더욱이, 보관 전 및 후의 혼합물 (840 mg까지) 및 개별적인 mAb의 효능이 유사하였다. 이러한 연구 과정에 걸쳐 IV 백 내의 개별적인 mAb 성분에 비교했을 때 페르투주맵 및 트라스투주맵의 혼합물을 함유한 IV 백에서 차이가 관찰되지 않았다. 현 연구는 개별적인 mAb를 측정하는데 사용된 검정법들 중 다수가 혼합물을 정성적으로 특성화하는데 충분하였음을 또한 입증한다.

[0662] **실시예 7**

[0663] **페르투주맵 및 트라스투주맵의 공동-투여, 및 비노렐빈과의 조합 요법**

[0664] 이는 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않은 HER2-양성 진행성 유방암 (전이성 또는 국소 진행성) 환자에서 페르투주맵을 평가하기 위한 무작위화/2-병기/개방 표지/멀티센터 II상 시험이다. 연구 디자인이 도 28에서 제시된다.

[0665] 환자를 2:1 비로 2개의 치료 병기 중 하나로 무작위로 할당한다:

[0666] • 트라스투주맵 및 비노렐빈과 조합되어 제공된 페르투주맵 (병기 A)

[0667] • 트라스투주맵 및 비노렐빈 (대조군 병기인 병기 B)

[0668] 병기 A는 하기와 같은 2개의 코호트로 이루어질 것이다:

[0669] **코호트 1:** (95명의 1차 환자): 분리된 주입 백에서 순차적으로 투여된 페르투주맵 및 트라스투주맵에 이어지는 비노렐빈. 환자들은 분리된 주입 백에서 순차적으로 페르투주맵에 이어서 트라스투주맵을 받을 것이고, 이어서 비노렐빈을 받을 것이다.

[0670] **페르투주맵 (IV 주입)**

[0671] 제1 치료 사이클의 제1일에 840 mg의 로딩 용량으로서 투여된 후, 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 420 mg이 투여됨.

[0672] 페르투주맵의 초기 주입은 90 (±10)분에 걸쳐 투여될 것이고, 환자를 주입-관련 증상 예컨대 발열, 오한 등에 대해 주입 종료로부터 30분 이상 동안 관찰한다. 주입 중단 또는 감속이 이같은 증상을 감소시킬 수 있다. 주입이 잘 허용되면, 후속 주입은 30 (±10)분에 걸쳐 투여될 수 있으며, 여기서 환자를 추가로 30분 동안 관찰한다.

[0673] **트라스투주맵 (IV 주입)**

[0674] 제1 치료 사이클의 제1일의 8 mg/kg의 로딩 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 6 mg/kg; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0675] **비노렐빈 (트라스투주맵 후 IV 주입)**

[0676] 제1 치료 사이클의 제1일 및 제8일의 25 mg/m²의 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일 및 제8일의 30-35 mg/m²; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0677] **코호트 2:** 95명의 2차 환자는 사이클 2부터 단일 주입 백에서 함께 투여되는 페르투주맵 및 트라스투주맵을 받

을 것이고, 비노렐빈이 이어질 것이다.

[0678] 사이클 1 투여

[0679] 제1 치료 사이클에 대해, 페르투주맙 및 트라스투주맙이 코호트 1에 대해 기술된 바와 같이 분리된 주입 백에서 투여될 것이다.

[0680] 비노렐빈은 코호트 1에 대해 기술된 바와 같이 페르투주맙 및 트라스투주맙 후에 투여될 것이다.

[0681] 후속 사이클 투여

[0682] 사이클 1에서 3가지 약물 모두의 투여가 잘 허용되었으면, 각각의 후속 3주 치료 사이클의 제1일에, 페르투주맙 420 mg 및 트라스투주맙 6 mg/kg이 단일 주입 백에서 함께 제공될 것이다.

[0683] 페르투주맙 및 트라스투주맙의 최초의 조합 주입은 절차 동안 심장을 모니터링하고 주입-관련 반응을 면밀하게 관찰하면서 90 (± 10)분에 걸쳐 투여되어야 하고, 60분의 관찰 기간이 이어진다. 이러한 최초의 조합 주입이 잘 허용되면, 후속 조합 주입이 60 (± 10)분에 걸쳐 투여될 수 있고, 심장 모니터링과 함께 30분의 관찰 기간이 이어진다.

[0684] 비노렐빈은 코호트 1에 대해 기술된 바와 같이 페르투주맙 및 트라스투주맙 후에 투여될 것이다.

[0685] **대조군 병기 - 병기 B**

[0686] 총 95명의 환자가 병기 B로 무작위화될 것이다.

[0687] 트라스투주맙 (IV 주입)

[0688] 제1 치료 사이클의 제1일의 8 mg/kg의 로딩 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 6 mg/kg; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0689] 비노렐빈 (트라스투주맙 후 IV 주입)

[0690] 제1 치료 사이클의 제1일 및 제8일의 25 mg/m²의 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일 및 제8일의 30-35 mg/m²; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0691] **효능 결과:**

[0692] 1차

[0693] • 트라스투주맙 및 비노렐빈과 조합되어 제공된 페르투주맙 대 트라스투주맙 및 비노렐빈의 맹검인 독립적 검토 협회 (IRC)에 의해 평가된 객관적 전체 반응률 (ORR)의 비교

[0694] 2차

[0695] • 페르투주맙 치료 군에서, 단일 주입 백에서 함께 투여된 페르투주맙 및 트라스투주맙 대 분리된 주입 백에서의 통상적인 순차적 투여의 효능 및 안정성의 비교

[0696] • 하기의 것들에 관한 트라스투주맙 및 비노렐빈과 조합되어 제공된 페르투주맙 대 트라스투주맙 및 비노렐빈의 비교:

[0697] o 조사원에 의해 평가된 ORR

[0698] o IRC 및 조사원에 의해 평가된 반응까지의 시간

[0699] o IRC 및 조사원에 의해 평가된 반응 기간

[0700] o 무진행 생존 (PFS)

[0701] o 진행까지의 시간 (TTP)

[0702] o 전체 생존 (OS)

[0703] o 안전성 및 허용성

[0704] o 삶의 질 (EQ-5D 및 FACT-B 질문서)

- [0705] **포함 기준**
- [0706] 평가 일정의 타이밍에 따라 이러한 연구에 적격이기 위해 환자는 하기의 기준을 충족시켜야 한다:
- [0707] 1. 18세 이상의 여성 또는 남성 환자
- [0708] 2. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확진 및 문서화된, 치유성 절제를 받을 수 없는 전이성 또는 국소 진행성 질환이 있는 유방의 선암종
- [0709] 3. 원발성 또는 전이성 종양에 대해 지역 실험실에서 평가된 바와 같은 HER2-양성 (면역조직화학 (IHC) 3+ 또는 계내 혼성화 (ISH) 양성으로서 정의됨) (ISH 양성은 HER2 유전자 카피의 숫자 대 CEP17에 대한 신호 숫자에 대한 2.0의 이상의 비로서 정의되거나, 또는 단일 프로브 테스트에 대해서는 4를 초과하는 HER2 유전자 수치로서 정의된다).
- [0710] 4. 1개 이상의 측정가능한 병변 및/또는 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가가능한 측정불가능한 질환
- [0711] 5. ECOG 기능 상태 0 또는 1
- [0712] 6. 50% 이상의 좌심실 박출 계수 (LVEF)
- [0713] 7. 임신 가능성이 있는 여성 (폐경전, 또는 폐경후 12개월 미만 동안 무월경이고, 불임 수술을 받지 않음)에서의 음성 임신 테스트
- [0714] 8. 성생활 중인 임신 가능성이 있는 여성에 대해, 연구 치료 동안 및 연구 치료 후 6개월 이상 동안 고도로 효과적인 비-호르몬 형태의 피임 또는 2가지 효과적인 형태의 비-호르몬 피임을 사용하는 것의 동의
- [0715] 9. 연구 치료 동안 및 연구 치료 후 6개월 이상 동안 효과적인 비-호르몬 피임 수단 (살정 젤리 + 격리 피임법, 또는 불임 수술)가 있는 차단을 사용할 의지가 있고 이를 사용할 수 있는 가임 남성
- [0716] 10. 12주 이상의 기대 수명
- [0717] **배제 기준**
- [0718] 하기의 배제 기준 중 임의의 것을 충족시키는 환자는 이러한 연구에 적격이지 않을 것이다:
- [0719] 1. 전이성 또는 국소 진행성 유방암 상황에서의 사전 전신성 비-호르몬 항암 요법
- [0720] 2. 아주반트 또는 네오아주반트 상황에서의 트라스투주맙을 제외한, 임의의 유방암 치료 상황에서의 사전의 승인된 또는 연구 중인 항-HER2 작용제
- [0721] 3. 아주반트 또는 네오아주반트 상황에서 트라스투주맙을 받는 동안의 질환 진행
- [0722] 4. 6개월 미만의, 아주반트 또는 네오-아주반트 전신 비-호르몬 치료의 완료로부터 재발성 질환까지의 무질환 간격
- [0723] 5. 사전 아주반트 또는 네오아주반트 요법으로부터 초래된 지속적인 등급 2 이상 (NCI-CTC, 버전 4.0)의 혈액학적 독성의 이력
- [0724] 6. CT 또는 MRI에 의해 평가된 바와 같은 중추 신경계 (CNS) 전이의 방사선 증거
- [0725] 7. 등급 3 이상 (NCI-CTC, 버전 4.0)의 현재의 말초 신경병증
- [0726] 8. 자궁경부의 상피내 암종 또는 기저 세포 암종을 제외한, 지난 5년 이내의 기타 악성종양의 이력
- [0727] 9. 이러한 연구에서 사용되는 연구 약물 중 임의의 것의 사용을 금기할 또는 환자를 치료 관련 합병증에 대한 높은 위험에 처하게 할 중증의 미조절 동반 질환
- [0728] 10. 하기의 실험실 결과에 의해 입증된, 부적합한 장기 기능:
- [0729] • 절대 호중구 수치 $< 1,500$ 개의 세포/ mm^3
- [0730] • 혈소판 수치 $< 100,000$ 개의 세포/ mm^3

- [0731] • 헤모글로빈 <9 g/dL
- [0732] • 정상 상한치 (ULN)보다 높은 총 빌리루빈 (환자가 길버트 증후군으로 문서화되지 않은 경우)
- [0733] • AST (SGOT) 또는 ALT (SGPT) > 2.5 × ULN
- [0734] • 동반 혈청 알칼리성 포스파타제 >2.5 × ULN이면서 AST (SGOT) 또는 ALT (SGPT) >1.5 × ULN; 골 전이가 존재하고 AST (SGOT) 및 ALT (SGPT) <1.5 × ULN인 경우에만 혈청 알칼리성 포스파타제가 >2.5 × ULN일 수 있다.
- [0735] • 혈청 크레아티닌 >2.0 mg/dL 또는 177 μmol/L
- [0736] • 국제 표준화 비율 (INR) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT 또는 PTT) >1.5 × ULN (치료적 응고 중이지 않은 경우)
- [0737] 11. 미조절 고혈압 (수축기 >150 mm Hg 및/또는 확장기 >100 mm Hg) 또는 임상적으로 유의한 (즉, 활성인) 심혈관 질환: 최초 연구 의약 이전의 6개월 이내의 뇌혈관 사고 (CVA)/뇌졸중 또는 심근 경색증, 불안정 협심증, 등급 II 이상의 뉴욕 심장 협회 (NYHA: New York Heart Association)의 울혈성 심부전 (CHF), 또는 의약을 필요로 하는 중증 심장 부정맥
- [0738] 12. HIV, HBV, 또는 HCV로의 현재의 공지된 감염
- [0739] 13. 진행성 악성종양의 합병증으로 인한 안정 시의 호흡곤란, 또는 지지 산소 요법을 필요로 하는 기타 질환.
- [0740] 14. 무작위화 28일 전 이내의 대수술 절차 또는 중대한 외상 손상, 또는 연구 치료 과정 동안 대수술이 필요할 것으로 예상됨
- [0741] 15. 무작위화 14일 전 이내에 감염에 대해 정맥내 (IV) 항생제를 받음
- [0742] 16. 코르티코스테로이드 (10 mg/일 메틸프레드니솔론과 동가이거나 이보다 큰 용량)로의 현재의 만성 일일 치료 (흡입형 스테로이드는 제외)
- [0743] 17. 연구 약물 중 임의의 것 또는 제조합 인간 또는 인간화 항체의 부형제에 대한 공지된 과민증
- [0744] 18. 무작위화 28일 전 이내의 임의의 연구 치료를 받은 이력
- [0745] 19. 임의의 임상 시험에 동시에 참여함
- [0746] 본원에서의 치료가 상기 1차 또는 2차 효능 결과 중 임의의 하나 이상에 따라 페르투주맙 및 트라스투주맙을 동일한 정맥내 (IV) 백으로부터 HER2-양성 암 (HER2-양성 유방암이 예시됨) 환자에게 공동-투여하는 것의 안전성 및 효능, 뿐만 아니라 비노델빈과 조합된 페르투주맙의 안전성 및 효능을 입증할 것으로 예상된다.
- [0747] **실시예 8**
- [0748] **아로마타제 억제제와 조합된 페르투주맙**
- [0749] 이러한 실시예는 HER2-양성 및 호르몬 수용체-양성 진행성 (전이성 또는 국소 진행성) 유방암에 걸린 1선 환자에서 트라스투주맙 + 아로마타제 억제제와 조합되어 제공된 페르투주맙의 효능 및 안전성을 입증하는 무작위화/2-병기/개방 표지/멀티센터 II상 연구이다. 연구 디자인이 도 29에서 제시된다.
- [0750] **1차 목표**
- [0751] 트라스투주맙 + 아로마타제 억제제 (AI)와 조합되어 제공된 페르투주맙 대 트라스투주맙 + AI의 무진행 생존 (PFS)의 비교.
- [0752] **2차 목표**
- [0753] 하기의 것들에 관한 트라스투주맙 + AI와 조합되어 제공된 페르투주맙 대 트라스투주맙 + AI의 비교:
- [0754] - 전체 생존 (OS)
- [0755] - 전체 반응률 (ORR)

- [0756] - 임상 이득율 (CBR)
- [0757] - 반응 기간
- [0758] - 반응까지의 시간
- [0759] - 안전성 및 허용성
- [0760] - 삶의 질 (EQ-5D 질문서)
- [0761] **시험 디자인**
- [0762] 환자가 1:1 비로 2가지 치료 병기 중 하나로 무작위로 할당될 것이다:
- [0763] - 트라스투주맙 + AI와 조합된 페르투주맙 (**병기 A**).
- [0764] - 트라스투주맙 + AI (대조군 병기인 **병기 B**).
- [0765] 조사원의 재량으로, 환자는 할당된 모노클로날 항체 치료 병기와 조합하여 치료 기간의 최초의 18주까지 유도 화학요법 (도세탁셀 또는 파클리탁셀인 탁산)을 또한 받을 수 있다. 유도 화학요법을 받은 환자에서, AI로의 치료는 화학요법 유도 단계 후에 시작될 것이다.
- [0766] 분석에 대한 계층화 요인은 하기와 같을 것이다:
- [0767] - 유도 화학요법을 받도록 선택됨 (예/아니오).
- [0768] - 아주반트 호르몬 요법 이후의 시간 (<12개월, ≥12개월, 또는 선행 호르몬 요법 없음).
- [0769] 이전에 전이성 상황에서 전신성 비-호르몬 항암 요법을 받지 않은, HER2-양성 및 호르몬 수용체-양성 (에스트로겐 수용체 (ER)-양성 및/또는 프로게스테론 수용체 (PgR)-양성) 진행성 유방암 (전이성 또는 국소 진행성)에 걸린 환자.
- [0770] **포함 기준**
- [0771] 1. 18세 이상의 나이.
- [0772] 2. 폐경후 상태 >1년 (국립 종합 암 네트워크 (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인 기준, 버전 2.2011 중 하나 이상을 충족시킴).
- [0773] 3. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확증 및 문서화된, 치유성 절제를 받을 수 없는 전이성 또는 국소 진행성 질환이 있는 유방의 선암종.
- [0774] 4. 원발성 또는 전이성 종양에 대해 지역 실험실에서 평가된 바와 같은 HER2-양성 (IHC 3+ 또는 ISH 양성으로서 정의됨) (ISH 양성은 HER2 유전자 카피의 숫자 대 CEP17에 대한 신호 숫자에 대한 2.0의 이상의 비로서 정의되거나, 또는 단일 프로브 테스트에 대해서는 4를 초과하는 HER2 유전자 수치로서 정의된다).
- [0775] 5. 기관의 기준에 의해 정의되는 바와 같이 지역적으로 평가된 ER-양성 및/또는 PgR-양성으로서 정의되는 호르몬 수용체-양성.
- [0776] 6. 1개 이상의 측정가능한 병변 및/또는 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따라 평가가능한 측정불가능한 질환.
- [0777] 7. ECOG 기능 상태 0 또는 1.
- [0778] 8. 50% 이상의 좌심실 박출 계수 (LVEF).
- [0779] 9. 12주 이상의 기대 수명.
- [0780] **배제 기준**
- [0781] 1. 전이성 또는 국소 진행성 유방암 상황에서의 사전의 전신성 비-호르몬 항암 요법.
- [0782] 2. 6개월 이내의, 아주반트 또는 네오-아주반트 전신 비-호르몬 치료의 완료로부터 재발까지의 무질환 간격.
- [0783] 3. 네오아주반트 또는 아주반트 상황에서의 트라스투주맙 및/또는 라파티닙을 제외한, 임의의 유방암 치료 상황에서의 사전의 승인된 또는 연구 중인 항-HER2 작용제.

- [0784] 4. 아주반트 상황에서 트라스투주맙 및/또는 라파티닙을 받는 동안의 질환 진행.
- [0785] 5. 사전 아주반트 또는 네오아주반트 요법으로부터 초래된 지속적인 등급 2 이상 (NCI-CTC, 버전 4.0)의 혈액학적 독성의 이력.
- [0786] 6. CT 또는 MRI에 의해 평가된 바와 같은 중추 신경계 (CNS) 전이의 방사선 증거.
- [0787] 7. 등급 3 이상 (NCI-CTC, 버전 4.0)의 현재의 말초 신경병증.
- [0788] 8. 자궁경부의 상피내 암종 또는 기저 세포 암종을 제외한, 지난 5년 이내의 기타 악성종양의 이력.
- [0789] 9. 이러한 연구에서 사용되는 연구 약물 중 임의의 것의 사용을 금기할 또는 환자를 치료 관련 합병증에 대한 높은 위험에 처하게 할 중증의 미조절 동반 질환.
- [0790] 10. 하기의 실험실 결과에 의해 입증된, 부적합한 장기 기능:
- [0791] - 절대 호중구 수치 $<1,500$ 개의 세포/ mm^3 .
- [0792] - 혈소판 수치 $<100,000$ 개의 세포/ mm^3 .
- [0793] - 헤모글로빈 <9 g/dL.
- [0794] - 정상 상한치 (ULN)보다 높은 총 빌리루빈 (환자가 길버트 증후군으로 문서화되지 않은 경우).
- [0795] - AST (SGOT) 또는 ALT (SGPT) $> 2.5 \times \text{ULN}$.
- [0796] - 동반 혈청 알칼리성 포스파타제 $>2.5 \times \text{ULN}$ 이면서 AST (SGOT) 또는 ALT (SGPT) $>1.5 \times \text{ULN}$; 골 전이가 존재하고 AST (SGOT) 및 ALT (SGPT) $<1.5 \times \text{ULN}$ 인 경우에만 혈청 알칼리성 포스파타제가 $>2.5 \times \text{ULN}$ 일 수 있다.
- [0797] - 혈청 크레아티닌 >2.0 mg/dL 또는 $177 \mu\text{mol/L}$.
- [0798] - 국제 표준화 비율 (INR) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 또는 부분적 트롬보플라스틴 시간 (PTT) $>1.5 \times \text{ULN}$ (치료적 응고 중이지 않은 경우).
- [0799] 11. 미조절 고혈압 (수축기 >150 mm Hg 및/또는 확장기 >100 mm Hg) 또는 임상적으로 유의한 (즉, 활성인) 심혈관 질환: 최초 연구 의약 이전의 6개월 이내의 뇌혈관 사고 (CVA)/뇌졸중 또는 심근 경색증, 불안정 협심증, 등급 II 이상의 뉴욕 심장 협회 (NYHA)의 울혈성 심부전 (CHF), 또는 의약을 필요로 하는 중증 심장 부정맥.
- [0800] 12. HIV, HBV, 또는 HCV로의 현재의 공지된 감염.
- [0801] 13. 진행성 악성종양의 합병증으로 인한 안정 시의 호흡곤란, 또는 지지 산소 요법을 필요로 하는 기타 질환.
- [0802] 14. 무작위화 28일 전 이내의 대수술 절차 또는 중대한 외상 손상, 또는 연구 치료 과정 동안 대수술이 필요할 것으로 예상됨.
- [0803] 15. 상부 위장관의 신체 완전성의 결여, 임상적으로 유의한 흡수장애 증후군, 또는 경구 의약 섭취 불능.
- [0804] 16. 무작위화 14일 전 이내에 감염에 대해 정맥내 (IV) 항생제를 받음.
- [0805] 17. 코르티코스테로이드 (10 mg/일 메틸프레드니솔론과 동가이거나 이보다 큰 용량)로의 현재의 만성 일일 치료 (흡입형 스테로이드는 제외).
- [0806] 18. 연구 약물 중 임의의 것 또는 재조합 인간 또는 인간화 항체의 부형제에 대한 공지된 과민증.
- [0807] 19. 무작위화 28일 전 이내의 임의의 연구 치료를 받은 이력.
- [0808] 20. 임의의 임상 시험에 동시에 참여함.
- [0809] **병기 A**
- [0810] 페르투주맙 (IV 주입)
- [0811] 제1 치료 사이클의 제1일의 840 mg의 로딩 용량으로 투여된 후, 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 420 mg이 투여됨.
- [0812] 페르투주맙의 초기 주입은 $90 (\pm 10)$ 분에 걸쳐 투여될 것이고, 환자를 주입-관련 증상 예컨대 발열, 오한 등에

대해 주입 종료로부터 30분 이상 동안 관찰한다. 주입 중단 또는 감속이 이같은 증상을 감소시킬 수 있다. 주입이 잘 허용되면, 후속 주입은 30 (± 10)분에 걸쳐 투여될 수 있으며, 여기서 환자를 추가로 30분 동안 관찰한다.

[0813] 트라스투주맵 (페르투주맵 후에 투여된 IV 주입)

[0814] 제1 치료 사이클의 제1일의 8 mg/kg의 로딩 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 6 mg/kg; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0815] AI (경구)

[0816] 제품 표지에 따라 투여됨 (아나스트로졸: 하루에 한번 1 mg; 레트로졸: 하루에 한번 2.5 mg).

[0817] 유도 화학요법

[0818] 치료 기간의 최초 18주까지 유도 화학요법을 받는 환자는 각각의 제품 표지에 따라 투여되는 탁산 (3주마다의 도세탁셀 또는 매주마다의 파클리탁셀)을 받을 것이다. 화학요법은 모노클로날 항체 (페르투주맵 및/또는 트라스투주맵) 주입 후에 투여될 것이다.

[0819] 유도 화학요법을 받는 환자에서, AI로의 치료는 화학요법 유도 단계 후에 시작될 것이다.

[0820] **대조군 병기 - 병기 B**

[0821] 트라스투주맵 (IV 주입)

[0822] 제1 치료 사이클의 제1일의 8 mg/kg의 로딩 용량, 이어서 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 6 mg/kg; 제품 표지에 따라 투여되어야 함.

[0823] AI (경구)

[0824] 제품 표지에 따라 투여됨 (아나스트로졸: 하루에 한번 1 mg; 레트로졸: 하루에 한번 2.5 mg).

[0825] 유도 화학요법

[0826] 연구 병기에 대한 것과 동일함.

[0827] **1차 효능 결과**

[0828] PFS (무작위화부터 최초의 방사선 사진으로 문서화된 질환 진행 또는 임의의 원인의 사망 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의됨).

[0829] **2차 효능 결과**

[0830] - OS

[0831] - ORR

[0832] - CBR

[0833] - 반응 기간

[0834] - 반응까지의 시간

[0835] **안전성**

[0836] - 유해 사례 (AE) 및 중증 유해 사례 (SAE)의 발생률 및 중증도

[0837] - CHF의 발생률

[0838] - 연구 과정에 걸친 LVEF

[0839] - 실험실 테스트 이상

[0840] 페르투주맵, 트라스투주맵 및 AI의 조합물이 환자 집단에서 안전하고 효과적일 것으로, 그리고 페르투주맵을 트라스투주맵 및 AI에 첨가하는 것이 페르투주맵이 없는 트라스투주맵 + AI와 비교하여 무진행 생존 (PFS)을 연장시킬 것으로 예상된다

[0841] 실시예 9

[0842] 암 환자에서 전체 생존 (OS)을 개선시키기 위한 페르투주맙

[0843] **배경:** 상기 실시예 3에서의 CLEOPATRA 연구에서, 808명의 HER2-양성 1선 (1L) 전이성 유방암 (MBC) 환자가 위약 +트라스투주맙+도세탁셀 (Pla+T+D) 또는 페르투주맙+트라스투주맙+도세탁셀 (P+T+D)로 치료로 무작위화되었다. 독립적 검토 시설의 무진행 생존인 1차 종점이 Pla+T+D에 비해 P+T+D로 유의하게 개선되었다 (위험비 (HR)=0.62; P<0.0001; 중앙값, 18.5개월 대 12.4개월) (상기 실시예 3). 이러한 실시예는 더 긴 추적 후의 2차 중간 전체 생존 (OS) 분석을 포함한다.

[0844] **방법:** 이러한 중간 전체 생존 (OS) 분석을 전체 I형 오차를 5%로 유지시키는 오브라이언-플레밍 (OBF) 중단 경계와 함께 랜-디메츠 α -소비 함수를 적용하여 수행하였다. 관찰된 OS 사례의 수를 기초로, 이러한 분석에서의 통계적 유의성에 대한 OBF 경계는 $P \leq 0.0138$ 이었다. 선행 치료 상태 및 지리학적인 지역에 의해 계층화된 로그-순위 테스트를 사용하여 치료 의향 집단에서 병기들 간의 OS를 비교하였다. 카플란-마이어 접근법을 사용하여 양쪽 병기에서의 중앙값 OS를 추정하였다; 계층화된 콕스(Cox) 비례 위험 모델을 사용하여 HR 및 95% CI를 추정하였다. 계층화 인자 및 기타 주요 기준선 특성에 대해 OS의 하위군 분석을 수행하였다.

[0845] **결과:** 이러한 분석 시점에, 중앙값 추적은 30개월이었고, 267명의 사망 (최종 분석에 대한 예정 사례의 69%)이 발생하였다. 결과는 P+T+D를 지지하는 OS에서의 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (HR=0.66; 95% 신뢰 구간 (CI), 0.52-0.84; P=0.0008). 이러한 HR은 사망 위험에서의 34% 감소를 나타낸다. 분석이 통계적 유의성을 달성하였고, 따라서 확증적 OS 분석으로 간주된다. Pla 병기에서는 중앙값 OS가 37.6개월이었고, P 병기에서는 도달하지 않았다. 선행 (네오)아주반트 요법 (HR=0.66; 95% CI, 0.46-0.94); 선행 (네오)아주반트 요법 없음 (HR=0.66; 95% CI, 0.47-0.93); 선행 (네오)아주반트 T (HR=0.68; 95% CI, 0.30-1.55); 호르몬 수용체-음성 질환 (HR=0.57; 95% CI, 0.41-0.79); 및 호르몬 수용체-양성 질환 (HR=0.73; 95% CI, 0.50-1.06)을 포함하여, 기준선 변수 및 계층화 인자를 기초로 하는 미리 정해진 하위군에서 치료 효과가 일반적으로 일관적이었다. OS 비율의 카플란-마이어 추정치는 1, 2, 및 3년에서 P+T+D로의 생존 이득을 나타낸다.

표 14

페르투주맙에 의한 전체 생존 이득

	Pla+T+D	P+T+D	Δ
	생존율, %		
1년	89.0	94.4	5.4
2년	69.4	80.7	11.3
3년	50.4	65.8	15.4

[0846]

[0847] 대다수의 환자가 연구 치료 중단 후 항암 요법을 받았다 (64% Pla 병기, 56% P 병기). HER2-지향성 작용제 (T, 라파티닙, T 엠탄신)로의 후속 요법이 병기들 간에 균형을 이루었다. 사망 원인은 최초의 중간 OS 분석에서 변하지 않고 유지되었으며, 여기서 가장 통상적인 원인은 진행성 질환이었다. 사망에 이르는 유해 사례는 드물었고, 병기들 간에 균형을 이루었다.

[0848] **결론:** Pla+T+D와 비교하여 P+T+D로 HER2-양성 1L MBC 환자를 치료하는 것이 OS 개선과 연관되었고, 이는 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미가 있었다. 이러한 결과들은 P+T+D 체계를 사용하는 조합된 HER2 차단 및 화학요법이 1L 상황에서 HER2-양성 MBC 환자에 대한 표준 치료로 간주될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0849] OS에 관한 이러한 데이터는 예를 들어 상기 실시예 4에서와 같은 제조품 내에 페르투주맙에 관련된 처방 정보와 함께 포장 삽입물 상에 포함될 수 있다.

[0850] 실시예 10

[0851] HER2-양성 진행성 유방암 환자에 대한 1선 요법으로서의 페르투주맙 및 트라스투주맙 + 탁산 (PERUSE)

[0852] **배경:** 인간화 모노클로날 항체인 페르투주맙 (P)은 수용체의 이량체화 도메인에 결합하고 다른 HER 패밀리 구성원과의 이종이량체화를 방지함으로써 HER2 하류의 신호전달을 억제한다. P가 인식하는 에피토프는 트라스투주맙 (H)이 결합하는 것과 구별되고, 따라서 이들의 상보적인 작용 메커니즘은 더욱 포괄적 HER2 차단을

초래한다. III상 시험 CLEOPATRA로부터의 데이터는 HER2-양성 전이성 유방암 (BC)에 대한 1선 치료로서 H + 도세탁셀 + 위약과 비교하여 P + H + 도세탁셀을 받은 환자에서의 유의하게 개선된 PFS를 나타냈다.

[0853] **시험 디자인:** 이는 전이성 암에 대해 전신 비-호르몬 항암 요법으로 치료되지 않은 HER2-양성 전이성 또는 국소 재발성 BC 환자에서의 IIIb상/멀티센터/개방 표지/단일 병기 연구이다. 환자는 지역 가이드라인에 따라 P: 840 mg 초기 용량, 420 mg q3w IV; H: 8 mg/kg 초기 용량, 6 mg/kg q3w IV; 탁산: 도세탁셀, 파클리탁셀, 또는 nab-파클리탁셀을 받을 것이다. 치료는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성이 있을 때까지 투여될 것이다. 예정된 프로토콜의 수정은 호르몬 수용체-양성 환자가 임상 관례에 따라 탁산 요법의 완료 후에 P+H와 함께 내분비 요법을 받게 허용할 것이다.

[0854] **적격성 기준:** 기준선에서, 환자는 LVEF가 $\geq 50\%$ 이어야 하고, ECOG PS가 0, 1, 또는 2이어야 하며, 무질환 간격이 ≥ 6 개월이어야 하고, 전이성 BC의 치료를 위한 선행 항-HER2 작용제를 받지 않았어야 한다. 치료 동안 질환 진행이 없었으면, (네오)아주반트 상황에서의 선행 H 및/또는 라파티닙이 허용된다. 환자는 자궁경부의 상피내 암종 또는 기저 세포 암종 이외의 지난 5년 이내의 다른 악성종양을 겪지 않았어야 한다. CNS 전이의 임상 또는 방사선사진 증거 또는 임상적으로 유의한 심장혈관 질환이 없어야 한다.

[0855] **구체적인 목표:** CLEOPATRA 모집 이전의 (네오)아주반트 상황에서 H가 광범위하게 이용가능하지 않았기 때문에, CLEOPATRA의 환자의 비교적 낮은 비율이 이전에 H를 받았다. PERUSE는 선행 H 요법에 대한 더 넓은 노출을 겪었을 것 같은 환자 집단에서 HER2-양성 전이성 또는 국소 진행성 BC 환자에 대한 1선 요법으로서의 P + H + 선택된 탁산의 안전성 및 허용성을 평가할 것이다.

[0856] **통계 방법:** PERUSE 연구의 1차 종점은 안전성 및 허용성이다. 2차 종점에는 PFS, OS, ORR, CBR, 반응 기간, 반응까지의 시간 및 삶의 질이 포함된다. 환자를 추적하는데 실패하였거나, 환자가 동의를 철회하였거나 또는 사망하지 않은 한, 최종 환자가 마지막 연구 치료를 받은 후 12개월 이상 동안 1500명의 환자가 추적되었을 때, 또는 연구가 스폰서에 의해 조기에 종결된다면, 최종 분석이 수행될 것이다. ~350, 700, 및 1000명의 환자의 등록 후에 안전성 분석이 계획된다. 추가적으로, 데이터 및 안전성 모니터링 위원회는 ~50명의 환자가 등록된 후, 그리고 그 후 6개월마다 안전성 데이터를 검토할 것이다.

[0857] 이러한 실시예에서의 프로토콜에 따라 HER2-양성 진행성 유방암 환자에 대한 1선 요법으로서 페르투주맙 및 트라스투주맙 + 탁산이 효과적일 것으로 예상된다.

[0858] 실시예 11

[0859] 저-HER3 난소암에서의 화학요법과 조합된 페르투주맙

[0860] 상피 난소암은, 원발성 복막암, 및 난관 암종과 함께, 유럽에서 여성의 암-관련 사망의 5번째 선도 원인이다 (문헌 [Bray et al. Int. J. Cancer 113:977-90 (2005)]). 종종 난소암은 진행 단계로 진행되었을 때까지 진단되지 않고, 이러한 시점에서의 표준 치료는 수술 절제에 이어지는 화학요법이다. 탁산을 백금-기반 화학요법에 추가하는 것이 환자의 약 80%가 완전 반응 (CR)을 달성하는 것을 초래하였지만, 대부분의 환자에서 질환이 재발하고, 상피 난소암으로 진단된 환자의 50% 초과는 결국 이들의 질환으로 인해 사망한다 (문헌 [Du Bois et al. Cancer 115:1234-1244 (2009)]). 백금-기반 화학요법의 실패 후에는, 치료 선택권이 거의 없다. 백금-민감성 질환의 환자 (질환 재발이 백금-기반 화학요법의 마지막 사이클의 6개월 초과 후에 발생함)는 종종 백금-기반 요법으로 재치료되고, 무진행 생존 (PFS)이 약 9-10이다; 그러나, 원발성 백금-저항성 질환의 환자의 경우는, 예후가 상당히 나쁘다. 이러한 환자들에 대해서는, 백금-기반 요법으로의 재치료 또는 수술이 합리적이지 않고, 대신 백금-저항성 질환의 환자는 종종 단일-작용제 화학요법 예컨대 토포테칸, PEG화 리포솜 독소루비신 (PLD), 파클리탁셀 및 겐시타빈으로 치료된다.

[0861] 백금-저항성 질환의 환자에 대한 객관적 반응률은 10-20%인 한편, 중앙값 무진행 생존 (PFS)은 3.5-4개월 범위이다. 백금-저항성 질환은 치유성이 아니다; 이러한 환자에 대한 치료 목표는 증상 경감, 생존 연장, 및 삶의 질 (QoL) 개선을 포함한다. 전반적으로, 지난 20년에 걸쳐 수행된 주요 임상 시험으로부터의 결과는 진행성 질환이 있는 환자에 대한 중앙값 PFS가 16-23개월 범위인 한편 중앙값 전체 생존 (OS)은 31-65개월 범위라는 것을 나타낸다.

[0862] 대부분의 난소암 세포주 및 다수의 난소암 생검 샘플은 HER 수용체 패밀리의 모든 구성원을 발현한다 (문헌 [Campiglio et al. J. Cell Biochem 73:522-32 (1999)]). EGFR 및 HER2가 가장 광범위하게 연구되었고, 이러한 수용체 또는 연관된 세포내 티로신 키나제를 표적으로 하는 다중 작용제들이 테스트되었다.

- [0863] 최근의 연구에서, 정량적 HER2 단백질 분석은 양성 난소 종양 및 정상 난소와 비교하여 악성 난소 종양에서 HER2 수준이 유의하게 더 높다는 것을 입증하였다. 또한, HER2와 HER3 단백질 수준 간의 상관관계가 나타났다 (문헌 [Steffensen et al. Int J Oncol. 33:195-204 (2008)]). 세포 배양 시스템에서의 연구는 헤레글린-활성화 HER3-HER2 이중이량체가 임의의 가능한 수용체 조합의 가장 강한 증식성 및 형질전환 반응을 유발한다는 것을 나타냈다 (문헌 [Pinkas-Kramarski et al. EMBO J. 15:2452-67 (1996)]; [Riese et al. Mol Cell Biol 15:5770-6 (1995)]; [Mol Cell Biol 16:735 (1996)]에서의 정오표). 이러한 생물학적 반응의 효능은 MAP 키나제 및 PI3 키나제 경로의 이중적이고 효율적인 활성화의 결과일 것이다. 또한, HER3은 PI3 키나제/AKT 경로의 가장 강력한 활성화제이다 (문헌 [Olayioye et al. EMBO J 19:3159-67 (2000)]). HER2-중폭 유방암 세포주에서의 연구는 HER3이 HER2 신호전달에 결정적이지만 EGFR은 그렇지 않다는 것과 HER3이 3차원 배양에서 성장을 억제하였고 생체내 이중이식편의 급속한 종양 퇴화를 유도하였다는 것을 나타낸다 (문헌 [Lee-Hoeflich et al. Cancer Res 68:5878-87 (2008)]).
- [0864] 추가적으로, HER3 발현이 난소암에서의 가능한 위험 인자로서 연루되었다 (문헌 [Tanner et al. J Clin Oncol 24:4317-23 (2006)]).
- [0865] 백금-기반 화학요법으로의 치료 후에 재발하였거나 백금-기반 화학요법에 대해 불응성인 진행성 난소암 환자에서의 II상 멀티센터 시험 (TOC2689g)에서, 코호트 1에 등록된 환자 (n=61)는 각각의 3주 사이클의 제1일에 840 mg의 로딩 용량의 페르투주맙에 이어서, 420 mg 페르투주맙을 받았고, 코호트 2의 환자 (n=62)는 각각의 3주 사이클의 제1일에 1050 mg 페르투주맙을 받았다. 전체 반응률 및 중앙값 PFS의 관점에서 양쪽 코호트에서 유사한 결과가 관찰되었다. 8명의 환자 (각각의 코호트에서의 4명)가 6개월 이상 동안 지속되는 안정한 질환 (SD)의 증거가 있었다. 전체 집단에 대해 중앙값 PFS 및 OS는 각각 6.6주 및 52.7주였다.
- [0866] 이러한 연구의 결과는 백금-민감성 및 백금-저항성 집단에서의 2개의 무작위화 II상 시험에 이르렀다. 연구 TOC3258g에서, 겐시타빈 + 페르투주맙 대 겐시타빈 + 위약의 효능 및 안전성이 백금-기반 화학요법에 대해 저항성인 진행성 난소암, 원발성 복막암 또는 난관암 환자에서 평가되었다 (문헌 [Amler et al. J Clin Oncol 26:5552 (2008)]). 이러한 연구는 질환 진행 시점에 환자가 교차되어 페르투주맙을 받게 하였다. 중앙값 PFS는 겐시타빈 + 위약 병기에서는 2.6개월이었고, 겐시타빈 + 페르투주맙 병기에서는 2.9개월이었다. 중앙값 OS는 치료 병기들 간에 유사하였다. 가장 통상적인 유해 사례 (AE) 중에서, 페르투주맙-치료 코호트에서 증가된 것 (6명 이상의 환자)에는 피로, 오심, 설사, 등 통증, 소화불량, 구내염, 두통, 코피, 콧물, 발진, 및 등급 3-4 호중구감소증이 포함되었다.
- [0867] 연구 B017931에서, 백금-기반 요법 6개월 후에 재발을 겪은 149명의 난소암 환자가 무작위화되어 페르투주맙이 있는 파클리탁셀 및 카르보플라틴 또는 겐시타빈의 조합물 또는 페르투주맙이 없는 이러한 조합물을 받았다. 6회의 치료 사이클 후, 화학요법을 중단하였고, 화학요법 + 페르투주맙 병기의 환자는 11회까지의 추가적인 사이클 동안 페르투주맙 단독을 계속 받았다 (총 17 사이클의 페르투주맙). 전체적인 군에 대해 PFS 또는 OS에서 유의한 차이가 없었다. 중앙값 PFS는 화학요법 + 페르투주맙 군에 대한 34.1주 대 화학요법 단독 군에 대한 31.3주였다; 그러나, 6-12개월의 치료가 없는 간격으로의 HER3 mRNA 발현의 예비 서브세트 분석은 높은 수준의 HER3 mRNA를 발현하는 환자에서의 임상 이득을 향한 경향을 가리켰다 (문헌 [Kaye et al. J Clin Oncol 26:5520 (2008)]).
- [0868] 양쪽 무작위화 II상 연구에 등록된 환자로부터의 아카이브 조직 샘플을 정량적 역전사효소 폴리머라제 연쇄 반응 (qRT-PCR)에 의해 HER 수용체 EGFR, HER2, HER3, 및 2개의 HER 리간드인 앰피레글린 및 베타셀룰린의 mRNA 발현 수준에 대해 시험하였다.
- [0869] 종양 HER3 mRNA 발현만이 PFS에서의 유의한 차이와 연관되었다. 임상 반응을 달성한 환자에 대해, PR이 겐시타빈 + 페르투주맙 병기의 환자 9명 및 겐시타빈 + 위약 병기 3명에서 관찰되었다. PR이 있는 겐시타빈 + 페르투주맙 환자 중 6명이 종양 HER3 mRNA 수준이 중앙값 수준보다 낮았다. 대조적으로, 종양 HER3 mRNA 수준이 연구 집단의 중앙값 수준보다 낮은 겐시타빈 + 위약 병기의 환자는 PR을 겪지 않았다. 추가적인 6명의 환자가 PR을 달성하였고, 이러한 환자 모두는 종양 HER3 mRNA 수준이 연구 집단의 중앙값 수준 이상이었다. 이러한 환자들 중에서, 3명은 겐시타빈 + 페르투주맙을 받았고, 3명은 겐시타빈 + 위약을 받았으며, 이는 이러한 집단에서 페르투주맙의 효과가 없음을 시사한다.
- [0870] HER3 mRNA 발현이 중앙값 수준 이상인 환자에 대한 1.68과 대조적으로 HER3 mRNA 발현이 낮은 환자 (연구 집단의 중앙값 수준보다 낮음)는 0.32의 PFS 위험비 (HR)를 나타냈다; 즉, 페르투주맙을 첨가하는 것의 효과가 반대 방향을 향했다. HER3 mRNA 발현이 낮은 환자에 대한 OS에서 유의한 이득이 검출되지 않았다; 그러나, 더 큰 OS

를 향한 경향이 페르투주맵을 받은 환자에서 관찰되었다. 높은 HER3 mRNA 발현을 발현하는 환자에 대한 OS는 1.59의 HR을 나타냈다.

[0871] 예후 값을 평가하기 위해, HER3 mRNA 발현이 겐시타빈 + 위약 병기의 환자에 대해 PFS 및 OS와 상호관련되었다. HER3 mRNA 발현이 높은 환자 (n = 24)에 대한 5.5개월과 비교하여, HER3 mRNA 발현이 낮은 환자 (n = 35)에 대해 중앙값 PFS는 1.4개월이었다. 유사하게, HER3 mRNA 발현이 높은 환자에 대한 18.2개월과 비교하여, HER3 mRNA 발현이 낮은 환자에 대한 중앙값 OS는 8.4개월이었다.

[0872] 연구 B017931에서, HER3 mRNA 발현이 낮은 환자 (이러한 연구 집단의 중앙값 수준보다 낮음)에서, 치료 효과가 나타나지 않았다. 그러나, 6-12개월의 치료가 없는 간격으로의 환자의 탐구 분석에서, PFS의 관점에서 화학요법과 페르투주맵의 조합에 대한 이득을 향한 경향이 있었다.

[0873] **이러한 연구의 개관**

[0874] 이는 2가지 파트가 있는 멀티센터 시험이다; 비-무작위화 안전성 런-인(run-in) 파트 1 및 무작위화, 이중 맹검 파트 2.

[0875] **파트 1**은 2가지 화학요법제 (토포테칸 또는 파클리탁셀)와 새롭게 조합된 페르투주맵의 안전성 및 허용성을 평가하기 위해 수행될 것이다. 시험의 파트 2는 화학요법 (토포테칸, 파클리탁셀, 또는 겐시타빈)과 조합된 페르투주맵의 무작위화/이중 맹검/위약 제어/2-병기/멀티센터/전향 시험이다. 환자는 고형 종양에서의 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 따른 질환 진행, CA-125 평가성 질환의 부인과 암 인터그룹 (GFIG: Gynecologic Cancer Intergroup) 기준에 따른 질환 진행, 허용불가능한 독성, 동의 철회, 또는 사망이 있을 때까지 시험 의약을 받을 것이다. PFS가 시험의 파트 1에서 평가될 것이지만, 코호트 당 환자 및 PFS 사례의 수가 적기 때문에, 결과는 기술적이기만 할 것이다. 연구의 파트 1에 대한 시험 디자인이 도 30에서 제공된다.

[0876] 시험의 **파트 2**에서, 환자는

[0877] - **병기 A:** 화학요법 (토포테칸, 파클리탁셀, 또는 겐시타빈)과 조합된 페르투주맵, 또는

[0878] - **병기 B:** 페르투주맵-위약 + 화학요법 (토포테칸, 파클리탁셀, 또는 겐시타빈)

[0879] 을 받도록 1:1로 무작위화될 것이다.

[0880] 연구 의약의 할당은 환자가 페르투주맵 또는 페르투주맵-위약을 받는지 여부에 관하여 이중 맹검일 것이다. 할당된 화학요법제는 조사원의 재량일 것이다.

[0881] 시험의 파트 2에 대한 계층화 인자는 하기와 같을 것이다:

[0882] - 선택된 화학요법 코호트 (토포테칸 대 파클리탁셀 대 겐시타빈).

[0883] - 사전 항-혈관형성 요법 (예 대 아니오). 환자가 이전에 항-혈관형성제로의 맹검 시험에 참가하였으면, 환자는 이전에 항-혈관형성제를 받은 것으로 공지된 환자와 동일한 계층에 등록될 것이다.

[0884] - 백금 요법 이후의 치료가 없는 간격 (TFI) (1차 연구 치료 이전의 엄격한 3개월 미만 대 3 내지 6개월 (경계 포함)).

[0885] 연구의 파트 2에 대한 시험 디자인이 도 31에서 제공된다.

[0886] **연구의 1차 목표:**

[0887] **파트 1:** 이러한 연구의 파트 1의 1차 목표는 토포테칸 또는 파클리탁셀과 조합된 페르투주맵의 안전성 및 허용성을 결정하는 것이다.

[0888] **파트 2:** 이러한 연구의 파트 2의 1차 목표는 페르투주맵 + 화학요법이 PFS에 의해 측정될 때 위약 + 화학요법보다 우수한지를 결정하는 것이다.

[0889] **연구의 2차 목표:**

[0890] **파트 1:** 이러한 연구의 파트 1의 2차 목표는 토포테칸 또는 파클리탁셀과 조합된 페르투주맵의 PFS를 기술적으로 평가하는 것이다.

[0891] **파트 2:** 이러한 연구의 파트 2의 2차 목표는 하기의 것들과 관련하여 페르투주맵 + 화학요법이 위약 + 화학요법보다 우수한지를 결정하는 것이다:

- [0892] - OS.
- [0893] - 객관적 반응률.
- [0894] - 생물학적 무진행 간격 (PFI_{B10}).
- [0895] - 안전성 및 허용성.
- [0896] - 삶의 질.
- [0897] **효능 결과 척도**
- [0898] 하기의 효능 결과 척도가 시험의 파트 1에서 측정될 것이다:
- [0899] - 시험의 파트 1로 무작위한 시간으로부터 RECIST 버전 1.1 또는 CA-125 평가성 질환의 부인과 GCIG 기준에 따른 질환 진행 또는 임의 원인의 사망이 있을 때까지 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)의 시간으로 정의되는 PFS.
- [0900] 시험의 파트 2에 대한 효능 결과 척도는 하기와 같다:
- [0901] - 시험의 파트 2로 무작위한 시간으로부터 RECIST 버전 1.1 또는 CA-125 평가성 질환의 부인과 GCIG 기준에 따른 질환 진행 또는 임의 원인의 사망이 있을 때까지 (어느 쪽이든 먼저 발생하는 것)까지의 시간으로 정의되는 PFS.
- [0902] - 시험의 파트 2로 무작위한 시간으로부터 임의 원인의 사망까지의 시간으로 정의되는 OS.
- [0903] - RECIST 버전 1.1을 기초로 하고 최상의 (확증된) 전체 반응 (BOR)에 의해 평가될 객관적 반응률 (ORR); 시험의 파트 2에서의 치료 시작부터 질환 진행/재발까지 기록된 최상의 반응으로서 정의됨 (PD에 대한 기준으로서, 시험의 파트 2에서 치료가 시작된 이후로 기록된 최소 측정치를 취함). 환자는 반응자이기 위해 부분 반응 (PR) 또는 완전 반응 (CR)의 2가지 연속적인 평가를 받을 필요가 있다. PR 또는 CR은 4주 이상 간격의 2회의 연속적인 중앙 평가에 의해 확증되어야 한다. 기준선에서 측정가능한 질환이 있는 환자만 객관적 반응의 분석에 포함될 것이다.
- [0904] - RECIST 버전 1.1에 따라, 그리고 CA-125에 대한 50% 반응 기준을 사용하여 반응이 있는 환자가 반응자로서 정의되는 반면, RECIST에 따라 정의된 바와 같은 반응만 있는 환자는 RECIST 반응자로서 정의된다. RECIST에 따른 반응이 없지만 CA-125에 대한 50% 반응 기준을 사용하여 정의된 반응이 있는 환자는 CA-125 반응자로서 정의된다.
- [0905] - 혈청 CA-125의 점진적인 단계적 상승 (CGIG 기준을 따라 평가됨)을 기초로 시험의 파트 2 내로 무작위화한 날로부터 정상 상한치의 2배 (치료전 CA-125가 정상이거나, 또는 치료전 CA-125가 상승되었고 치료 시 초기 표준화된 환자의 경우), 또는 최하점 값의 2배 (기준선 CA-125가 상승되었고 치료 시 표준화되지 않은 환자의 경우)로의 최초로 문서화된 CA-125 수준 증가까지의 시간으로 정의되는 PFI_{B10}.
- [0906] **안전성 결과 척도**
- [0907] 연구의 파트 1에서, 환자가 3회의 치료 사이클을 받은 후 안전성 및 허용성이 평가될 것이다.
- [0908] 또한, 이러한 연구에 대한 안전성 결과 척도가 연구의 파트 1 및 2 양쪽 모두에서 평가될 것이고, 이는 하기와 같다:
- [0909] - 모든 AE, 중증 유해 사례 (SAE), NCI-CTCAE 버전 4.0 등급 ≥3의 AE, 및 연구 의약의 조기 철회를 야기한 AE의 발생률, 성질 및 중증도.
- [0910] - 연구 및 연구 치료의 조기 철회.
- [0911] - 심장 장애/울혈성 심부전 발생.
- [0912] - 실험실 테스트 이상.
- [0913] - 좌심실 박출 계수.
- [0914] **포함 기준**
- [0915] 1. 18세 이상의 여성 환자.

- [0916] 2. 낮은 HER3 mRNA 발현 수준 (코바스 z480[®] 기기 상에서의 qRT-PCR에 의해 평가된 바와 같은, 2.81 이하의 농도 비).
- [0917] 3. 조직학적으로 또는 세포학적으로 확증 및 문서화된, 백금-저항성 또는 불응성 (최소 4회의 백금 요법 사이클의 완료로부터 6개월 이내의 진행 또는 백금 요법 동안의 진행으로 정의됨)인 상피 난소암.
- [0918] 4. 1개 이상의 측정가능한 병변 및/또는 RECIST 버전 1.1에 따른 측정불가능한 질환, 또는 부인과 암 인터그룹 (GCIG) 기준에 따른 암 항원-125 (CA-125) 평가성 질환. 하기의 조직학적 유형이 적격이다:
- [0919] - 다른 방식으로 특정되지 않은 선암종.
- [0920] - 투명 세포 선암종.
- [0921] - 자궁내막모양 선암종.
- [0922] - 악성 브레너(Brenner) 종양.
- [0923] - 악성 혼합형 뮐러리안(Muellerian) 종양이 포함되는 혼합형 상피 암종.
- [0924] - 점액 선암종.
- [0925] - 장액 선암종.
- [0926] - 이행 세포 암종.
- [0927] - 미분화 암종.
- [0928] 5. 동부 종양학 협회 (ECOG) 기능 상태 0 내지 2.
- [0929] 6. 55% 이상의 LVEF.
- [0930] **페르투주맙 투여량 및 투여**
- [0931] 페르투주맙 및 페르투주맙-위약은 정맥내 주입으로서 제1 치료 사이클의 제1일에 840의 로딩 용량으로서 투여된 후, 각각의 후속 3주 사이클의 제1일에 420 mg으로서 투여될 것이다. 페르투주맙/페르투주맙-위약의 초기 주입은 60분에 걸쳐 투여될 것이고, 앓은 자세로 60분의 관찰 기간이 이어지며, 주입이 잘 허용되면, 후속 주입이 30분에 걸쳐 제공될 수 있고, 30분의 관찰 기간이 이어지며, 그 후 화학요법제가 투여될 것이다. 예비투여는 지역 관례 및 선택된 화학요법에 따라 실행되어야 한다.
- [0932] **토포테칸 투여량 및 투여**
- [0933] 토포테칸은 제품 특징의 요약에서의 지침에 따라 3주마다 제1일-제5일에 매일 30분 정맥내 주입으로서 1.25 mg/m²가 투여되어야 한다.
- [0934] **파클리탁셀 투여량 및 투여**
- [0935] 파클리탁셀은 제1일, 제8일, 제15일 및 제22일에 1시간 i.v. 주입으로서 80 mg/m²가 투여되어야 한다. 약사는 80 mg/m² 용량의 제조 및 투여에 관한 정보에 대해 제품 특징의 요약을 따라야 한다.
- [0936] **젬시타빈 투여량 및 투여**
- [0937] 젬시타빈 (연구의 파트 2 단독)은 제품 특징의 요약에서 기술된 지침에 따라 3주마다 제1일 및 제8일에 30분 정맥내 주입으로서 1000 mg/m²가 투여되어야 한다.
- [0938] **HER3 mRNA 발현**
- [0939] 시험에 참여하는 동의를 제공하기 전에, 환자는 기타 HER 패밀리 수용체 예를 들어 HER2의 mRNA 및 단백질 수준을 포함하여 HER3 mRNA 수준을 평가하기 위한 원발성 종양 조직 샘플의 수집 및 테스트에 명백하게 동의하도록 요청받을 것이다. 낮은 수준의 HER3 mRNA를 발현하는 종양이 있는 환자만 이러한 시험에 참여하는데 적격일 것이다.
- [0940] HER3 mRNA 수준에 대한 초기 스크리닝 동안, mRNA 수준에 의한 HER 패밀리 수용체의 상태의 더욱 완전한 그림을 획득하기 위해 HER3 평가와 병행으로 HER 패밀리의 기타 수용체 (예를 들어 EGFR, HER2, 또는 HER4)가 mRNA 수준 및/또는 단백질 수준에서 평가될 것이다.

- [0941] 연구 적격성에 대해 정의된 차단값은 로슈 분자진단(Roche Molecular Diagnostics)가 제공하는 "코바스[®] HER2 & HER3 (qRT-PCR) mRNA 발현 검정법"을 사용하여 코바스 z480[®] 기기 상에서 qRT-PCR에 의해 평가된 바와 같은 ≤ 2.81 의 농도 비로서 정의된다. 차단값 정의에 대한 근거는 이전 연구에서의 차단값 모델링, 뿐만 아니라 검정법이 새로운 기기 코바스 z480[®]로 전환되었기 때문에 도입되어야 하는 변환 함수를 기초로 한다. 스크리닝된 환자의 40-50%에서 HER3 mRNA 수준이 2.81의 차단값 미만일 것과 낮은 수준의 HER3 mRNA를 발현하는 환자의 30%가 기타 포함/배제 기준으로 인해 등록에 부적격일 것이 예상된다.
- [0942] 원수술로부터의 원발성 종양의 포르말린-고정, 파라핀-매립 종양 생검의 제출이 스크리닝 전에 모든 환자에 대해 요구될 것이다; 세포학 생검은 허용되는 대체물이 아니다. qRT-PCR 검정법 및 IHC를 사용하여 환자가 HER3 mRNA 발현 수준, 뿐만 아니라 기타 HER 패밀리 수용체의 mRNA 발현 및 단백질 발현 수준에 대해 평가될 것이다. HER 수용체 mRNA/단백질 발현의 이같은 평가는 1차 수술 후 및 스크리닝 전의 임의의 시점에 환자의 사전 동의를 얻은 후에 일어날 것이다.
- [0943] 토포테칸 또는 파클리탁셀과 조합된 페르투주맙이 상피 난소암, 원발성 복막, 또는 난관암 환자에서 안전하고 효과적일 것으로 예상된다.
- [0944] 또한, 효능이 PFS에 의해 측정되는 경우에 페르투주맙 + 화학요법 (토포테칸, 파클리탁셀, 또는 겐시타빈)이 상피 난소암, 원발성 복막암, 또는 난관암 환자에서 위약 + 화학요법보다 우수할 것으로 예상된다.

수탁번호

- [0945]
- 기탁기관명 : ATCC
- 수탁번호 : CRL10463
- 수탁일자 : 19900524

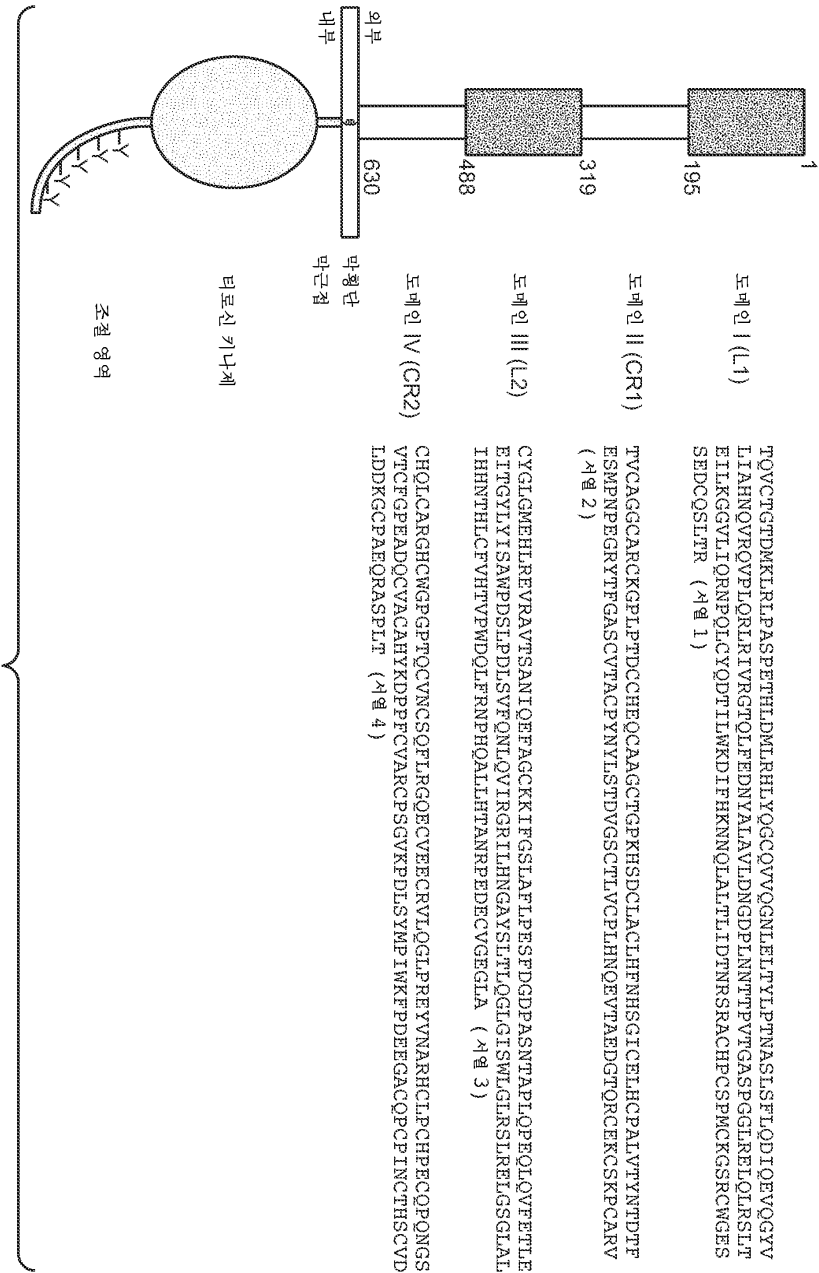
기탁기관명 : ATCC

수탁번호 : HB12697

수탁일자 : 19990408

도면

도면1



도면2a

가변 경계

	10	20	30	40
2C4	DTVMTQSHKIMSTSVGDRVSITC	[KASQDVSIGVA]	WYQQR	P
	**	*****	*	*
574	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	[KASQDVSIGVA]	WYQQR	P
		*	**	***
hum κI	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	[RASQISNYLA]	WYQQR	P

	50	60	70	80
2C4	GQSPKLLIY	[SASYRYT]	GVPDRFTSGSGSDFTFTISSVQA	
	**	*	*	*
574	GKAPKLLIY	[SASYRYT]	GVPSRFTSGSGSDFTFTISSLQP	
	*	*****		
hum κI	GKAPKLLIY	[AASSLES]	GVPSRFTSGSGSDFTFTISSLQP	

	90	100	
2C4	EDLAVYYC	[QYYIYPYT]	FGGQTKLEIK (서열 5)
	*	*	*
574	EDFATYYC	[QYYIYPYT]	FGQGTKVEIK (서열 7)
		***	*
hum κI	EDFATYYC	[QYNSLPWT]	FGQGTKVEIK (서열 9)

도면2b

가변 중계

	10	20	30	40
2C4	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISKAS	[GFTFTDYTMD]	WVKQS	
	**	*	*	*
574	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[GFTFTDYTMD]	WVRQA	
		*	*	*
hum III	EVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[GFTFSSYAMS]	WVRQA	

	50	60	70	80
2C4	HGKSLIEWIG	[DVNPNSGGSIYNQRFKG]	KASLTVDRSSRIVYM	
	*	*	*	*
574	PGKGLEWVA	[DVNPNSGGSIYNQRFKG]	RFTLSVDRSKNTLYL	
	*****	*	*	*
hum III	PGKGLEWVA	[VISGDGGSTYYADSVKG]	RFTISRDNKNTLYL	

	abc	90	100ab	110
2C4	ELRSLTFEDTAVYYCAR	[NLGPSFYFDY]	WGQGTTLTVSS (서열 6)	
	***	*	*	*
574	QMNSLRAEDTAVYYCAR	[NLGPSFYFDY]	WGQGTTLTVSS (서열 8)	

hum III	QMNSLRAEDTAVYYCAR	[GRVGYSLYDY]	WGQGTTLTVSS (서열 10)	

도면3a

페르투주맙 경계의 아미노산 서열

1	10	20	30	40	50	60
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC	KASQDVSIGVA	WYQQR	PGKAPKLLIY	SASYRYT	GVPS	
70	80	90	100	110	120	
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QYYIYPYT	FGQGTKVEIK	R	TVAAPS	VFI	PPP
130	140	150	160	170	180	
SDEQLKSGTASVVCLLNFPY	PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ	DSK	STYSLS	STLT		
190	200	210				
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPV	TKSFNR	GEC (서열 11)				

도면3b

페르투주맵 중쇄의 아미노산 서열

```

1      10      20      30      40      50      60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIY

70      80      90      100     110     120
NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLVTVSSA

130     140     150     160     170     180
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

190     200     210     220     230     240
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP

250     260     270     280     290     300
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
*

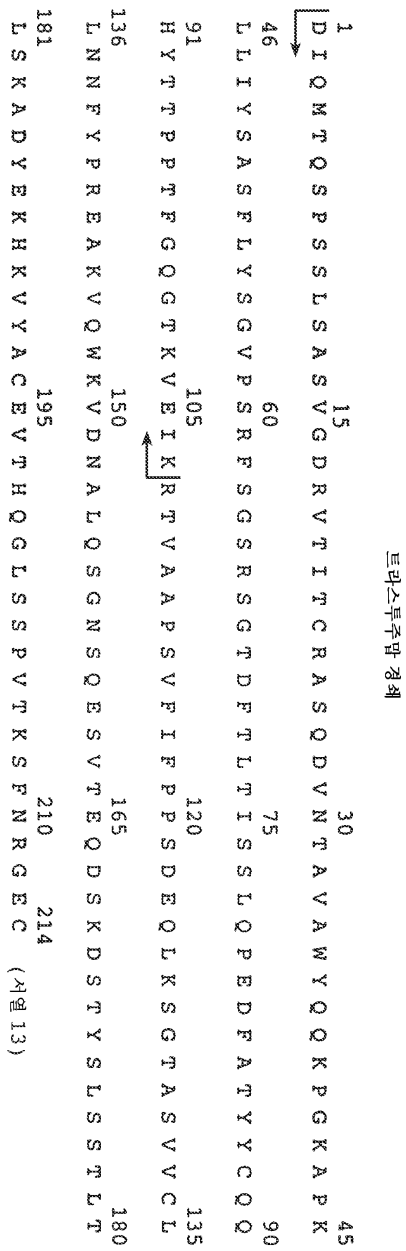
310     320     330     340     350     360
TYRVVSVLTIVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM

370     380     390     400     410     420
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ

430     440     448
QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 12)

```

도면4a



도면4b

트라스투주말 중쇄

```

1      15      30      45
└─┤ EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWRQAPGKGL
46  └─┤ EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AED
91      105      120      135
TAVVYCSRWG GDFYAMDYWGQGLVTVSS └─┤ ASTKGPSVFPLAPSS
136      150      165      180
KSTSGGTAA LGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
181      195      210      225
GLYSLS SSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDK
226      240      255      270
THTCPCPAP ELLGGPSVFLFPKPKD TLMISRTP EVTCVVVDVS
271      285      300      315
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNNSTYRVVSVLTVLHQD
316      330      345      360
WLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREE
361      375      390      405
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
406      420      435      449
SFFLYSKLTVDKSRWQQGQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

```

(서열 14)

도면5a

페르투주말 변이계 경색

1	V	H	S	D	I	Q	M	T	Q	S	P	S	S	I	S	A	S	V	G	D	R	V	T	I	T	C	K	A	S	Q	D	V	S	I	G	V	A	W	Y	Q	Q	K	P	G	K
46	A	P	K	L	L	I	Y	S	A	S	Y	R	Y	T	G	V	P	S	R	F	S	G	S	G	T	D	F	T	L	T	I	S	S	L	Q	P	E	D	F	A	T	Y	Y		
91	C	Q	Q	Y	Y	I	Y	P	Y	T	F	G	Q	G	T	K	V	E	I	K	R	T	V	A	A	P	S	V	F	I	F	P	P	S	D	E	Q	L	K	S	G	T	A	S	V
136	V	C	L	L	N	N	F	Y	P	R	E	A	K	V	Q	W	K	V	D	N	A	L	Q	S	G	N	S	Q	E	S	V	T	E	Q	D	S	K	D	S	T	Y	S	L	S	
181	T	L	T	L	S	K	A	D	Y	E	K	H	K	V	Y	A	C	E	V	T	H	Q	G	L	S	S	P	V	T	K	S	F	N	R	G	E	C	(서열15)							

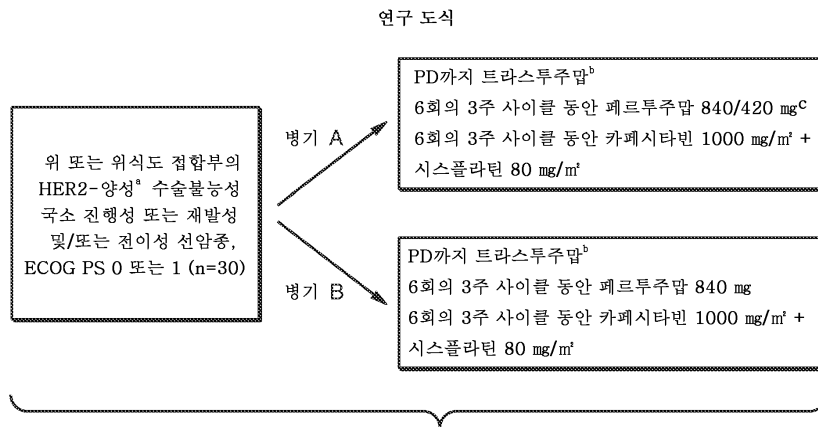
페르투주람 변이체 중쇄

1 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTEMDWVRQAPGKGTL 15 30 45
46 EWVAADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED 60 75 90
91 TAVVYCAARNLGPSEFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSSFPLAPSSK 105 120 135
136 STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG 150 165 180
181 LYSLSNVTVPSSSLGTQTYSICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT 195 210 225
226 HTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH 240 255 270
271 EDPEVKFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW 285 300 315
316 LNKGEYKKCVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSRREEM 330 345 360
361 TKNQVSLTCLVKGFYPSSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDS DGS 375 390 405
406 FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSPGK 420 435 449

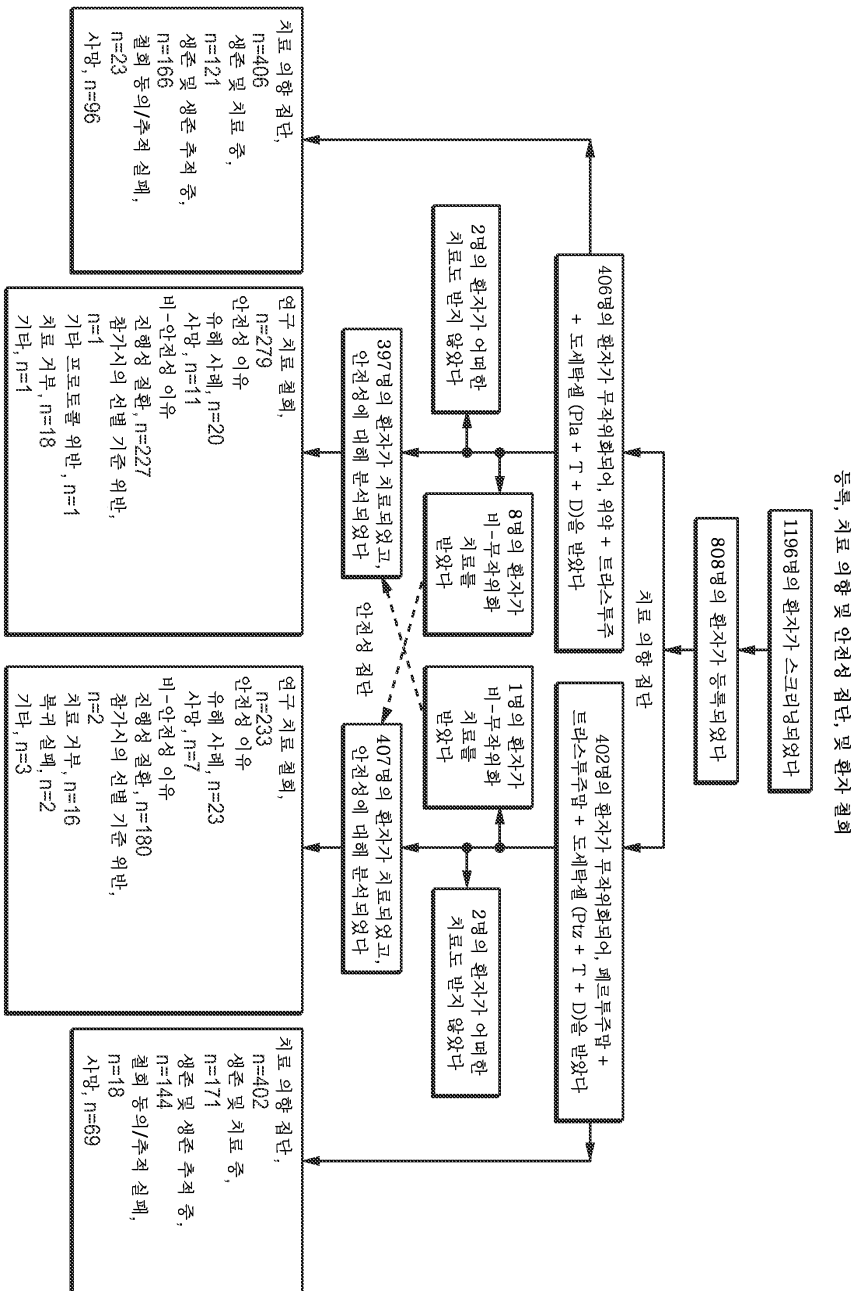
(서열 16)

도면5b

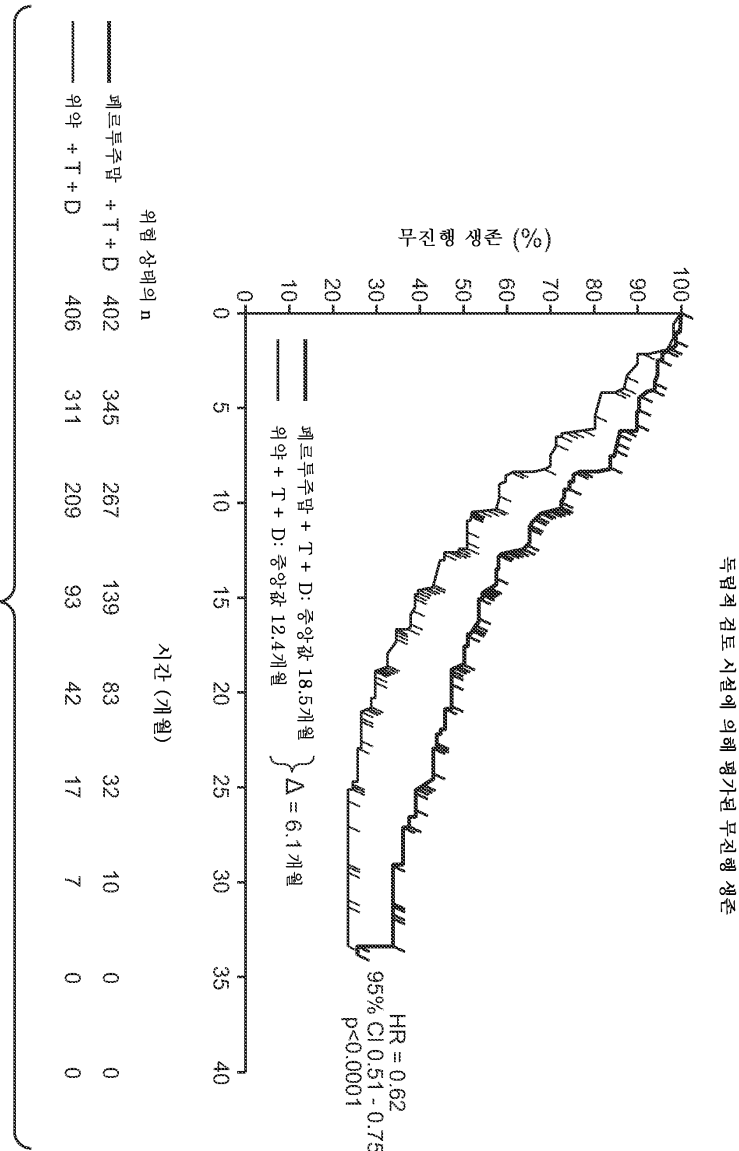
도면6



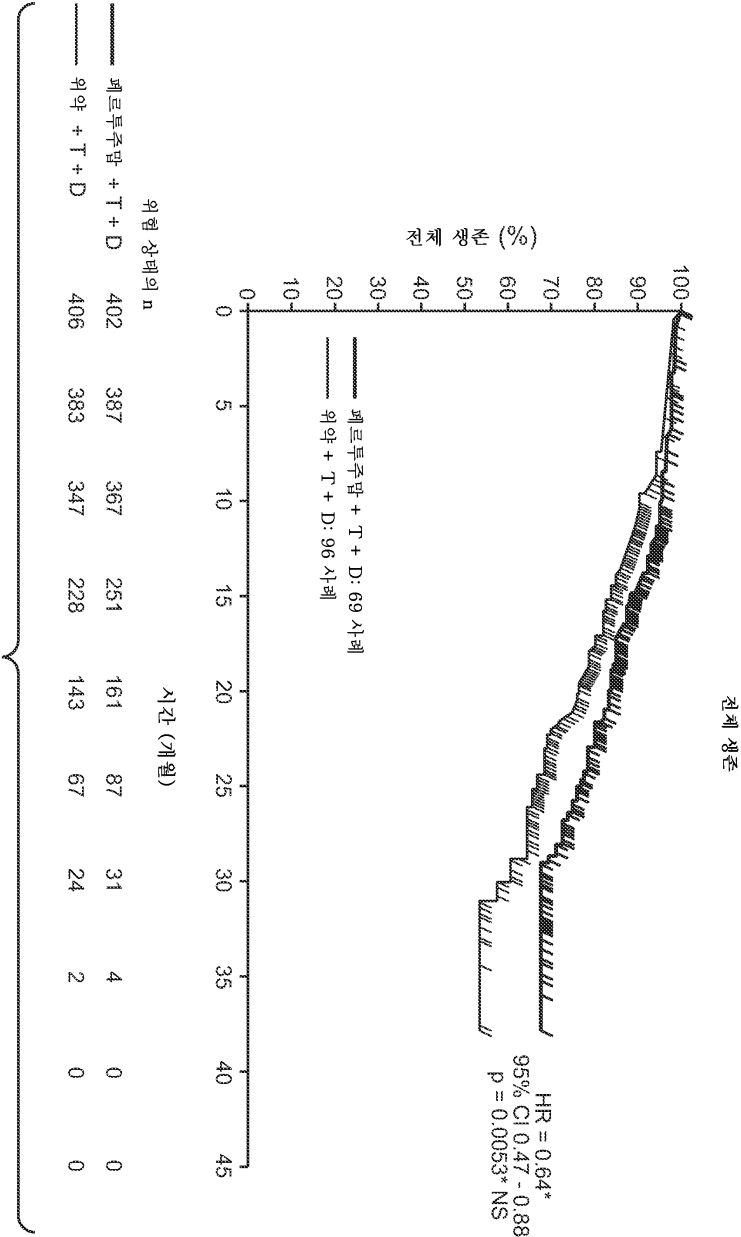
도면7



도면8

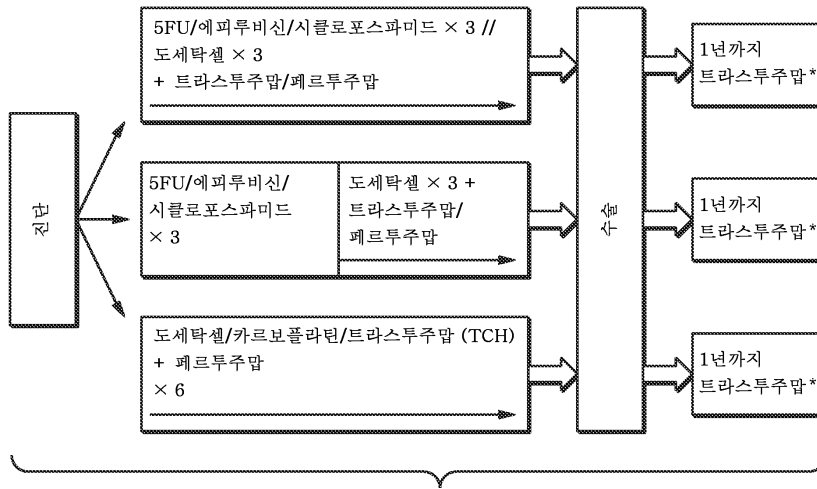


도면10

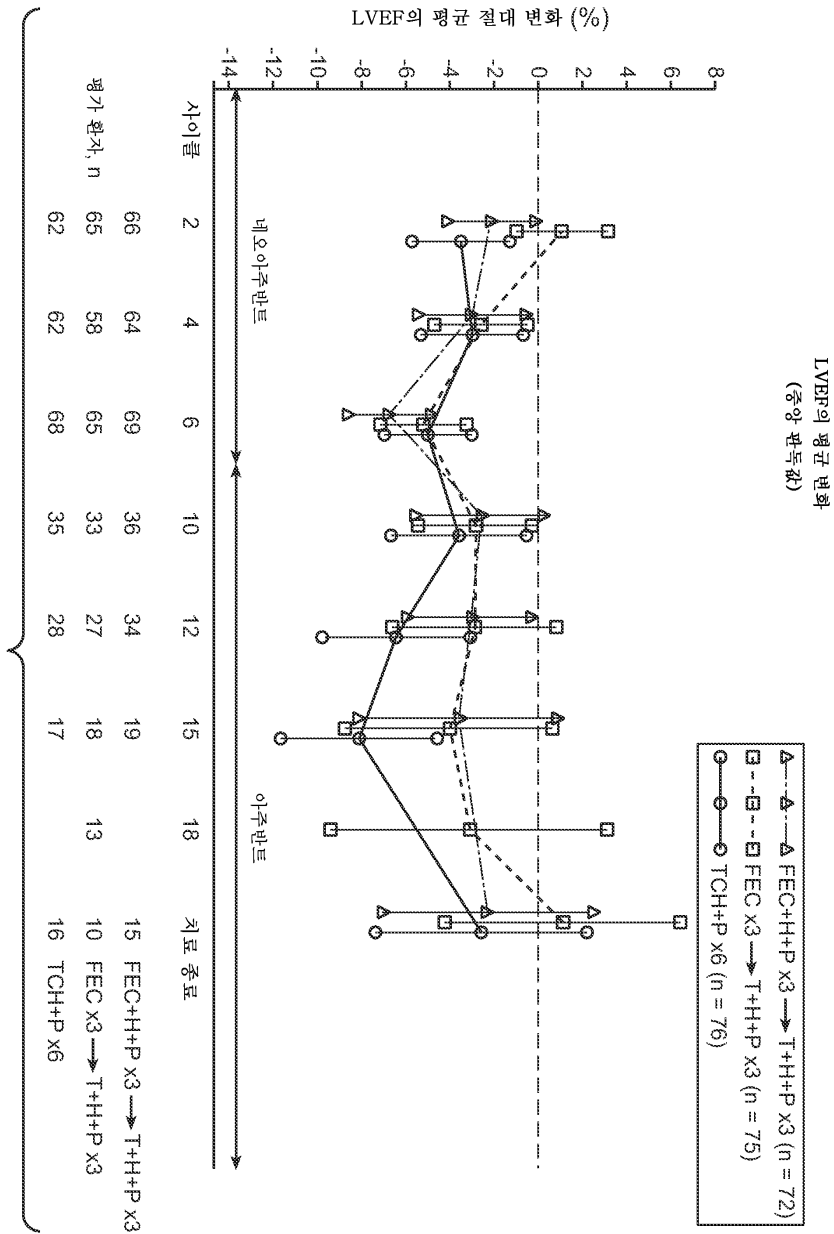


도면11

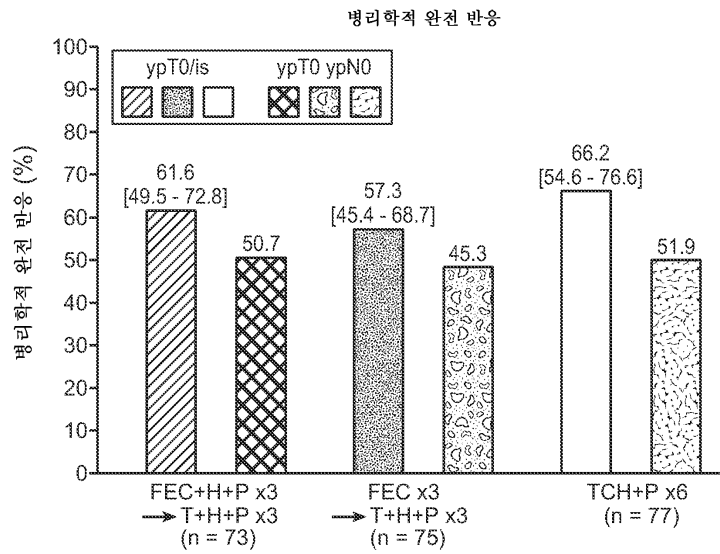
심장 위험 인자가 낮은 HER2-양성,
네오아주반트 유방암 환자에서의 도식



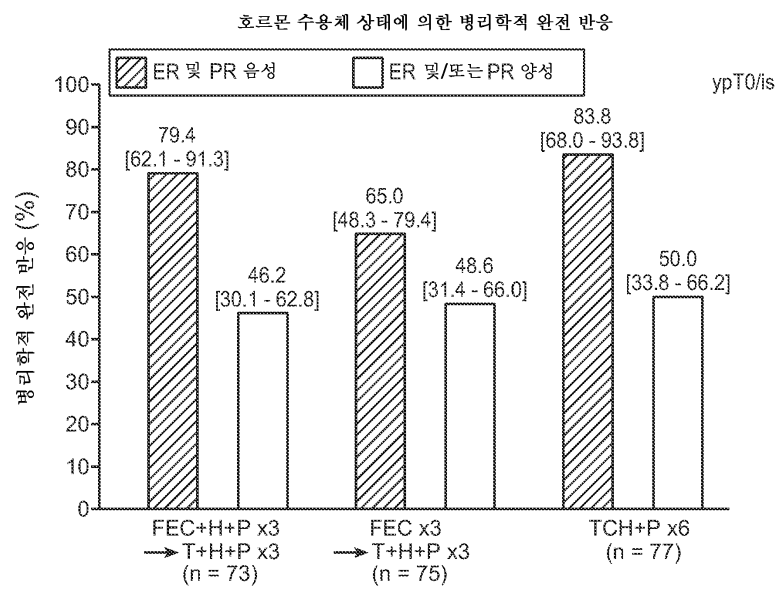
도면12



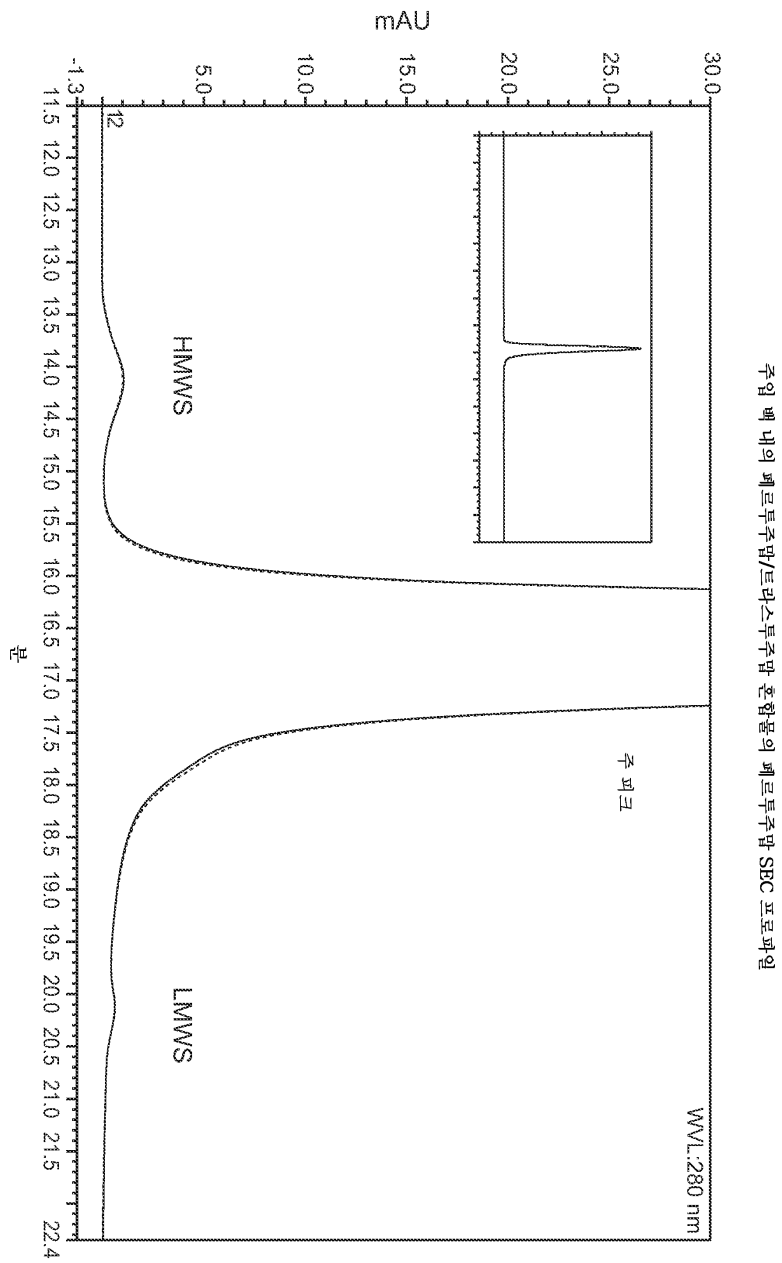
도면13



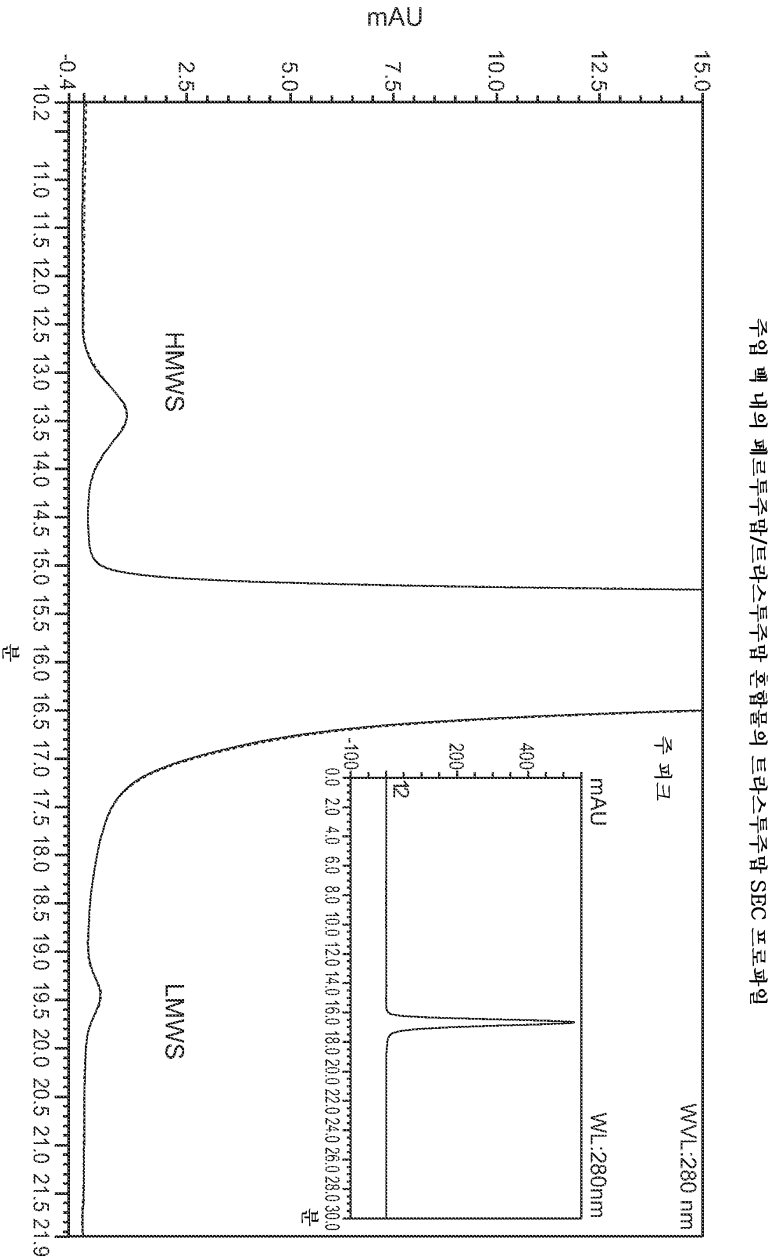
도면14



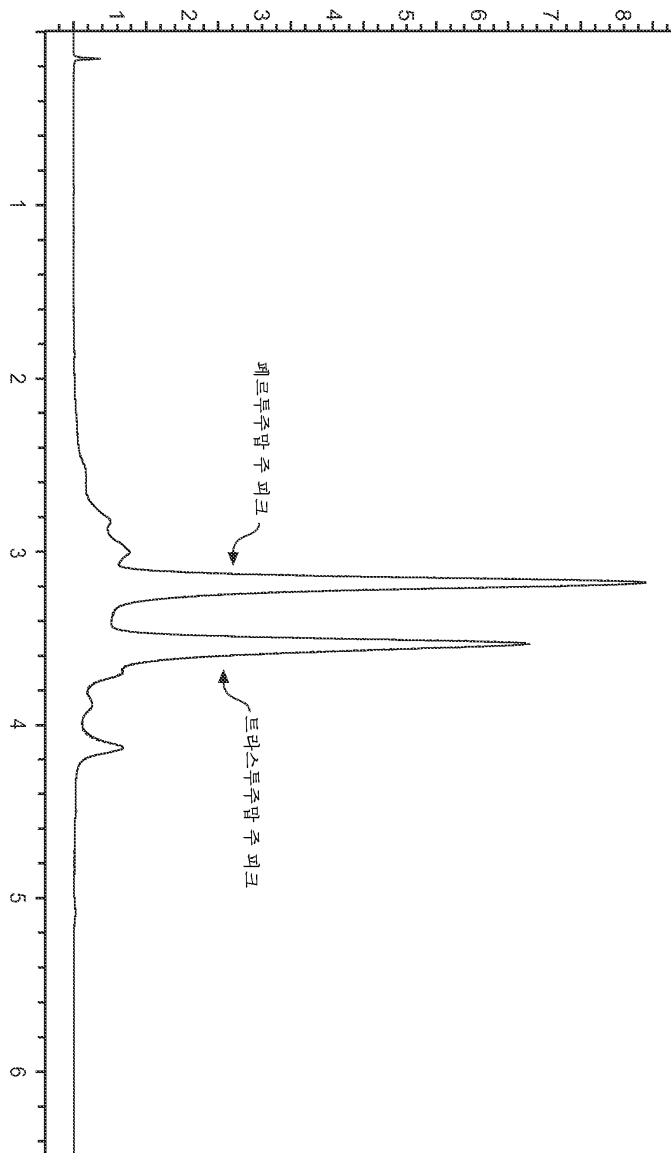
도면15



도면16

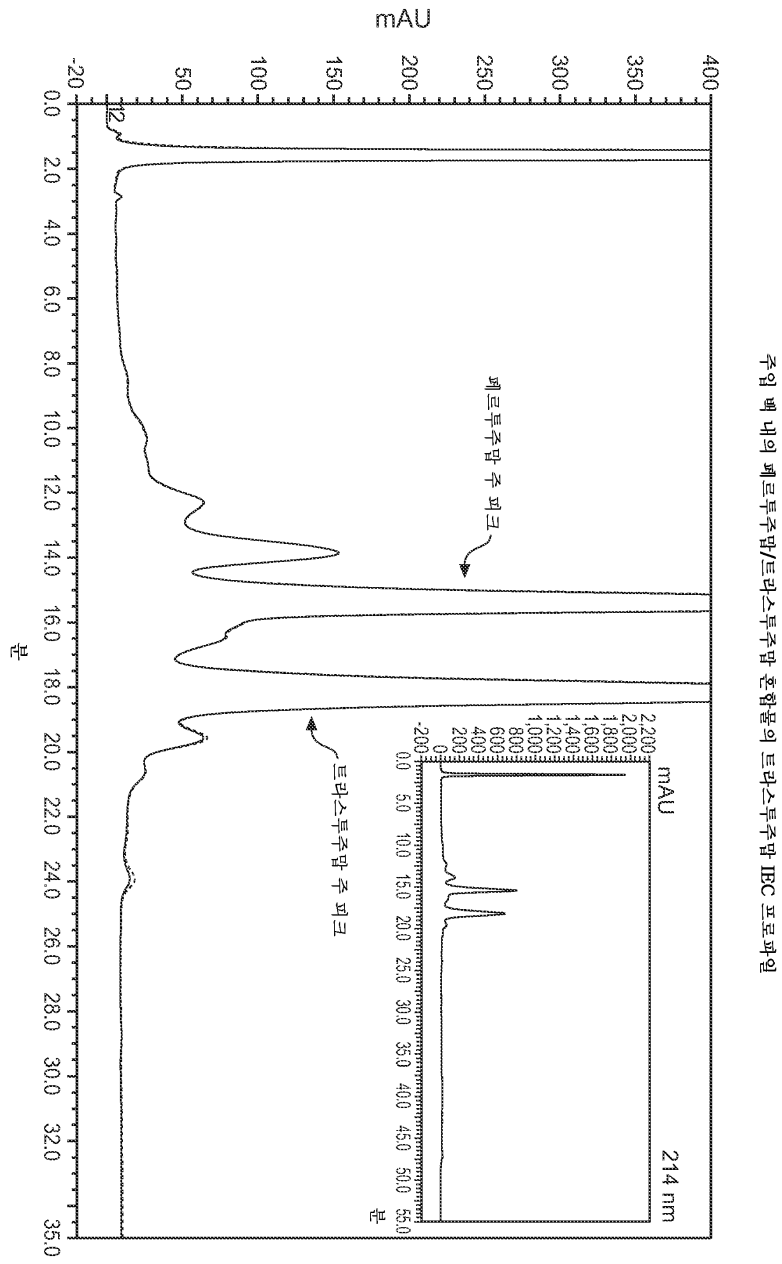


도면17

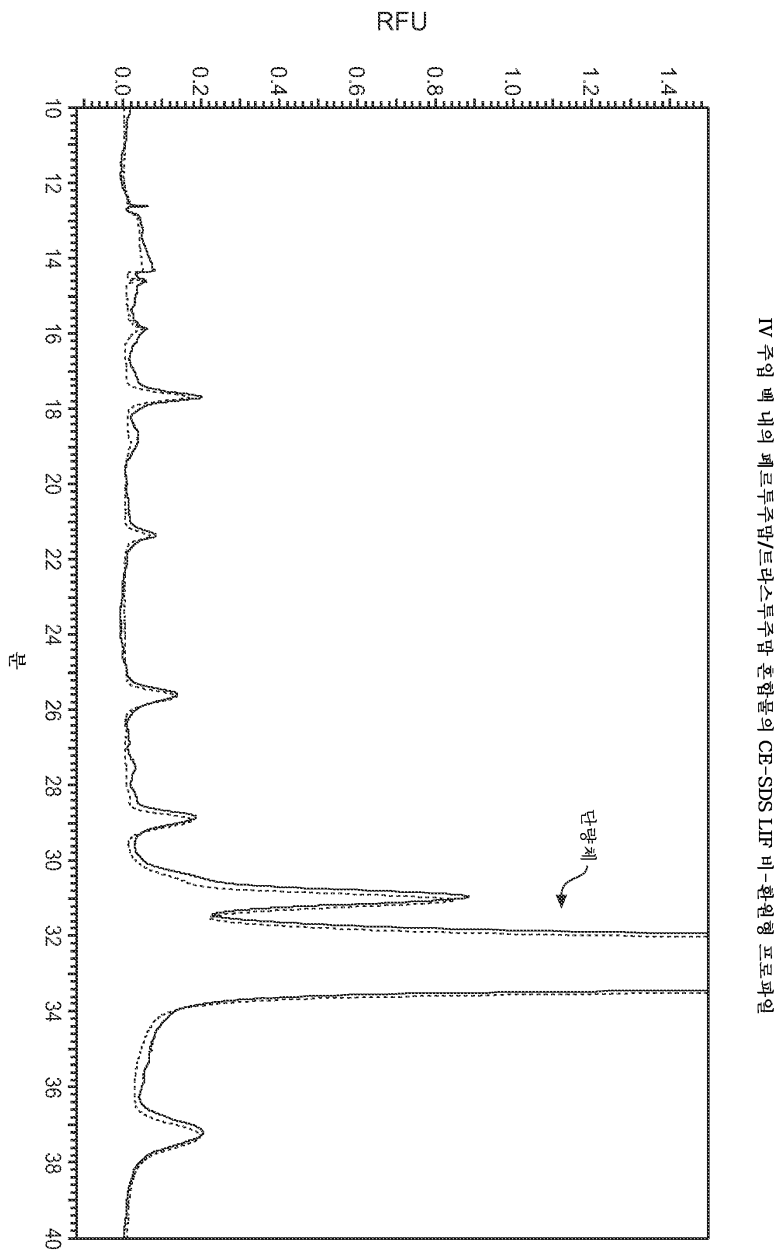


주입 배 내의 페르투주말/트라스투주말 혼합물의 페르투주말 IBC 프로파일

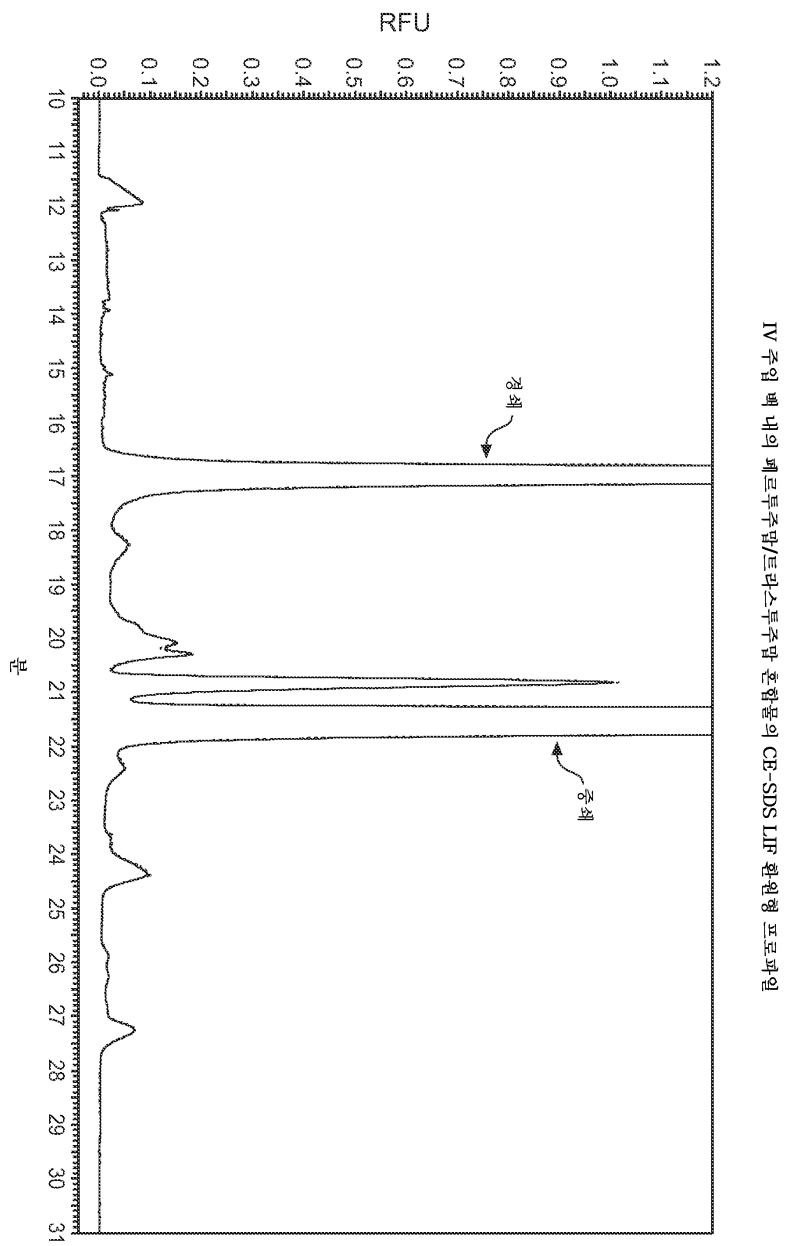
도면18



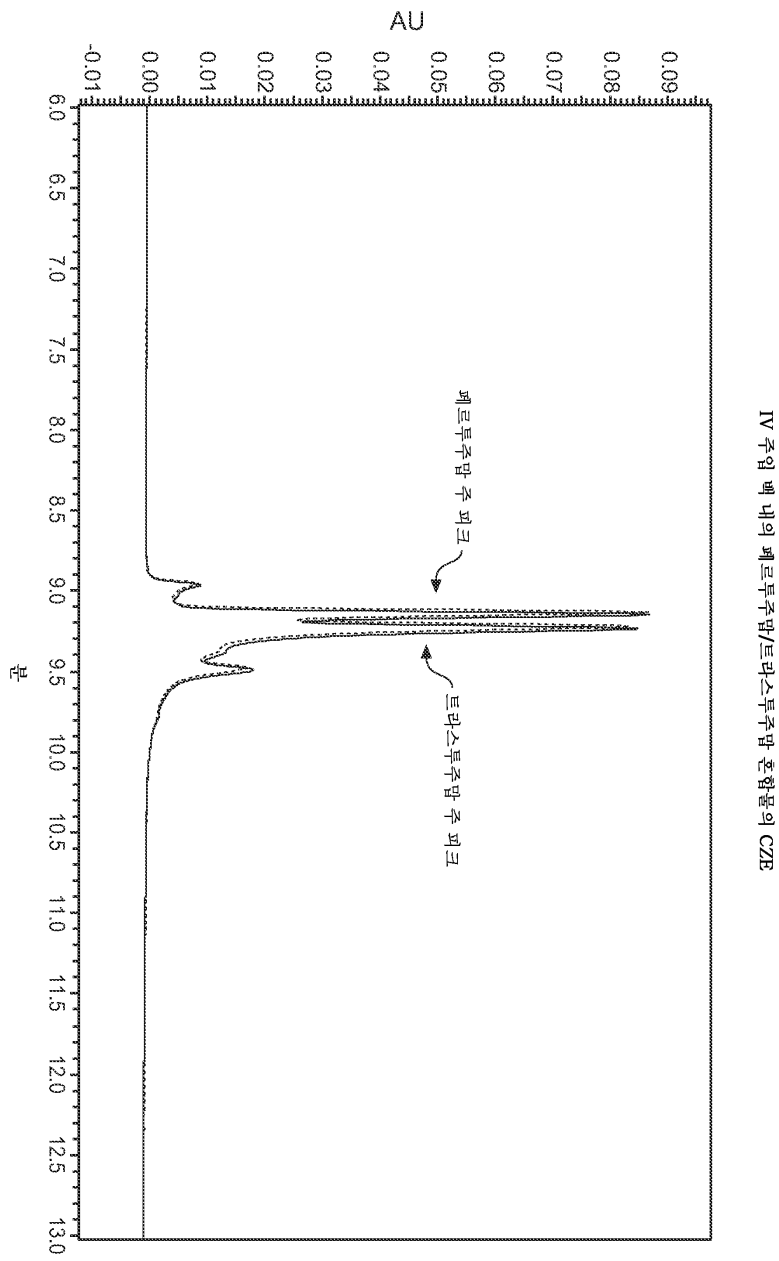
도면19



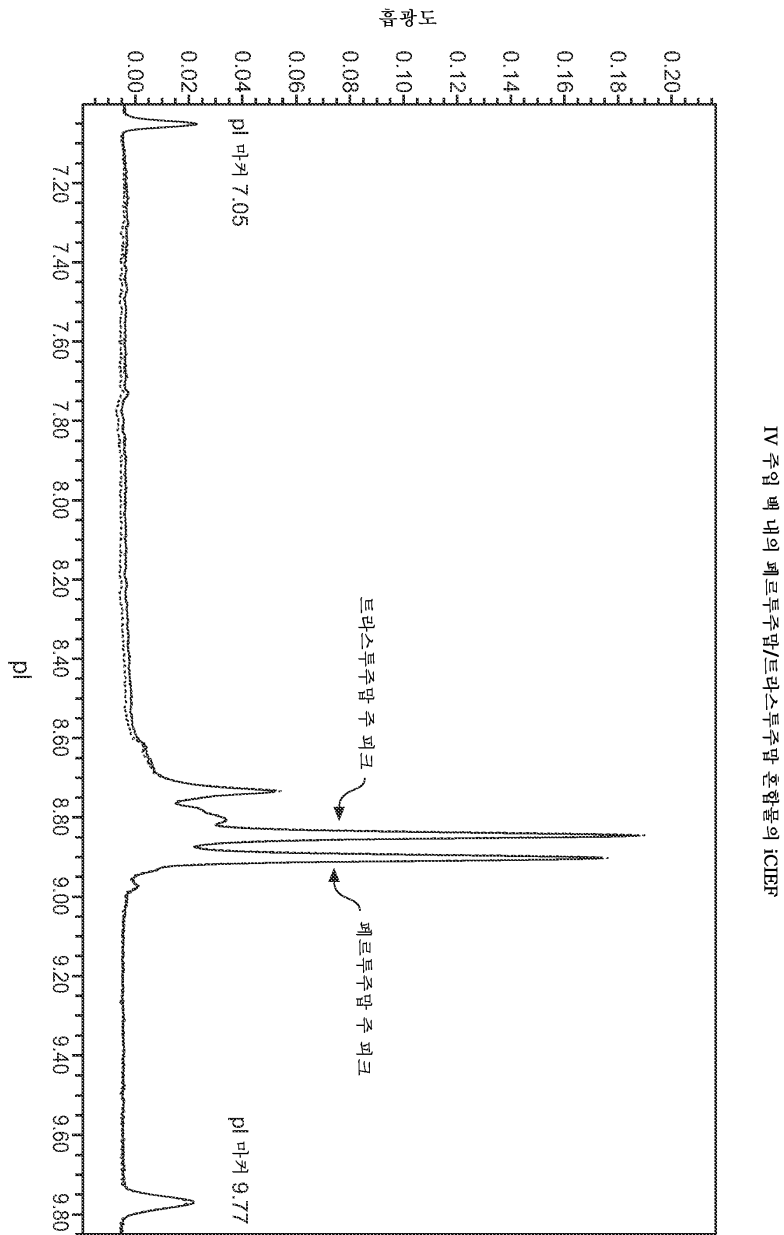
도면20



도면21

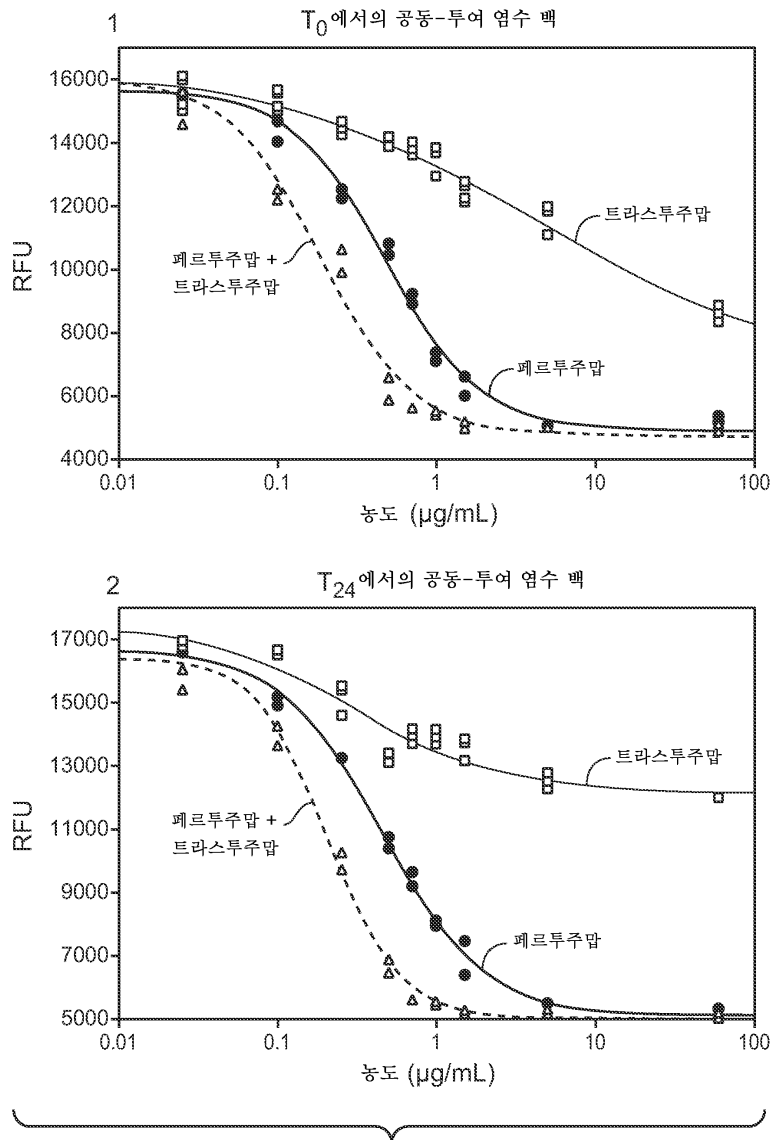


도면22

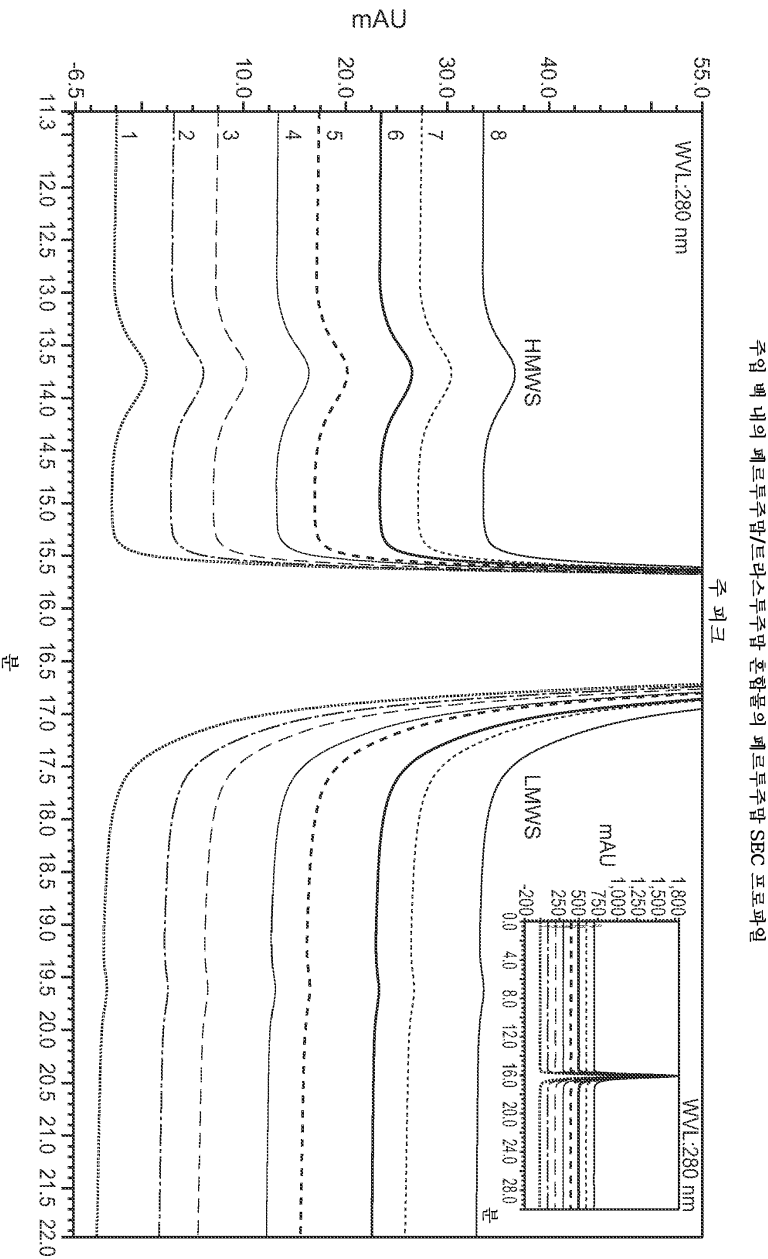


도면23

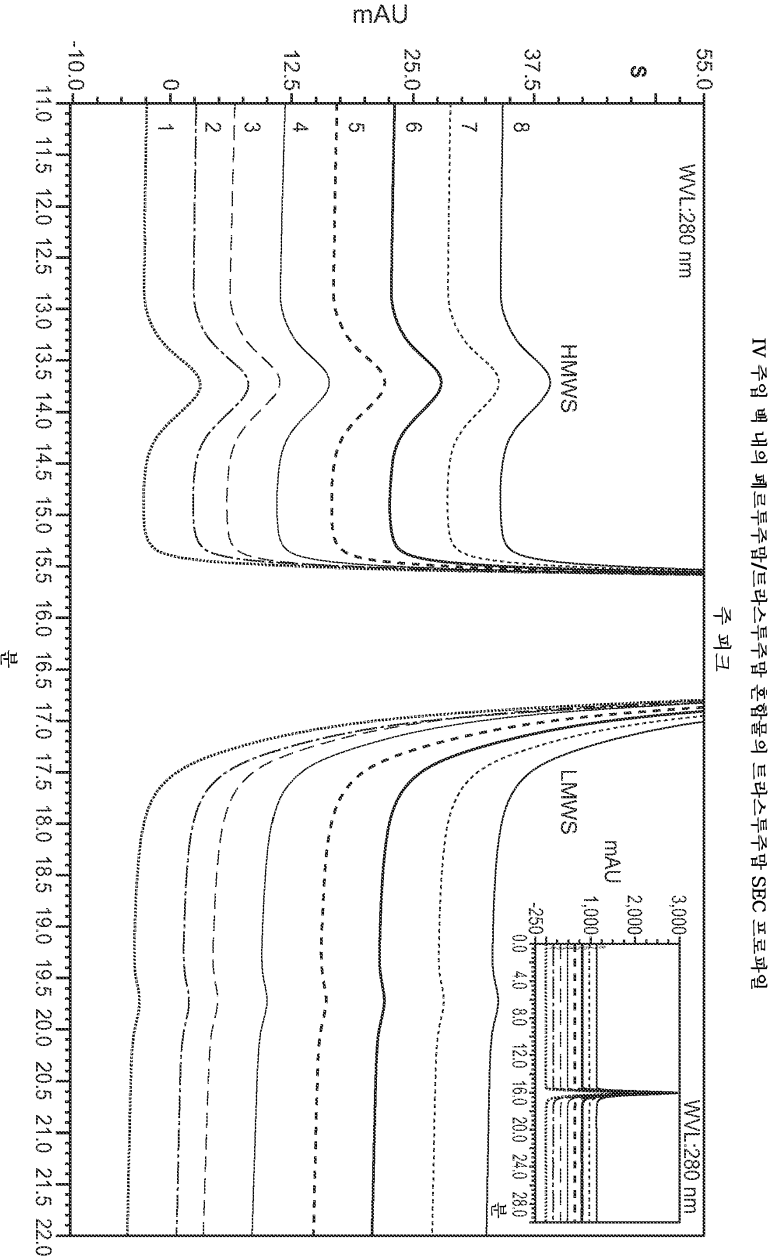
주입 배 내의 페르투주맙/트라스투주맙 혼합물, 페르투주맙 단독, 및
트라스투주맙 단독의 효능 용량 반응 곡선



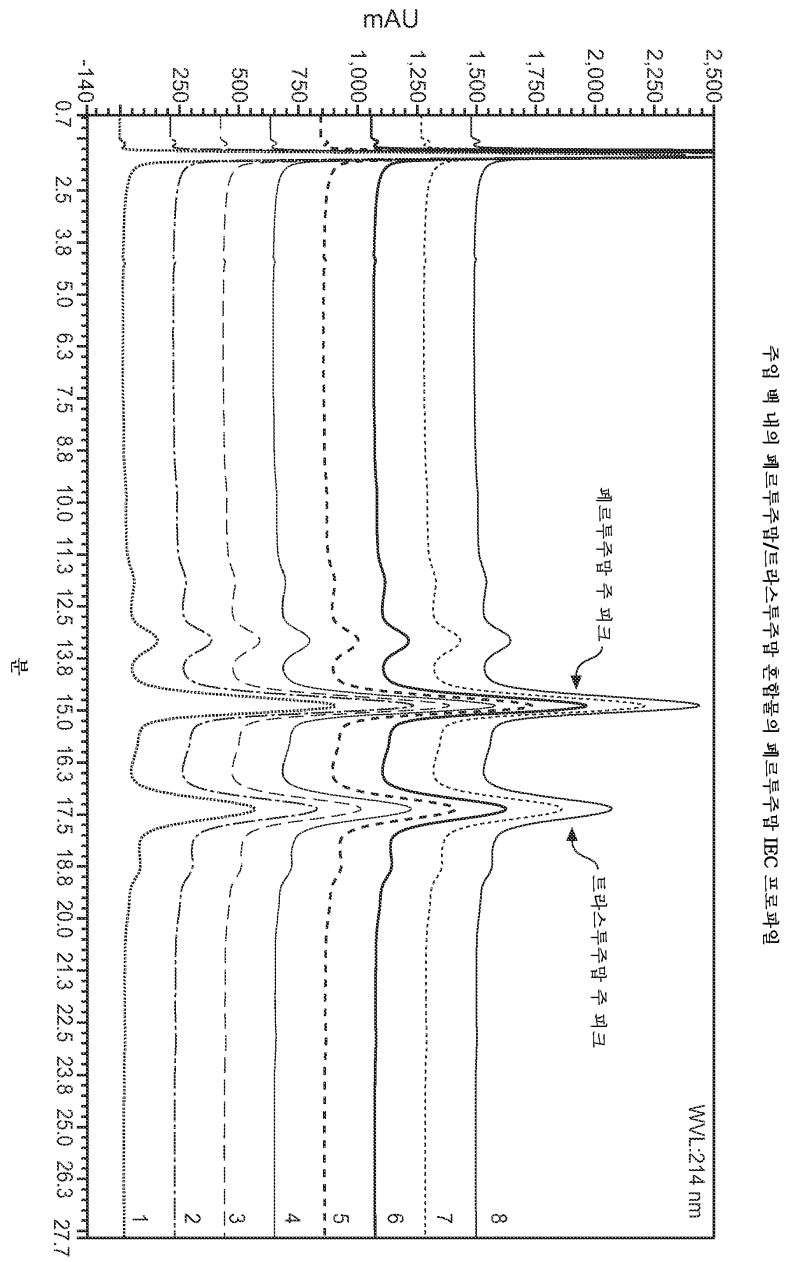
도면24



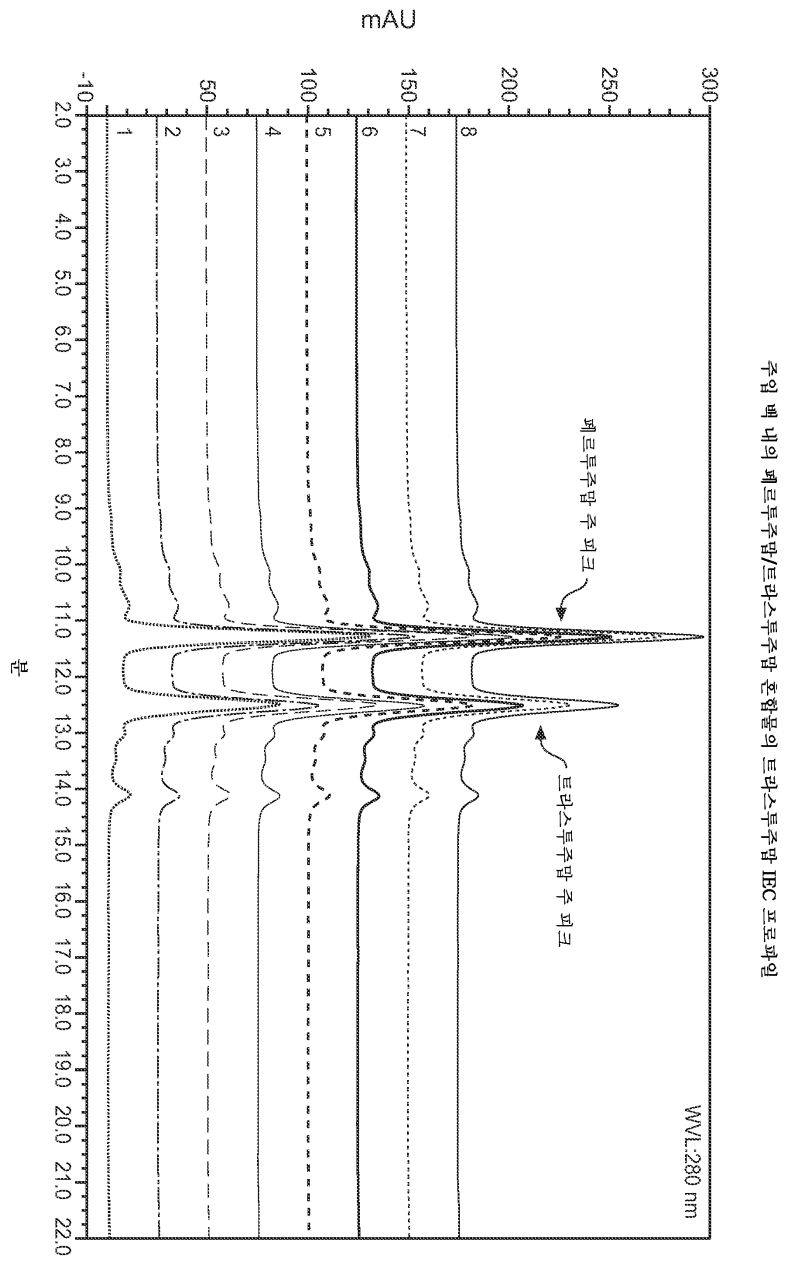
도면25



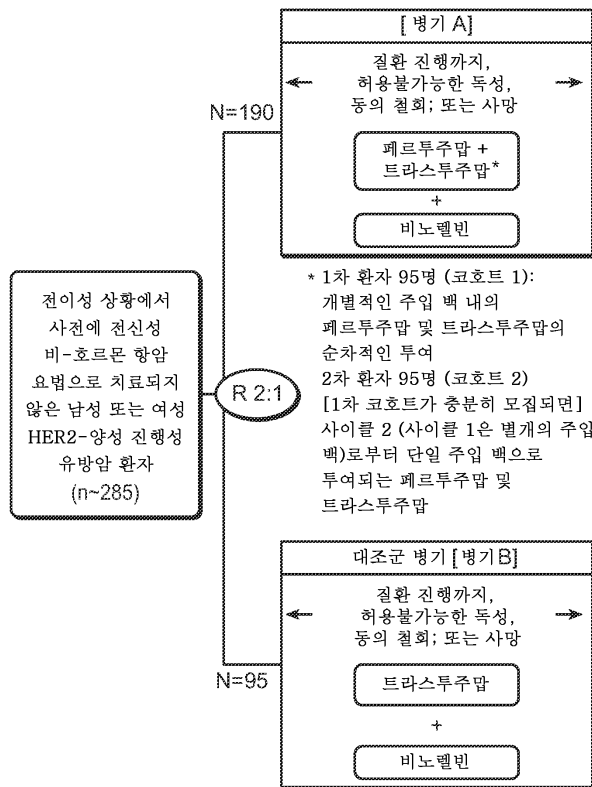
도면26



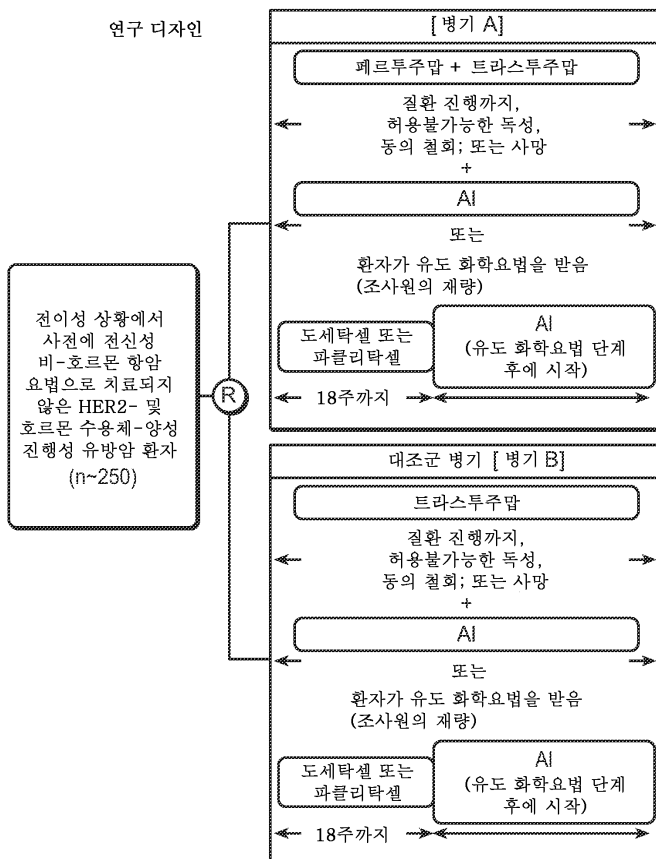
도면27



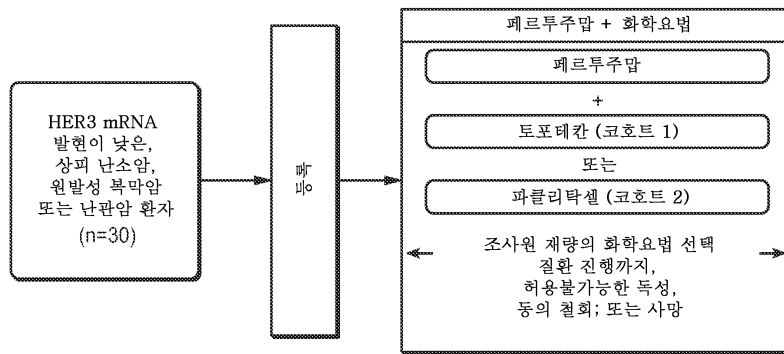
도면28



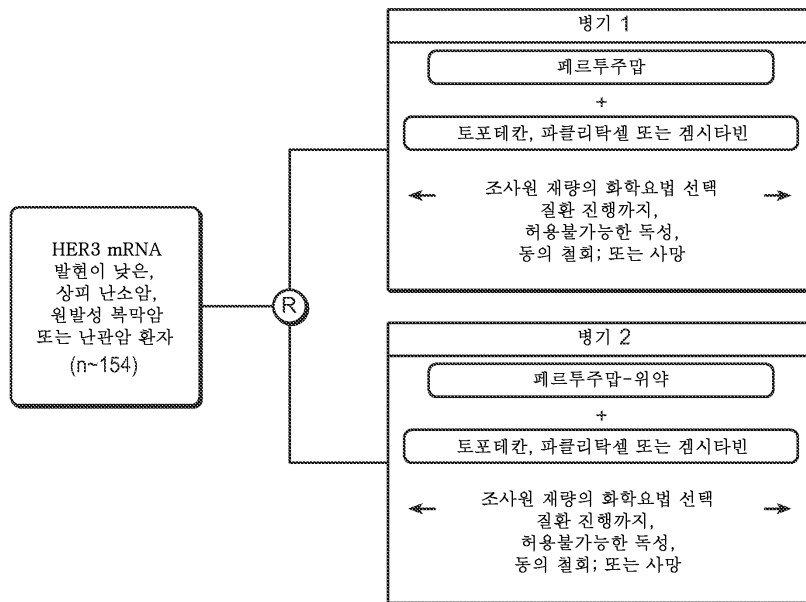
도면29



도면30



도면31



취득된 샘플 및 시점

치료 기간										
사이클	1			2			3	4	6	
사이클의 일수	1	8	15	1	8	15	1	1	1	
연구일	1	8	15	22	29	36	43	64	106	
	PRE ^a	EOI ^b		PRE ^a	EOI ^b		PRE ^a	EOI ^b	PRE ^a	EOI ^b
트라스투주맵	X	X					X	X		X
페르투주맵	X	X	X ^c	X ^c	X	X ^c	X ^d	X	X	X
HER2 ECD	X									

EOI = 주입 종료; PRE = 선행 용량

주: 각각의 혈액 샘플은 부피가 5 mL인 것이다. 개별적인 PK 샘플들이 각각의 약물에 대해 수집될 것이다 (즉, 트라스투주맵 & 페르투주맵)

- a. 특정 약물 (즉, 트라스투주맵 또는 페르투주맵)의 투여 6시간 전까지 샘플이 수집될 수 있다
- b. 특정 약물 (즉, 트라스투주맵 또는 페르투주맵)의 주입 종료 30분 후까지 샘플이 수집될 수 있다
- c. 샘플이 ±6시간 이내에 수집될 수 있다 (특정 약물의 주입 시작과 비교하여).
- d. 사이클 2 최저 수준 = 1차 연구 중점 - 사이클 3 용량이 지연되거나 제공되지 않는 것 여부와 관계없이 연구 제43일 (사이클 2 용량 22일 후)에 채집되어야 함

도면33

인구통계학

	병기 A 420mg (N=15)	병기 B 840mg (N=15)
나이 (연령)		
평균 (SD)	60.6 (14.7)	57.3 (11.5)
중앙값	67.0	59.0
최소-최대	29-76	27-72
<65 (%)	6 (40.0)	10 (66.7)
≥65 (%)	9 (60.0)	5 (33.3)
성별		
남성 (%)	14 (93.3)	10 (66.7)
여성 (%)	1 (6.7)	5 (33.3)
인종		
아시아인 (%)	9 (60.0)	8 (53.5)
백인종 (%)	6 (40.0)	7 (46.7)
기준선에서의 체중 (kg)		
평균 (SD)	67.55 (8.64)	67.69 (11.68)
중앙값	67.00	66.80
ECOG		
0	10 (66.7)	6 (40.0)
1	5 (33.3)	9 (60.0)

도면34

위암 이력

	페르투주맵 420mg (N=15)	페르투주맵 840mg (N=15)
참가자의 질환 정도		
n	15	15
전이성 질환	13 (86.7%)	12 (80.0%)
질제불가능한 국소 진행성 질환	2 (13.3%)	3 (20.0%)
원발 부위		
n	15	15
위	12 (80.0%)	13 (86.7%)
위식도 접합부	3 (20.0%)	2 (13.3%)
측정가능성		
n	15	15
측정가능한 질환	11 (73.3%)	13 (86.7%)
측정가능하지 않고 평가만 가능한 질환	4 (26.7%)	2 (13.3%)
조직학적 하위유형		
n	15	15
장	6 (40.0%)	5 (33.3%)
미만성	1 (6.7%)	3 (20.0%)
미지	8 (53.3%)	7 (46.7%)

도면35

환자 배치

	병기 A 페르투주맵 840mg (N=15)	병기 B 페르투주맵 840mg (N=15)
6회의 페르투주맵 사이클 완료 (%)	5 (33.3)	5 (33.3)
치료 중단 (%)	1 (6.7)	3 (20.0)
안전성 (%)	0	2 (13.3)
유해 사례 (%)	0	1 (6.7)
사망 (%)	0	1 (6.7)
비-안전성 (%)	1 (6.7)	1 (6.7)
의사의 결정 (%)	0	1 (6.7)
질환 진행 (%)	1 (6.7)	0

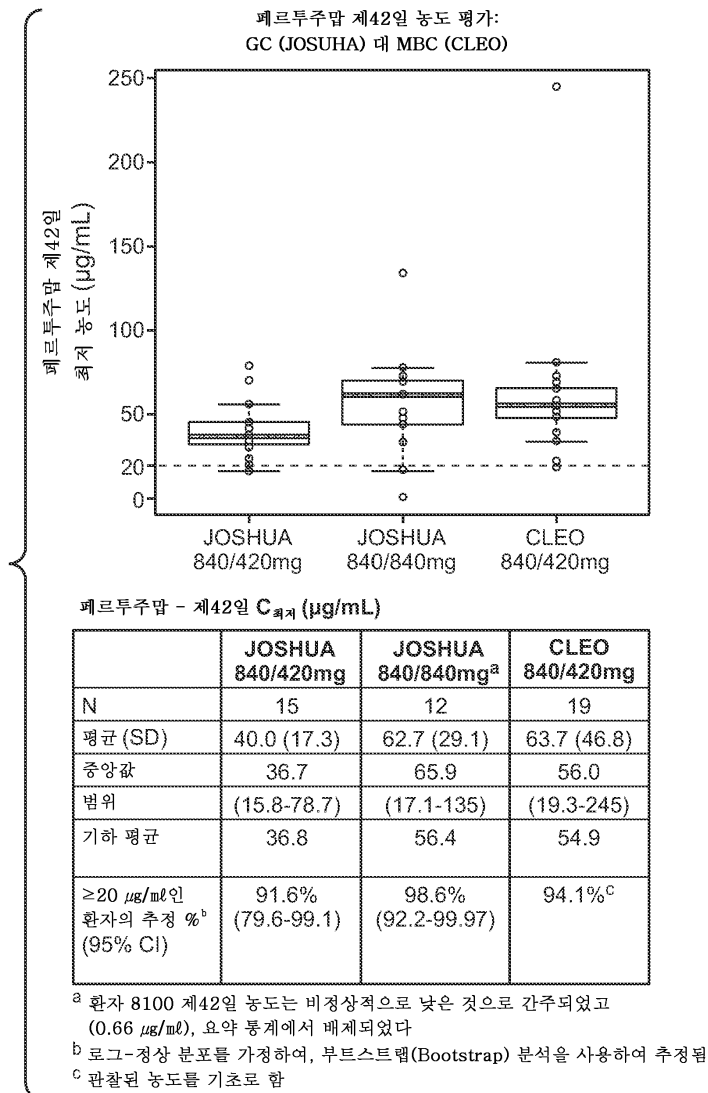
도면36

전체 반응률

	병기 A 페르투주맵 420mg (N=15)	병기 B 페르투주맵 840mg (N=15)
기준선에서 중앙이 평가된 총 환자수	15	15
사이클 3 종료		
n	12	8
부분 반응 (%)	8 (66.7)	5 (62.5)
안정한 질환 (%)	2 (16.7)	2 (25.0)
비-완전 반응/ 비-진행성 질환 (%) ^a	1 (8.3)	1 (12.5)
진행성 질환 (%)	1 (8.3)	0
사이클 6 종료		
n	4	4
부분 반응 (%)	3 (75.0)	3 (75.0)
안정한 질환 (%)	1 (25.0)	1 (25.0)

^a 비-완전 반응/비-진행성 질환은 측정가능하지 않은 질환이 있는 환자에서의
안정한 질환이다

도면37



서열 목록

Sequence Listing

<110> Genentech, Inc. et al.

<120> USES FOR AND ARTICLE OF MANUFACTURE INCLUDING HER2

DIMERIZATION INHIBITOR PERTUZUMAB

<130> P4753R1-W0

<141> 2012-10-11

<150> US 61/547,535

<151> 2011-10-14

<150> US 61/567,015

<151> 2011-12-05

<150> US 61/657,669

<151> 2012-06-08

<150> US 61/682,037

<151> 2012-08-10

<150> US 61/694,584

<151> 2012-08-29

<160> 22

<210> 1

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala

1 5 10 15

Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly

20 25 30

Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr

35 40 45

Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly

50 55 60

Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln

65 70 75

Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr

80 85 90

Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr

95 100 105

Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu

110 115 120

Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg

125 130 135

Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile

140 145 150

Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn

155	160	165
Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser		
170	175	180
Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg		
185	190	195

<210> 2

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro

1	5	10	15
Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro			
20	25	30	
Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly			
35	40	45	
Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp			
50	55	60	
Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly			
65	70	75	

Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp		
80	85	90
Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val		
95	100	105
Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro		
110	115	120
Cys Ala Arg Val		

<210> 3

<211> 169

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val

1	5	10	15
Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Lys Ile Phe			
	20	25	30
Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala			
	35	40	45
Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu			
	50	55	60
Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro			
	65	70	75

Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile		
	80	85
Arg Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln		
	95	100
Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu		
	110	115
Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe		
	125	130
Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln		

	140	145	150
Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly			
	155	160	165
Glu Gly Leu Ala			

<210> 4

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro		
1	5	10
Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys		

20	25	30
Val Glu Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val		
35	40	45
Asn Ala Arg His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln		
50	55	60
Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val		
65	70	75
Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys		
80	85	90
Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys		
95	100	105
Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys		
110	115	120
Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu		
125	130	135
Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr		
140		
<210> 5		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> Mus musculus		
<400> 5		
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val		
1	5	10
		15
Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser		
20	25	30
Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys		
35	40	45
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp		
50	55	60
Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile		
65	70	75

Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

80 85 90

Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu

95 100 105

Ile Lys

<210> 6

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

20 25 30

Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

35 40 45

Glu Trp Ile Gly Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr

50 55 60

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Arg Ser

65 70 75

Ser Arg Ile Val Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Phe Glu Asp

80 85 90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr

95 100 105

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

110 115

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 7

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
1				5						10				15
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser
				20						25				30
Ile	Gly	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys
				35						40				45
Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser
				50						55				60
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile
				65						70				75
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln
				80						85				90
Tyr	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu
				95						100				105
Ile	Lys													

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 8

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
1				5						10				15
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr
				20						25				30
Asp	Tyr	Thr	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
				35						40				45
Glu	Trp	Val	Ala	Asp	Val	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr
				50						55				60
Asn	Gln	Arg	Phe	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Leu	Ser	Val	Asp	Arg	Ser

65 70 75
 Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 80 85 90
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr
 95 100 105
 Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

110 115

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1 5 10 15

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser

20 25 30

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys

35 40 45

Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

65 70 75

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

80 85 90

Tyr Asn Ser Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu

95 100 105

Ile Lys

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 10

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly
1				5						10				15
Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser
				20						25				30
Ser	Tyr	Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
				35						40				45
Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Ser	Gly	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr
				50						55				60
Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser
				65						70				75
Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp
				80						85				90
Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Tyr	Ser	Leu
				95						100				105
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
				110						115				

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 11

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val
1				5						10				15
Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser
				20						25				30
Ile	Gly	Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys
				35						40				45
Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Thr	Gly	Val	Pro	Ser

50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 65 70 75
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 80 85 90
 Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 95 100 105
 Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 110 115 120

 Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 125 130 135
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val
 140 145 150
 Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu
 155 160 165
 Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 170 175 180
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu

 185 190 195
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn
 200 205 210
 Arg Gly Glu Cys

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr

	20	25	30
Asp Tyr Thr Met	Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		
	35	40	45
Glu Trp Val Ala	Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr		
	50	55	60
Asn Gln Arg Phe	Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser		
	65	70	75
Lys Asn Thr Leu	Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
	80	85	90
Thr Ala Val Tyr	Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr		
	95	100	105
Phe Asp Tyr Trp	Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
	110	115	120
Ser Thr Lys Gly	Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
	125	130	135
Ser Thr Ser Gly	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
	140	145	150
Tyr Phe Pro Glu	Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
	155	160	165
Thr Ser Gly Val	His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly		
	170	175	180
Leu Tyr Ser Leu	Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
	185	190	195
Gly Thr Gln Thr	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn		
	200	205	210
Thr Lys Val Asp	Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr		
	215	220	225
His Thr Cys Pro	Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro		
	230	235	240
Ser Val Phe Leu	Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		

260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser		
290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp		
305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
320	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
335	340	345
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met		
350	355	360
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
365	370	375
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
380	385	390
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser		
395	400	405
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
410	415	420
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
425	430	435
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
440	445	

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val

1	5	10	15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn			
	20	25	30
Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys			
	35	40	45
Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser			
	50	55	60
Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile			
	65	70	75
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln			
	80	85	90
His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu			
	95	100	105
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro			
	110	115	120
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu			
	125	130	135
Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val			
	140	145	150
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu			
	155	160	165
Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr			
	170	175	180
Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu			
	185	190	195
Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn			
	200	205	210
Arg Gly Glu Cys			

<210> 14

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly			
1	5	10	15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys			
	20	25	30
Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu			
	35	40	45
Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr			
	50	55	60
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser			
	65	70	75
Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp			
	80	85	90
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr			
	95	100	105
Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	110	115	120
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser			
	125	130	135
Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys			
	140	145	150
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala			
	155	160	165
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
	170	175	180
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
	185	190	195
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
	200	205	210

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys			
	215	220	225
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
	260	265	270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
	275	280	285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn			
	290	295	300
Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
	305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
	320	325	330
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln			
	335	340	345
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
	350	355	360
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
	365	370	375
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro			
	380	385	390
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
	395	400	405
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
	410	415	420
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
	425	430	435
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
	440	445	

<210> 15

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

1 5 10 15

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln

20 25 30

Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly

50 55 60

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

65 70 75

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

80 85 90

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr

95 100 105

Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile

110 115 120

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val

125 130 135

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln

140 145 150

Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser

155 160 165

Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

170 175 180

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

185	190	195
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
200	205	210
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
215		
<210> 16		
<211> 449		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Sequence is synthesized.		
<400> 16		
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly		
1	5	10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr		
20	25	30
Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		
35	40	45
Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr		
50	55	60
Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser		
65	70	75
Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp		
80	85	90
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr		
95	100	105
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala		
110	115	120
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
125	130	135
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp		
140	145	150
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		

	155	160	165
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
	170	175	180
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
	185	190	195
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
	200	205	210
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
	215	220	225
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro			
	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
	275	280	285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
	290	295	300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp			
	305	310	315
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
	320	325	330
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	335	340	345
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met			
	350	355	360
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	365	370	375
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
	380	385	390

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 395 400 405
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 410 415 420
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 425 430 435

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 440 445

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<220><221> Xaa

<222> 10

<223> Xaa is preferrably D or S

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Xaa
 1 5 10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 18

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 19

Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 20

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212>

PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<220><221> Xaa

<222> 5

<223> Xaa is preferably R or L

<220><221> Xaa

<222> 6

<223> Xaa is preferably Y or E

<220><221> Xaa

<222> 7

<223> Xaa is preferably T or S

<400> 21

Ser Ala Ser Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Sequence is synthesized.

<400> 22

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

1

5