



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월24일
(11) 등록번호 10-1136763
(24) 등록일자 2012년04월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7003557
- (22) 출원일자(국제) 2007년08월17일
심사청구일자 2009년02월20일
- (85) 번역문제출일자 2009년02월20일
- (65) 공개번호 10-2009-0032136
- (43) 공개일자 2009년03월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/007276
- (87) 국제공개번호 WO 2008/022746
국제공개일자 2008년02월28일
- (30) 우선권주장
06017330.9 2006년08월21일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
CANCER RESEARCH, vol.57, pp. 4593-4599,
1997.*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
- (72) 발명자
프리스 토마스
독일 86911 디젠테텐호펜 자인트 마르틴-슈트라
쎄 8에이
하스만 막스
독일 81377 뮌헨 루돌프-첸커-슈트라쎄 10
쉐워어 베르너
독일 82377 웬츠베르크 프리멜슈트라쎄 3
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 8 항

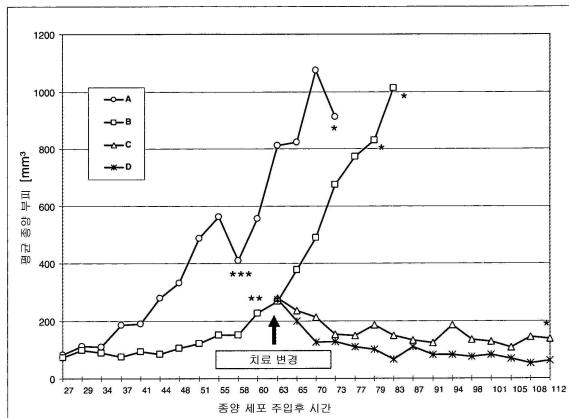
심사관 : 김정태

(54) 발명의 명칭 항-VEGF 항체를 이용한 종양 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 항-VEGF 항체를 이용한 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 상응하는 제품을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

항-VEGF 항체를 함유하는, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 유방암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약학 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료에 이어 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 21

제 18 항에 있어서, 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서, 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 이후에 투여되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 23

제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-VEGF 항체가 베바시주마브(bevacizumab)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 24

제 18 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체가 트라스투주마브(trastuzumab)인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 25

제 18 항에 있어서, 상기 항-VEGF 가 트라스투주마브를 이용한 일선 단일치료 이후에 투여되는 베바시주마브인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 26

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 또는 치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 항-VEGF 항체를 이용한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

혈관신생(angiogenesis)은, 고령 종양, 안구내 신혈관(neovascular) 증후군, 예컨대, 증식성 망막증 또는 노인성 황반 변성(age-related macular degeneration; AMD), 류마티스성 관절염, 및 건선을 포함하는 각종 질환의 병인에 포함된다 (Folkman et al., J. Biol. Chem. 267 (1992) 10931-10934; Klagsbrun et al., Annu. Rev. Physiol. 53 (1991) 217-239; and Garner, A., Vascular diseases, In: Pathobiology of ocular disease, A dynamic approach, Garner, A., and Klintworth, G. K. (eds.), 2nd edition, Marcel Dekker, New York (1994), pp 1625-1710). 고령 종양의 경우, 신혈관형성(neovascularization)은 종양 세포가 정상 세포에

비해 성장 이점 및 증식성 자율성을 달성할 수 있도록 한다. 따라서, 유방암 뿐만 아니라 몇몇 기타 종양에서 종양 부분내 미세혈관(microvessel)의 밀도와 환자 생존 사이의 상관관계가 관찰되고 있다 (Weidner et al., N. Engl. J. Med. 324 (1991) 1-8; Horak et al., Lancet 340 (1992) 1120-1124; and Macchiarini et al., Lancet 340 (1992) 145-146).

[0003] 혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 정상 및 비정상 혈관신생의 조절 그리고 종양 및 암구내의 질환에 관련된 신혈관 형성에 관련된다 (Ferrara et al., Endocr. Rev. 18 (1997) 4-25; Berkman et al., J. Clin. Invest. 91 (1993) 153-159; Brown et al., Human Pathol. 26 (1995) 86-91; Brown et al., Cancer Res. 53 (1993) 4727-4735; Mattern et al., Brit. J. Cancer. 73 (1996) 931-934; and Dvorak et al., Am. J. Pathol. 146 (1995) 1029-1039). 항-VEGF 중화 항체는 마우스에서 각종 인간 종양 세포계의 성장을 억제한다 (Kim et al., Nature 362 (1993) 841-844; Warren et al., J. Clin. Invest. 95 (1995) 1789-1797; Borgstrom et al., Cancer Res. 56 (1996) 4032-4039; and Melnyk et al., Cancer Res. 56 (1996) 921-924). WO 94/10202, WO 98/45332, WO 2005/00900 및 WO 00/35956에는 VEGF에 대한 항체가 언급된다. 인간화 모노클로날 항체 베바시주마브(bevacizumab) (상표명 Avastin? 으로 판매)는 종양 치료에 사용되는 항-VEGF 항체이고 암 치료를 위해 승인된 유일한 항혈관신생제(anti-angiogenic agent)이다 (WO 98/45331).

[0004] HER2는 인간 내피 성장 인자 수용체 종류의 일원이고 세포질성 도메인에서 단백질 키아나제 활성을 보유한다. HER2는 종양 세포에서 과발현되고 불량 예후 및 생존에 상관된다. 그러므로, HER2는 유방암 치료의 귀중한 표적이다. HER2에 대한 항체는 Takai N. et al., Cancer 104 (2005) 2701-2708; Yeon, C. H., et al., Invest New Drugs. 23 (2005) 391-409; Wong, W. M., et al., Cancer Pract. 7 (1999) 48-50; Albanell, J., et al., Drugs Today (Barc). 35 (1999) 931-46으로부터 공지되어 있다.

[0005] 트라스투주마브(trastuzumab) (상표명 Herceptin? 으로 판매)는 HER2 과발현/HER2 유전자 증폭 전이성 유방암의 치료에 사용되는 재조합 인간화 항-HER2 모노클로날 항체이다. 임상전 연구는 항체가 생체내 및 시험관내에서 항종양 활성을 갖는다는 것을 증명한다. 또한, 마우스 모델에서 각종 항종양제의 조합으로 트라스투주마브의 항종양 활성의 추가 또는 상승작용 향상을 관찰되었다. 임상 연구에서, HER2 과발현 전이성 유방암 환자에게서 생존 연장이 관찰되었다.

[0006] WO 2005/012531에는 결장암, 전이성 유방암 및 신장암의 치료에서 항-ErbB 항체 (예를 들어, 또한 트라스투주마브로서 공지된 Herceptin?) 및/또는 항-VEGF 항체 (예를 들어, 또한 베바시주마브로서 공지된 Avastin?)와 조합될 수 있는 항체가 기재되어 있다. WO 2005/063816에 있어서, 항-VEGF 항체는 전이성 유방암의 치료에서 항-ErbB 항체와 조합될 수 있다. WO 98/45331에 있어서, 상기 목적에 효과적인 또 다른 제제, 예컨대, HER2 수용체에 결합할 수 있는 항체와 조합으로 또는 일련으로 항체를 투여함으로써 질병의 예방 또는 치료에서 항-VEGF 항체의 효능은 향상될 수 있다. WO 2005/00090 및 WO 2003/077841에는 또한 종양 치료로 항-VEGF 항체와 항-ErbB2 항체의 조합이 개시되어 있다. [Pegram, M.D., et al., Seminars in Oncology 29 (2002) 29-37]은 유방암 치료에서 항-ErbB2 항체와 항-VEGF 항체의 조합에 관한 것이다.

[0007] 임상 종양학자는 암 치료의 실패가 일반적으로 수술을 이용하여 다루어지는 1차성 종양의 성장에 의해서라기보다는 상이한 기관 속으로의 전이성 확대에 의해 필연적으로 발생된다는 점에서 동의한다. 상이한 세포독성 약물에 의한 1차성 종양의 퇴화는 항상 그 자체로 항전이성 활성에 대한 표시자가 아니다. 반대로, 증강된 전이는 몇몇 항암 약물에 대한 반응에서 관찰되었다 (Geldof et al., Anticancer Res 8 (1988) 1335-40, Murphy, J., Clin. Oncol. 11 (1993) 199-201, and De Larco et al., Cancer Res. 61 (2001) 2857-61). 명백하게, 1차성 종양을 표적화할 뿐만 아니라 전이를 억제시키는 치료 방법에 대한 개발 필요성이 존재한다.

상기 항전이성 활성은 예를 들어 Schneider, T., et al., Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582에 따른 방법에 의해 평가될 수 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

[0009] 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.

[0010] 추가 구현에는 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도이다.

- [0011] 본 발명은 추가로 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자를 치료하기 위한 항-VEGF 항체를 포함한다.
- [0012] 추가 구현예는 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 항-VEGF 항체이다.
- [0013] 바람직하게는, 항-HER2 항체를 이용한 상기 치료는 상기 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료이다.
- [0014] 바람직하게는, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주마브로서 상기 항원결정인자에 결합한다.
- [0015] 바람직하게는, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주마브이다.
- [0016] 바람직하게는, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주마브이다.
- [0017] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 상기 항-VEGF 항체 및 상기 항-HER2 항체를 환자에 공동투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 본 발명은 추가로, 용기, 용기 내의 항-VEGF 항체를 포함하는 조성물 및, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 상기 항-VEGF 항체를 투여하는 것을 조성물의 사용자에게 알려주는 패키지 삽입물을 포함하는 제품을 제공한다.
- [0019] **발명의 상세한 설명**
- [0020] 본 발명에 있어서, 용어 "VEGF" 는 혈관 내피 세포 성장 인자 (Swiss-Prot No. P 15692), 대안적 접합 형태 (예를 들어, Leung et al., Science, 246 (1989) 1306-1309, and Houck et al., Mol. Endocrin., 5 (1991) 1806-14 참고) 및 활성 분획, 바람직하게는 이의 N-말단 분획을 언급한다.
- [0021] 본 발명에 있어서, 용어 "항-VEGF 항체" 는 특이적으로 VEGF 에 결합하고 항혈관신생 활성을 나타내는 항체이다. 본원에서 바람직한 인간화 항-VEGF 항체 또는 변종 항-VEGF 항체는 약 1×10^{-8} M 이하, 바람직하게는 약 5×10^{-9} M 이하의 Kd 값으로 인간 VEGF 에 결합한다. 바람직하게는, 항-VEGF 항체는 Presta et al., Cancer Res. 57 (1997) 4593-4599 에 따라 발생된 재조합 인간화 항-VEGF 모노클로날 항체 (베바시주마브)로서 상기 항원결정인자에 결합하는 모노클로날 항체이다. 바람직한 항체는 베바시주마브이다. 항-VEGF 항체 및 이의 제조 방법은 예를 들어 US 6,054,297, US2003/0190317, US 6,632,926, US 6,884,879, 및 US 2005/0112126 에 기재되어 있다.
- [0022] 베바시주마브는 돌연변이 인간 IgG1 구조 영역 및, 인간 VEGF 의 이의 수용체에의 결합을 방해하는 젖과 항-hVEGF 모노클로날 항체로부터의 항원 결합 보충 결정 영역을 포함한다. 대부분의 구조 영역을 포함하여, 베바시주마브의 아미노산 서열의 약 93% 는 인간 IgG1로부터 유도되고, 서열의 약 7% 는 젖과 항체 A4.6.1로부터 유도된다. 베바시주마브는 분자량이 약 149,000 달톤이고 글리코실화된다. 베바시주마브 및 이의 제조 방법은 EP 1325932 에 기재되어 있다.
- [0023] 본 발명에 있어서, 용어 "HER2" 는, 기능이 인간 유방암 세포내 신생물 형질전환에 관한 것인 neu 및 c-erbB-2 (Slamon et al., Science 235 (1987) 177-182; Swiss-Prot P04626)로서 또한 언급되는 185-kDa 성장 인자 수용체를 언급한다. 상기 단백질의 과발현은 부분적으로 발달된 질병, 종양 재발의 가능성 증가 및 환자 생존 감소에 상관하는 유방암 환자의 20-30% 에서 동정되고 있다. 위암, 자궁내막암, 타액선암, 비(非)소세포성 폐암, 췌장암, 난소암, 복막암, 전립선암 또는 결장암 환자의 30-40% 가 또한 상기 단백질의 과발현을 나타낼 수 있다.
- [0024] 본 발명에 있어서, 용어 "항-HER2 항체" 는 Hudziak et al., Mol. Cell. Biol. 9 (1989) 1165-1172 에 기재된 젖과 항-HER2 항체 4D5 와 동일한 HER2 의 항원결정인자에 특이적으로 결합하는 항체이다. 항-HER2 항체 4D5 자체를 포함하는, "HER2 의 4D5 항원결정인자" 에 결합하는 항-HER2 항체, 및 이의 제조 방법은 예를 들어 US 6,054,297, WO 89/06692, US 6,399,063, US 6,165,464, US 6,054,297, US 5,772,997, WO 2003/087131, WO 01/00245, WO 01/00238, WO 00/69460, WO 99/31140 및 WO 98/17797 에 기재되어 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 항-HER2 항체는 트라스투주마브, 즉 집중적인 종래 항암 치료를 받았던 HER2-과발현 전이성 유방암 환자에게서 임상적으로 활성인 재조합 인간화 항-HER2 모노클로날 항체 (젖과 항-HER2 항체 4D5 의 인간화 변형, rhuMAb HER2 또는 트라스투주마브로서 언급)이다 (Baselga et al., J Clin. Oncol. 14 (1996) 737-744). 트라스투주마브 및 이의 제조 방법은 EP 590058 에 기재되어 있다.

- [0025] "항원결정인자 4D5" 는 항체 4D5 (ATCC CRL 10463) 가 결합하는 ErbB2 의 세포외 도메인에서의 영역이다. 상기 항원결정인자는 ErbB2 의 막획단 영역에 근접한다. 4D5 항원결정인자에 결합하는 항체에 대한 스크리닝을 위해, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed. Harlow and David Lane (1988) 에 기재된 것과 같은 통상적인 교차폐색(Cross-blocking) 분석이 실시될 수 있다. 대안적으로, 항원결정인자 맵핑은 항체가 ErbB2 의 4D5 항원결정인자에 결합하는지를 분석하는데 실시될 수 있다.
- [0026] 본 출원 내에서 사용되는 용어 "항원결정인자"는 항체에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질 결정인자를 나타낸다. 항원결정인자는 일반적으로 아미노산 또는 당(sugar) 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹으로 이루어지고, 일반적으로 특이적 3차원 구조 특징 뿐만 아니라 특이적 전하 특징을 갖는다. 배좌 및 비배좌 항원결정인자는 비배좌가 아닌 배좌 항원결정인자에 대한 결합이 변성 용매의 존재하에 소실된다는 점에서 식별된다. 항원결정인자가 속하는 항원의 크기에 따라, 1개의 항원 당 1개 초과의 항체 결합 위치 (= 항원결정인자)의 가능성을 유사하게 제공하는 1개의 항원 당 1개 초과의 항원결정인자가 이용될 수 있다.
- [0027] 항체는 예를 들어 인간, 마우스 또는 래트 폴리펩티드에 대해 발생될 수 있다. 표적 항원을 특이적으로 인식하는 폴리클로날 또는 모노클로날인 항체는 본 발명에 포함된다. 종래 기술의 당업자에게 공지된 표준 면역 기술을 이용하여 상기 항체는 양식된다. 항체는 폴리클로날 또는 모노클로날일 수 있거나, 또는 인간화 항체와 같은 재조합형으로 제조될 수 있다. 공지된 치료 항체로서 상기 항원결정인자에 항체가 결합하지 않는지의 측정은 경쟁 시험 시스템에서 용이하게 판정될 수 있다.
- [0028] 동일한 표적 항원에 결합하는 2개 항체의 가능한 항원결정인자 중복은 경쟁 시험 시스템의 도움으로 검출될 수 있다. 상기 목적을 위해, 예를 들어, 효소 면역학적 검정의 도움으로, 새로운 항체가 고정화 표적 항원에의 결합을 위한 공지된 항체와 경쟁하는 정도가 시험된다. 상기 목적을 위해, 적합한 고정화 표적 항원은 표식 형태의 공지된 항체 및 과량의 해당 항체를 이용하여 배양된다. 결합된 표식의 검출로, 해당 항체가 결합 위치 (= 항원결정인자)로부터 공지된 항체를 치환시킬 수 있는 정도를 용이하게 확인할 수 있다. 공지된 항체로 언급되는, 동일한 농도에서 또는 더 높은 농도에서, 바람직하게는 10^5 배 과량의 해당 항체의 경우에, 10% 초과, 바람직하게는 20% 초과가 치환되면, 항원결정인자 중복이 나타난다. 이것은 해당 항체가 공지된 항체로서 상기 항원결정인자에 결합하는 것을 의미한다.
- [0029] 용어 "표적 항원"은 상응하는 치료 항체에 의해 결합되는 생체분자에 관한 것이다. 예로써, Herceptin? 또는 Omnitarg? 같은, HER2에 대한 치료 항체의 표적 항원 (= ErbB2 또는 p 185^{neu})은 HER2이고, Erbitux? 같은, EGFr에 대한 치료 항체의 표적 항원은 EGFr이고, VEGF에 대한 치료 항체의 표적 항원은 VEGF이다. 표적 항원은 가용성일 수 있고, 즉, 분비 또는 발산 표적 항원 또는 (세포)막이 결합된 표적 항원일 수 있다.
- [0030] 면역학적 검정은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 상기 분석을 실시하는 방법 뿐만 아니라 실제 적용 및 과정은 관련 교본에 요약된다. 관련 교본의 예는 Tijssen, P., Preparation of enzyme-antibody or other enzyme-macromolecule conjugates, In: Practice and theory of enzyme immunoassays, Burdon, R.H. and v. Knippenberg, P.H. (eds.), Elsevier, Amsterdam (1990), pp. 221-278; and various volumes of Colowick, S.P. and Caplan, N.O. (eds.), Methods in Enzymology, Academic Press (면역학적 검출 방법을 다룬, 특히 70, 73, 74, 84, 92 및 121 권)이다.
- [0031] HER2 수용체 단백질의 용어 "과발현"은 조직 또는 기관으로부터의 정상 세포내 발현 정도에 대한 환자의 특정 조직 또는 기관 내의 종양으로부터의 세포내 HER2 수용체 단백질의 비정상적 발현 정도를 나타내는 의도이다. HER2 수용체의 과발현을 특징으로 하는 암 환자는 종래 기술에 공지된 표준 분석으로 판정될 수 있다. 바람직하게는, 면역조직화학적(IHC) 검출을 이용하는 냉동 또는 파라핀 내장 조직 영역의 고정 세포에서 과발현은 측정된다. 조직학적 염색과 연결되는 경우, 표적화된 단백질의 국소화는 측정될 수 있고, 종양 내 이의 발현 정도는 정성적으로 및 반(半)정량적으로 평가될 수 있다. 상기 IHC 검출 분석은 종래 기술에 공지되어 있고, Clinical Trial Assay (CTA) (시판되는 LabCorp 4D5 시험, 및 시판되는 DAKO HercepTest? (DAKO, Carpinteria, Calif.)를 포함한다. 상기 분석은 HER2 단백질 (Herceptin? (트拉斯투주마브) 전체 처방 정보; September 1998; Genentech, Inc., San Francisco, Calif. 참고)의 과발현을 갖는 암을 동정하기 위한 0 내지 3+ 세포 염색의 특정 범위 (0은 정상 발현이고, 3+는 가장 강한 양성 발현을 나타냄)를 이용한다. 그래서, 1+, 2+ 또는 3+, 바람직하게는 2+ 또는 3+, 더욱 바람직하게는 3+의 범위에서 HER2 단백질의 과발현을 특징으로 하는 암 환자는 본 발명의 치료 방법이 유익할 것이다.

- [0032] 용어 "HER2 양성 암"은 HER2 단백질의 과발현을 특징으로 하는 유방암, 위암, 자궁내막암, 타액선암, 비소세포성 폐암, 췌장암, 난소암, 복막암, 전립선암 또는 결장암과 같은 암 질병을 언급한다.
- [0033] HER2 양성 암은, 예를 들어, 임의의 하기 암의 난치성 종류를 포함하여, 폐암, 비소세포성 폐(NSCL)암, 기관지 폐포 세포성 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안구내 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 영역의 암, 스토마크 캔서(stomach cancer), 위암, 결장암, 유방암, 자궁암, 나팔관의 암종, 자궁내막의 암종, 경부(cervix)의 암종, 질(vagina)의 암종, 외음부(vulva)의 암종, 호지킨병(Hodgkin's Disease), 식도의 암, 소장의 암, 내분비 시스템의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 부신의 암, 연조직의 육종, 요도의 암, 음경의 암, 전립선암, 방광의 암, 신장 또는 요도의 암, 신장 세포 암종, 신우의 암종, 중피종, 간세포암, 담즙암, 만성 또는 급성 백혈병, 림프구 림프종, 중추신경계(CNS)의 종양, 척추 축 종양, 뇌간 신경교종, 악성뇌종양, 성상세포종, 신경초종, 뇌실막세포종, 소아뇌종양, 수막종, 편평세포암종, 뇌하수체 선종, 또는 상기 암의 하나 이상의 조합일 수 있다. 전암 증상 또는 병소는, 예를 들어, 구강백반증, 광선각화증(일광각화증), 결장 또는 직장의 전암성 폴립(polyp), 위상피성 이형성증, 선종성 이형성증, 유전성 비폴립 직장암 증후군(HNPCC), 바렛 식도(Barrett's esophagus), 방광 이형성증, 및 전암 경부 증상을 포함한다. 바람직한 구현 예에서, 암은 재발 HER2 양성 유방암이고, 이것은 바람직하게는 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 동안 또는 이후에 치료되며, 여기에서 상기 항-HER2 항체는 바람직하게는 트라스투주마브이다.
- [0034] 용어 "유방암"은 비정상 유방 세포의 비(非)억제 성장을 언급한다. 이것은 유방내암, 침윤성 유관암, 소엽내암, 침윤성 소엽암, 수질성 암종, 유두의 파젯트병(Paget's disease) 및 전이성 유방암을 포함한다.
- [0035] 용어 "재발 암"은 이전 치료에 초기 반응하지만 치료 반응이 유지되지 않는 종양 환자에서의 비정상 세포의 비억제 성장을 언급한다. 용어 "재발 HER2 양성 암"은 항-HER2 항체, 바람직하게는 트라스투주마브를 이용한 이전 치료에 초기 반응하지만, 치료 반응이 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 유지되지 않는 종양 환자에서의 HER2 단백질 과발현을 특징으로 하는 비정상 세포의 비억제 성장을 언급한다. 항-HER2 항체, 바람직하게는 트라스투주마브를 이용한 이전 치료에 초기 반응하지만, 치료 반응이 유지되지 않는 종양 환자는 "재발군(relapser)"으로 언급된다.
- [0036] 치료 반응(RE)은 환자 치료를 평가하기 위한 종래 기술에 일반적으로 공지되는 임상 및 실험 데이터로부터의 결과로 확인되는 사용자의 의학적 판단에 기초하여 설정된다. 상기 데이터는 예를 들어 임상 시험, 세포학적 및 조직학적 기술, 내시경검사 및 복강경검사, 초음파, CT 및 MRI 스캔, 흉부 X선 및 유방X선촬영, 그리고 종양 마커, 예컨대, CEA, Cyfra, CA15-3, 인터류킨(interleukin) 8 및 가용성 HER2의 농도 측정으로부터 수득될 수 있다. 바람직하게는, 종양 반응(RE)을 측정하기 위해 RECIST 기준이 사용될 수 있다 (Therasse et al., J. Nat. Cancer Institute. 92 (2000) 205-216).
- [0037] 상기 RECIST 기준에 있어서, 고형 종양에 대한 종양 반응 (Therasse, et al. J. Nat. Cancer Institute. 92 (2000) 205-216)은 종양의 부피 증가 또는 감소 (예를 들어, CT를 통한 평가)에 따라 하기 4가지 수준으로 분류된다: 완전 반응(complete response; CR) 또는 부분 반응(partial response; PR), 안정성 병변(stable disease; SD) 및 진행성 병변(progressive disease; PD) (하기 표 1 참고). 또한, 유럽 암 연구 치료 연합(European Organization for Research and Treatment of Cancer; EORTC)에서는 2-[¹⁸F]-플루오로-2-데옥시글루코오스 양전자방출 단층촬영술(FDG-PET) (Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-1782 and Kellof, G. J., et al, Clin Canc Res 11 (2005) 2785-2808)을 통해 측정된 종양의 신진대사에 따른 하기 4개 수준의 분류가 제안되었다: 완전 신진대사 반응(CMR) 또는 부분 신진대사 반응(PMR), 안정성 신진대사 병변(SMD) 및 진행성 신진대사 병변(PMD) (하기 표 2 참고).

표 1

CT 기준 (RECIST에 따름)	
CT-평가: 최장 직경 합의 변화	RECIST
소멸: (치료 시작후) 4주에 순응	CR
30% 감소: 4주에 확인	PR
PR 및 PD 기준 충족 못함	SD
20% 증가, 이전 기록된 CR, PR, SD 가 병변 증가시키지 않음	PD

표 2

제안된 FDG-PET 기준 (EORTC 에 따름, Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-1782 참고) PET-평가 2-[¹⁸ F]-플루오로-2-데옥시글루코오스(FDG) 종양 흡수의 완전 분해 1회 치료 주기후 표준화 흡수 값(SUV) 15-25%, 및 1회 초과 치료 주기후 > 25% 의 최소 감소 표준화 흡수 값 (SUV) <25% 의 증가 또는 SUV <15% 의 감소 FDG 종양 (최장 치수의 >20%) 흡수 정도의 가시적 증가 없음 SUV>25% 의 증가 FDG 종양 흡수 (최장 치수의 >20%) 의 가시적 증가 전이성 병소에서 새로운 FDG 흡수의 출현	제안된 FDG-PET 기준 CMR PMR SMD PMD
---	--

[0039] 따라서, 본 발명에 따른 "반응(RE)" 및 "무반응(NR)"은 가장 바람직하게는 상기 기재된 두 RECIST 및 FDG-PET 기준을 이용하는 컴퓨터 단층촬영술(CT)와 2-[¹⁸F]-플루오로-2-데옥시글루코오스 양전자 방출 단층촬영술(FDG-PET)(Kellof, G. J., et al., Clin Canc Res 11 (2005) 2785-2808 and Young H., et al., Eur J Canc 35 (1999) 1773-82)의 조합으로 수득된 데이터를 기초로 하여 설정된다. 따라서, 본 발명에 따른 반응(RE) 및 무반응(NR)은 하기와 같이 측정된다:

[0040] **반응 (RE):** CR 또는 PR은 CT-RECIST 기준을 통해 설정되고(표 1), 동시에 CMR 또는 PMR은 FDG-PET를 통해 설정된다(표 2). 따라서, 반응(RE)은 조합된 CT 및 PET 평가에 대한 하기 4가지 경우 중 하나를 의미한다: CR 및 CMR, PR 및 PMR, CR 및 PMR, 그리고 PR 및 CMR.

[0041] **무반응 (NR):** SD 또는 PD는 CT-RECIST 기준을 통해 설정되고(표 1), 동시에 SMD 또는 PMD는 FDG-PET를 통해 설정된다(표 2). 따라서, 조합된 CT 및 PET 평가에 대한 하기 4가지 경우가 무반응(NR)을 의미한다: SD 및 SMD, SD 및 PMD, PD 및 SMD, 그리고 PD 및 PMD.

[0042] 일반적으로, 반응은 치료 시작 후 약 3 내지 8 주, 바람직하게는 약 6 주에 판정된다. 상기 반응 판정은 일반적으로 4 내지 8 주, 바람직하게는 6 내지 8 주의 간격으로 반복된다. 1차 판정에서 유의미한 반응(RE)이 동정되는 경우, (1차 판정 후 무반응(NR)을 의미하는) 재발은 2차 반응 판정에서 가장 빨리 판정될 수 있다. 항-VEGF 항체를 이용한 치료는 HER2 양성 암의 재발 판정 후 가장 빨리 시작된다. 바람직하게는, 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 항-VEGF 항체를 이용한 치료는 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료가 시작된 시점으로부터 12 주 후, 더욱 바람직하게는 15 주 후, 더욱 더 바람직하게는 18 주 후에 가장 빨리 시작된다. 바람직한 구현예에서, 치료되는 암은 재발 HER2 양성 암, 바람직하게는 재발 HER2 양성 유방암이다.

[0043] 용어 "재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자"는, 반응(RE)이 1차 반응 판정 후 설정되고 2차 또는 후속 반응 판정에서 무반응(NR)이 설정되는 환자를 언급한다.

[0044] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자"는 바람직하게는, 암, 또는 전암 증상 또는 병소를 치료하는, 치료가 필요한 인간을 언급한다. 그러나, 용어 "환자"는 또한 치료가 필요한 비(非)인간 동물, 바람직하게는 포유류, 예컨대, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 양 및 비인간 영장류를 특히 언급할 수 있다.

[0045] 용어 "군"은 환자의 군 뿐만 아니라 환자의 하위군을 언급한다.

[0046] 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.

[0047] 본 발명은 추가로 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자를 치료하기 위한 항-VEGF 항체를 포함한다. 항-VEGF 항체는 바람직하게는 트라스투주마브를 이용한 일선 치료 이후 바람직하게 투여되는 베바시주마브이다.

[0048] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다. 이것은 HER2 양성 암의 재발 이후에 상기 항-VEGF 항체 및 상기 항-HER2 항체를 환자에 공동투여하는 것을 포함하는, 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자

치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 언급한다.

[0050] 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 환자에게 투여된다. 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다. 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 동안에 환자에게 투여된다.

[0051] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다. 이것은 HER2 양성 암의 재발 이후에 상기 항-VEGF 항체 단독을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 언급한다.

[0052] 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후에 환자에게 투여된다. 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자 치료용 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다. 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 이후에 환자에게 투여된다.

[0053] 바람직하게는, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주마브로서 상기 항원결정인자에 결합한다.

[0054] 바람직하게는, 상기 항-VEGF 항체는 베바시주마브이다.

[0055] 바람직하게는, 상기 항-HER2 항체는 트라스투주마브이다.

[0056] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "일선 치료" 는 암 또는 전이의 치료를 위해 제공된 약물 치료의 1차 형태를 언급한다. 이것은 진단 및/또는 수술 후 초기에 제공되는 아주반트 또는 네오아주반트 화학치료 또는 면역 치료일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "아주반트 화학치료 또는 면역치료" 는 암 재발 방지를 위한 수술후 치료를 언급하고, 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "네오아주반트 화학치료 및 면역치료" 는 종양 크기를 감소시킬 생각으로 수술 이전에 제공된 치료를 언급한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "화학치료" 는 암을 치료하기 위한, 5-플루오루라실과 같은 세포독성 약물처럼 화학적 또는 생화학적 물질을 사용하는 암 화학치료, 또는 트라스투주마브와 같은 모노클로날 항체를 이용하거나 또는 에를로티니브(erlotinib)와 같은 키나아제 억제제를 이용한 표적화 치료를 언급한다.

[0057] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "일선 단일치료" 는 단일 화학적 또는 생화학적 물질을 이용한 상기 정의된 바와 같은 일선 치료를 언급한다 (2개 이상의 화학적 또는 생화학적 물질을 이용한 일선 치료를 언급하는 용어 "일선 조합 치료" 와 대조).

[0058] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 상기 항-VEGF 항체 및 상기 항-HER2 항체를 환자에게 공동투여하는 것을 포함 한다.

[0059] 용어 "약제 제조 방법" 은 본원에 설명된 바와 같은 지시에서 사용하기 위한 그리고 특히 종양, 종양 전이 또는 일반적으로 암의 치료에서 사용하기 위한 약제의 제조를 언급한다.

[0060] 본 발명은 추가로, 치료적 유효량의 항-VEGF 항체를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 치료 방법을 포함한다.

[0061] 바람직한 구현예에서, 본 발명은, HER2 양성 암의 재발 이후에 치료적 유효량의 항-VEGF 항체 및 상기 항-HER2 를 환자에게 공동투여하는 것을 포함하는, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 치료 방법을 포함한다.

[0062] 바람직한 구현예에서, 본 발명은, HER2 양성 암의 재발 이후 치료적 유효량의 항-VEGF 항체 단독을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자의 치료 방법을 포함한다.

[0063] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료하는" 는, 다른 지시가 없는 한, 환자에서의 종양, 종양 전이나, 암 유발 또는 종양 세포 성장의 반전, 완화, 진행 억제, 또는 부분적 또는 전체적 예방을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "치료" 는, 다른 지시가 없는 한, 치료하는 작용을 언급한다.

[0064] 표현 "치료 방법" 또는 이의 동의어는, 예를 들어, 암에 적용되는 경우, 환자에서의 암 세포의 수를 감소 또는 제거하거나 암의 징후를 완화하도록 고안되는 절차 또는 작용의 과정을 언급한다. 암 또는 또다른 종식성

질환의 "치료 방법"은 필연적으로, 암 세포 또는 기타 질환이 실제로 제거되는 것, 세포수 또는 질환이 실제로 감소되는 것, 또는 암 또는 기타 질환의 정후가 실제로 완화되는 것을 의미하지 않는다. 종종, 암 치료 방법은 환자의 병력 및 추정된 생존 예상이 제공되는 심지어 낮은 성공 가능성으로 실시되지만, 이것은 그럼에도 불구하고 작용의 전반적인 유익한 과정이다.

[0065] 연구원, 수의사, 의사 또는 기타 임상의에 의해 구해지는 조직, 시스템, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 대상 화합물 또는 조합물의 양인 치료적 유효량으로 환자에게 항체를 투여하는 것이 자명하다.

[0066] 항-VEGF 항체의 투여량 또는 항-VEGF 및 항-HER2 항체의 공동투여량 그리고 투여 시기는 치료되는 환자의 형태(종, 성, 연령, 중량 등) 및 상태 그리고 치료되는 질병 또는 증상의 중증도에 달려있을 것이다. 일반적으로, 베바시주마브 및 트라스투주마브와 같은 항-VEGF 및 항-HER2 항체의 전형적인 투여량이 사용된다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체의 투여를 위한 투여량은 1회 이상의 각각의 투여 또는 연속 주입으로 약 1 µg/kg 내지 50 mg/kg (예를 들어, 0.1 - 20 mg/kg)의 항체일 수 있다. 전형적인 1일 투여량은 약 1 µg/kg 내지 약 100 mg/kg 범위이다. 바람직한 측면에서, 항체는 2주 내지 3주 마다 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 범위의 투여량으로 투여된다. 트라스투주마브에 대한 바람직한 투여량은 연속 주입으로서 투여된 4 mg/kg 그리고 질병 진행이 검출될 때까지 연속 주입으로서 투여되는 후속 3주 주입 2 mg/kg 내지 6 mg/kg, 바람직하게는 2 mg/kg 의 초기 용량이다. 베바시주마브에 대한 바람직한 투여량은 IV 주입으로서 14일마다 1회씩 5 mg/kg 내지 15mg/kg, 바람직하게는 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 더욱 바람직하게는 5 mg/kg 이다.

[0067] 용어 "항-HER2 항체를 이용한 치료 동안"은 항-HER2 항체에 추가로 투여되는 항-VEGF 항체의 "공동투여" 또는 "공동투여하는"을 언급한다. "공동투여"는 항-VEGF 항체가 동시 또는 순차적으로 항-HER2 항체에 추가로 투여되는 것을 의미한다. 공동투여는 동시 또는 순차적으로 각각의 순서일 수 있고, 여기에서 바람직하게는 두 (또는 전체) 활성제가 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시기가 있다. 두 항체가 동시에 투여되는 경우, 투여량은 동일한 날에 1회 투여로, 예를 들어, 1회 연속 주입 동안 투여된다. 두 항체가 순차적으로 투여되는 경우, 투여량은 동일한 날에 2회 각각의 투여, 예를 들어, 2회 각각의 순차적 주입으로 투여되거나, 또는 항체 중 하나가 1일째에 투여되고 두번째 항체가 2일째 내지 7일째, 바람직하게는 2일째 내지 4일째에 투여된다. 항-VEGF 항체 및 항-HER2 항체의 유지 용량에 관한 용어 "공동투여" 또는 "공동투여하는"은, 치료 주기가 두 항체에 적합하면, 유지 용량이 동시에, 예를 들어, 1회 연속 주입 동안 투여될 수 있다. 또는 유지 용량은 연속으로 1일 또는 몇일 내에 투여되고, 예를 들어, 항 HER2-항체의 유지 투여량은 3주 마다 투여되고, 항-VEGF 항체의 유지 용량은 2주 마다 투여된다. 또한, 일반적으로 1 내지 4 주, 바람직하게는 2 내지 3 주의 기타 치료 주기는 두 항체에 사용될 수 있다.

[0068] 용어 "항-HER2 항체를 이용한 치료 이후"는 항-HER2 항체를 이용한 치료를 중지한 후 투여되는 항-VEGF 항체의 투여를 언급한다.

[0069] 바람직한 구현예에서, 상기 약제는 환자의 전이 감소, 환자의 생존 기간 증가, 환자의 무진행 생존 증가, 반응 기간 증가에 유용하여, 생존 기간, 무진행 생존, 반응 속도 또는 반응 기간에 의해 평가된 바와 같이 치료받은 환자의 통계적으로 상당하고 임상적으로 유의미한 향상을 제공한다. 바람직한 구현예에서, 약제는 환자 군에서 반응 속도 증가에 유용하다.

[0070] 바람직한 구현예에서, 상기 약제는 상기 항-VEGF 항체, 바람직하게는 베바시주마브, 및 상기 항-HER2 항체, 바람직하게는 트라스투주마브를 환자에게 공동투여함으로써 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 재발 HER2 양성암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이 감소에 유용하다.

[0071] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.

[0072] 추가 구현예는 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 항-VEGF 항체이다. 항-VEGF 항체는 바람직하게는 트라스투주마브를 이용한 일선 치료 이후에 바람직하게 투여되는 베바시주마브이다.

[0073] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.

[0074] 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 투여된다.

- [0075] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 동안에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.
- [0076] 따라서, 바람직하게는 상기 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 동안 투여된다.
- [0077] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.
- [0078] 따라서, 바람직하게는 상기 약제는 상기 항-HER2 항체를 이용한 치료 이후 투여된다.
- [0079] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이를 예방 또는 감소시키기 위한 약제를 제조하기 위한 항-VEGF 항체의 용도를 포함한다.
- [0080] 따라서, 바람직하게는 상기 항-HER2 항체를 이용한 일선 단일치료 이후 투여된다.
- [0081] 본 발명에 따른 용어 "전이"는 환자에 있어서 1차성 종양으로부터 그 밖의 하나 이상의 위치로의 암세포의 이동을 언급한다. 암이 전이되는지를 판정하는 수단은 종래 기술에 공지되어 있고, 골 스캔(bone scan), 흉부 X선, CAT 스캔, MRI 스캔 및 종양 마커 시험을 포함한다.
- [0082] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "전이 예방을 위한 약제" 또는 "전이 감소를 위한 약제"는 환자에 있어서 1차성 종양으로부터 그 밖의 하나 이상의 위치로의 암세포의 추가 이동을 억제 또는 감소시키는 방식으로 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에 있어서의 전이에 대한 예방제로서 약제의 사용을 언급한다. 이것은 일차성, 전이성 종양 또는 암이 예방, 지연 또는 억제되는 것을 의미한다. 바람직하게는, 간의 전이는 예방 또는 감소되고, 이것은 1차성 종양에서 간으로의 암세포의 전이성 이동이 예방 또는 감소되는 것을 의미한다.
- [0083] 본 발명에 있어서, 추가적 기타 세포독성, 화학치료제 또는 항암제, 또는 상기 제제의 효과를 증강시키는 화합물은, 항-HER2 항체와 함께, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료에서 또는 선행 치료, 바람직하게는 선행 일선 단일치료의 실패 이후 항-VEGF 항체 치료에 (즉, 일선 트라스투주마브 단일치료를 이용한 치료 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에) 사용될 수 있다. 바람직하게는, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는 항-VEGF 항체 치료는 상기 추가적 세포독성, 화학치료제 또는 항암제, 또는 상기 제제의 효과를 증강시키는 화합물 없이 사용된다.
- [0084] 상기 제제는, 예를 들어, 하기를 포함한다: 알킬화제 또는 알킬화 작용을 갖는 제제, 예컨대, 시클로포스파미드(cyclophosphamide) (CTX; 예를 들어, cytoxan?), 클로람부실(chlorambucil) (CHL; 예를 들어, leukeran?), 시스플라틴(cisplatin) (CisP; 예를 들어, platinol?), 부술판(busulfan) (예를 들어, myleran?), 멜팔란(melphalan), 카르무스틴(carmustine) (BCNU), 스트렙토조토신(streptozotocin), 트리에틸렌멜라민(TEM), 미토마이신(mitomycin) C 등; 항-신진대사물, 예컨대, 메토트렉세이트(methotrexate) (MTX), 에토포시드(etoposide) (VP16; 예를 들어, vepesid?), 6-메르캅토푸린(mercaptopurine) (6MP), 6-티옥구아닌(thioguanine) (6TG), 시타라빈(cytarabine) (Ara-C), 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈(capecitabine) (예를 들어, Xeloda?), 다카르바진(dacarbazine) (DTIC) 등; 항생제, 예컨대, 악티노마이신(actinomycin) D, 독소루비신(doxorubicin) (DXR; 예를 들어, adriamycin?), 다우노루비신(daunorubicin) (다우노마이신(daunomycin)), 블레오마이신(bleomycin), 미트라마이신(mithramycin) 등; 알칼로이드, 예컨대, 빈카(vinca) 알칼로이드, 예컨대, 빈크리스틴(vincristine) (VCR), 빈블라스틴(vinblastine) 등; 및 기타 항종양제(antitumor agent), 예컨대, 파클리탁셀(paclitaxel) (예를 들어, taxol?) 및 파클리탁셀 유도체, 세포증식억제제(cytostatic agent), 글루코코르티코이드, 예컨대, 텍사메타손(dexamethasone) (DEX; 예를 들어, decadron?) 및 코르티코스테로이드, 예컨대, 프레드니손(prednisone), 뉴클레오시드 효소 억제제, 예컨대, 히드록시우레이아, 아미노산 결핍 효소, 예컨대, 아스파라기나아제, 류코보린(leucovorin) 및 기타 폴산(folic acid) 유도체, 및 유사한 다른 종류의 항종양제. 하기 제제가 또한 부가 제제로서 사용될 수 있다: 아르니포스틴(arniostine) (예를 들어, ethyol?), 닉티노마이신(dactinomycin), 메클로레타민(mechlorethamine) (질소 견자), 스트렙토조신, 시클로포스파미드, 로무스틴(lomustine) (CCNU), 독소루비신 리포(lipo) (예를 들어, doxil?), 겜시타빈(gemcitabine) (예를 들어, gemzar?), 다우노루비신 리포 (예를 들어, daunoxome?), 프로카르바진(procarbazine), 미토마이신(mitomycin), 도세택셀(docetaxel) (예를 들어, taxotere?), 알데스류킨(aldesleukin), 카르보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 클라드리빈(cladribine), 캄프토테신(camptothecin), CPT 11 (이리노테칸(irinotecan)), 10-히드록시 7-에틸-캄프토테신 (SN38), 플록수리딘(floxuridine), 플루다라빈(fludarabine), 이포스파미드(ifosfamide), 이다루비신(idarubicin), 메스나(mesna), 인터페론 베타, 인터페론 알파, 미톡산트론(mitoxantrone), 토포테can(topotecan), 류프롤리드

(leuprolide), 메게스트롤(megestrol), 멜팔란(melphalan), 메르캅토푸린(mercaptopurine), 플리카마이신(plicamycin), 미토탄(mitotane), 페가스파르가세(pegaspargase), 펜토스타틴(pentostatin), 피포브로만(pipobroman), 플리카마이신(plicamycin), 타목시펜(tamoxifen), 테니포시드(teniposide), 테스톨락톤(testolactone), 티오구아닌(thioguanine), 티오텐페파(thiotepa), 우라실 겨자, 비노렐빈(vinorelbine), 클로람부실. 바람직하게는, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는 항-VEGF 항체 치료는 상기 추가적 제제 없이 사용된다.

[0085] 본 발명에 있어서, 항호르몬제는, 항-HER2 항체와 함께, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료에서 또는 선행 치료방법, 바람직하게는 선행 일선 단일치료의 실패 이후 항-VEGF 항체 치료에서 (즉, 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에서) 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "항호르몬제"는 종양에서 호르몬을 조절하거나 억제시키는 작용을 하는 천연 또는 합성 유기 또는 펩티드 화합물을 포함한다. 항호르몬제는 예를 들어 하기를 포함한다: 스테로이드 수용체 안타고니스트, 항에스트로겐, 예컨대, 타목시펜, 랄록시펜(raloxifene), 아로마타아제 억제 4(5)-이미다졸, 기타 아로마타아제 억제제, 42-히드록시타목시펜, 트리옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY 117018, 오나프리스톤(onapristone), 및 토레미펜(toremifene) (예를 들어, Fareston?); 항안드로겐, 예컨대, 플루타미드(Flutamide), 닐루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 류프롤리드 및 고세렐린(goserelin); 및 상기 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체; 글리코단백질 호르몬의 아고니스트 및/또는 안타고니스트, 예컨대, 소낭 자극 호르몬(FSH), 갑상선 자극 호르몬(TSH), 및 항체형성 호르몬(LH) 및 LHRH (항체형성 호르몬 방출 호르몬); LHRH 아고니스트 고세렐린 아세테이트, Zoladex? (AstraZeneca)로서 시판; LHRH 안타고니스트 D-알라닌아미드 N-아세틸-3-(2-나프탈레닐)-D-알라닐-4-클로로-D-페닐알라닐-3-(3-페리디닐)-D-알라닐-L-세릴-N6-(3-페리디닐카르보닐)-L-리실-N6-(3-페리디닐-카르보닐)-D-리실-L-류실-N6-(1-메틸에틸)-L-리실-L-프롤린 (예를 들어, Antide?, Ares-Serono); LHRH 안타고니스트 가니렐릭스(ganirelix) 아세테이트; 스테로이드성 항안드로겐 시프로테론(cyproterone) 아세테이트(CPA) 및 메게스트롤 아세테이트, Megace? (Bristol-Myers Oncology)로서 시판; 비스테로이드성 항안드로겐 플루타미드 (2-메틸-N-[4,20-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐프로판아미드], Eulexin? (Schering Corp.)로서 시판; 비스테로이드성 항안드로겐 닐루타미드, (5,5-디메틸-3-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸-4'-니트로페닐)-4,4-디메틸-이미다졸리딘-디온); 및 기타 비허용성 수용체를 위한 안타고니스트, 예컨대, RAR(레티노산 수용체), RXR(레티노이드 X 수용체), TR(갑상선 수용체), VDR(비타민-D 수용체)에 대한 안타고니스트 등. 바람직하게는, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는 항-VEGF 항체 치료는 상기 추가적 항호르몬제 없이 사용된다.

[0086] 화학치료 방식에서 상기 기재된 세포독성제 및 기타 항암제의 사용은 일반적으로 암 치료 기술에서 널리 특징화되고, 본원에서 이들의 사용은 내성 및 효능 관리에 대해 그리고 일부 조정과 함께 투여 경로 및 투여량의 조절에 대한 동일한 고려 하에 해당한다. 예를 들어, 세포독성제의 실제 투여량은 조직배양 방법을 이용함으로써 판정되는 환자의 배양 세포 반응에 따라 다양할 수 있다. 일반적으로, 투여량은 추가적 기타 제제의 부재 하에 사용된 양에 비해 감소될 것이다.

[0087] 효과적인 세포독성제의 전형적인 투여량은 제조업자가 권하는 범위일 수 있고 (이것은 시험관내 반응 또는 동물 모델에서의 반응에 의해 지시됨), 약 한 자리수 농도 또는 양까지 감소될 수 있다. 따라서, 실제 투여량은 의사의 판단, 환자의 상태, 및 1차성 배양 악성 세포 또는 조직배양된 조직 샘플의 시험관내 반응성이나 적합한 동물 모델에서 관찰되는 반응에 기초한 치료 방법의 효능에 의존할 것이다.

[0088] 본 발명에 있어서, 추가적 항증식성 제제는 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료에서 또는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,080,769, 6,194,438, 6,258,824, 6,586,447, 6,071,935, 6,495,564, 6,150,377, 6,596,735 및 6,479,513, 그리고 국제 특허 공보 WO 01/40217에 개시되고 청구된 화합물을 포함하는, 효소 파르네실(farnesyl) 단백질 트란스퍼라아제의 억제제 및 수용체 티로신 키나아제 PDGFR의 억제제를 포함하는 항-HER2 항체를 이용한 선행 치료, 바람직하게는 선행 일선 단일치료의 실패 이후 항-VEGF 항체 치료에서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는 항-VEGF 항체 치료는 상기 추가적 항증식성 제제 없이 사용된다.

[0089] 본 발명에 있어서, 유효량의 이온화 방사가 실시될 수 있고/있거나 방사성의약품은 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는, 항-HER2 항체를 이용한 선행 치료, 바람직하게는, 선행 일선 단일치료의 실패 이후 항-VEGF 항체 치료 이외에 (즉, 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에게) 추가로 사용될 수 있다. 방사원은 치료받는 환자에 대해 외부 또는 내부일 수 있다. 방사원이 환자에 대해 외부인 경우, 치료는 외부방사선치료(EBRT)로서 공지되어 있다. 방사원이 환자에 대해 내부인 경우, 치료는 근접치료(brachytherapy; BT)로 언

급된다. 본 발명에 있어서 사용을 위한 방사성 원자는 비제한적으로 라듐, 세슘-137, 이리듐-192, 아메리슘(americium)-241, 금-198, 코발트-57, 구리-67, 테크네튬(technetium)-99, 요오드-123, 요오드-131 및 인듐-111 을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 EGFR 키나아제 억제제가 항체인 경우, 또한 항체를 상기 방사성 동위원소로 표식할 수 있다. 바람직하게는, 항-VEGF 항체 + 항-HER2 항체 조합 치료 또는 항-VEGF 항체 치료는 상기 이온화 방사선 없이 사용된다.

- [0090] 방사선 치료는 비절제성 또는 수술불가능한 종양 및/또는 종양 전이를 억제하기 위한 표준 치료이다. 방사선 요법이 화학치료와 조합되는 경우 향상된 결과가 나타났다. 방사선 요법은, 표적 영역에 전달된 고용량의 방사선이 두 종양 및 정상 조직에서 생식 세포의 사멸을 제공한다는 원리에 기초한다. 방사선 투여 방식은 일반적으로 방사선 흡수량(Gy), 시간 및 분획법의 항으로 정의되고, 종양학자에 의해 신중하게 정의되어야 한다. 환자가 수용하는 방사선의 양은 각종 고려사항에 의존할 것이지만, 가장 중요한 두가지는 신체의 기타 중요 구조 또는 기관에 관한 종양의 위치 그리고 종양이 확산되는 정도이다. 방사선 치료가 실시되는 환자에 대한 전형적인 치료 과정은 1 주일 당 5 일 동안 약 1.8 내지 2.0 Gy 의 단일 1일당 분획으로 환자에게 투여되는 10 내지 80 Gy 의 총량을 이용하는 1 내지 6 주간에 걸친 치료 일정일 것이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 인간 환자의 종양이 본 발명의 조합 치료 및 방사선을 이용하여 치료받는 경우 상승작용이 있다. 바꿔 말하면, 본 발명의 조합 또는 단일 치료를 포함하는 제제를 이용한 종양 성장의 억제는 임의로 추가적 화학치료제 또는 항암제와 함께, 방사선과 조합되는 경우 강화된다. 보조 방사선 치료의 매개변수는 예를 들어 국제 특허 WO 99/60023 에 포함된다.

[0091] 항체는 환자에게 공지된 방법에 따라 환약으로서 정맥내 투여 또는 시간에 따른 연속 주입, 근육내, 복막내, 뇌 척수내, 피하, 관절내, 활액내 또는 포자낭내로 투여된다. 항체의 정맥내 또는 피하 투여가 바람직하다.

[0092] 본 발명은 추가로 용기, 용기 내의 항-VEGF 항체를 포함하는 조성물 및, 항-HER2 항체를 이용한 치료 동안 또는 이후에 재발 HER2 양성 암으로 고통받는 환자에게 상기 항-VEGF 항체를 투여하는 것을 조성물의 사용자에게 안내하는 패키지 삽입물을 포함하는 제품을 제공한다.

[0093] 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 상용 패키지에 관례적으로 포함되는 사용설명서를 언급하고, 이것은 지시 사항, 용법, 투약, 투여, 금기사항 및/또는 상기 치료 제품의 사용에 관한 경고문에 대한 정보를 포함할 수 있다.

[0094] 바람직한 구현예에서, 제품 용기는 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 제품은 추가로, 바람직하게는 별도의 추가 용기에 저장되는 멸균 희석제를 포함할 수 있다.

[0095] 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 용매, 분산 매질, 코팅물, 항균 및 항진균 제제, 등장 및 흡수 지연 제제, 및 약학 투여와 혼화성인 기타 물질 및 화합물을 포함하는 약학 투여와 혼화성인 임의의 및 전체 물질을 포함하는 의도이다. 임의의 종래 매질 또는 제제가 활성 화합물과 비혼화성인 한에 있어서를 제외하고, 본 발명의 조성물에서의 사용은 고려된다. 보충 활성 화합물은 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0096] 하기 실시예 및 도면은 본 발명의 이해를 돋기 위해 제공되고, 이의 진정한 범위는 첨부된 청구범위에 설정된다. 본 발명의 취지에서 벗어남 없이 설정된 과정이 변형될 수 있음이 이해된다.

실시예

[0099] 실험 과정

[0100] 도입부

[0101] 현대 연구는, 인간 유방 이종이식 모델에서 트라스투주마브 치료 단독의 실패 이후, a) 트라스투주마브와 베바시주마브의 조합 및 b) 베바시주마브 단독을 이용한 치료의 항종양 활성을 시험하였다. 연구의 추가 목적은 전이에 관한 치료 효과를 시험하는 것이었다.

[0102] 시험 제제

[0103] 트라스투주마브를 히스티딘-HCl, 알파-알파 트레할로오스 (60mM), 0.01% 폴리소르브(Polysorb), pH 6.0 (Herceptin?) 에서의 25 mg/ml 배액(stock solution)으로서 제공하였다. 베바시주마브를 Na-포스페이트, 알파-알파 트레할로오스 (60mM), 0.01% 폴리소르브, pH 6.0 (Avastin?) 에서의 25 mg/ml 배액으로서 제공하였다. 두 용액을 적당히 주사용 PBS 에 희석시켰다.

[0104] 세포계 및 배양 조건

[0105] 인간 유방암 세포계 KPL-4 는 염증성 피부 전이를 갖는 유방암 환자의 악성 흉막삼출로부터 설정되고 ErbB 종류의 수용체를 과발현시켰다 (Kurebayashi et al., Br. J. Cancer 79 (1999) 707-17). 37 °C에서 5 % CO₂ 의 수포화 대기 중 10 % 소 태아 혈청 (PAA) 및 2 mM L-글루타민 (Gibco) 으로 보충된 DMEM 배지 (PAA Laboratories, Austria) 에 종양 세포를 통상적으로 배양시켰다. 1주일에 2회 분열하는 트립신/EDTA 1x (PAA) 로 배양 통과를 실시하였다. 세포 통과 P6 을 생체내 연구에 사용하였다.

[0106] 동물

[0107] SCID 베이지 (C.B.-17) 마우스; 10-12 주령; 체중 18-20 g (Charles River, Sulzfeld, Germany) 를 국제 지침 (GV-Solas; Felasa; TierschG) 에 따른 12 h 명 / 12 h 암의 1일 주기를 이용한 특정 병원균이 없는 조건 하에서 보존하였다. 도착 후, 새로운 환경에 익숙해지기 위해 그리고 관찰을 위해 1 주일 동안 동물 시설의 겹역 부에 동물을 둑게 하였다. 연속 건강 모니터링을 일정 기준으로 실시하였다. 다이어트 식품 (알트로민) 및 물 (pH 2.5-3 으로 산성화됨) 을 임의로 제공하였다.

[0108] 생체내 종양 성장 억제 연구

[0109] 종양 세포를 배양 플라스크 (Greiner TriFlask) 로부터 채취하고 (티롭신-EDTA), 50 ml 배지에 옮기고, 1 회 세척하고 PBS 에 재현탁시켰다. PBS 를 이용한 추가 세척 단계 및 여과 (세포 거르기(strainer); Falcon 100 μm) 이후, 최종 세포 적정농도를 $0.75 \times 10^8/\text{ml}$ 로 조정하였다. 세포 응집을 피하기 위해 이동 피펫으로 종양 세포 혼탁액을 주의해서 혼합시켰다. 밀폐된 순환계에서 예비배양실 (플랙시 유리), 개별 마우스 코마스크 (실리콘) 및 이소플루란 (Isoflurane) (Pharmacia-Upjohn, Germany) 을 이용한 소형 동물에 대한 스테펜스(Stephens) 흡입 단위를 이용하여 마취를 실시하였다. 주사 2일 전에 동물의 모피를 면도하였다. 내유 지방체(intra mammary fat pad; i.m.f.p.) 주입을 위해, 마취된 각각의 마우스의 오른쪽 끝에서 두번쨰 살고랑 유방 지방체 속에 20 μl 의 부피로 세포를 동소 주입하였다. 동소 이식을 위해, 세포 혼탁액을 유두 밑의 피부를 통해 주입하였다. 종양 세포 주입은 실험 1 일째에 상응한다.

[0110] 모니터링

[0111] 역효과의 임상 징후 검출을 위해 매일 동물을 조절하였다. 실험 동안 모니터링을 위해, 동물의 체중을 매주 2회 기록하고 종양 부피를 매주 2회 캘리퍼스로 측정하였다. NCI 프로토콜 (TV = 1/2ab2 (여기에서 a 및 b 는 종양 크기의 장 및 단 직경이다 (mm)), Teicher, B., Anticancer drug development guide, Humana Press, 5, (1997) 92) 에 따라 1차성 종양 부피를 산출하였다. 계산 값을 평균 및 표준 편차로서 기록하였다.

[0112] 동물의 치료

[0113] 종양 부피가 대략 100 mm^3 (각각의 군에 대해 n = 10) 인 경우 종양 보유 마우스를 무작위로 골랐다. 각각의 군을 치료 전에 정확하게 일치시키고, 치료를 종양 세포 주입 27 일 후에 시작하였다. A 군: 비히클 군 - 매주 1회 10 ml/kg PBS 완충액을 복막내(i.p.) 수용. B 군: 트拉斯투주마브를 30 mg/kg 의 초기 용량으로, 그 다음 매주 1회 15 mg/kg 의 용량 (유지 용량) 으로 복막내 투여하였다. 60 일째에 B 군의 동물을 3 개의 추가 B', C 및 D 군으로 분할하였다. 매주 1회 15 mg/kg 의 용량 (유지 용량) 으로 트拉斯투주마브 단독을 이용한 치료를 B' 군에 대해서만 유지하였다. C 군: 61 일째에, C 군에 대한 치료를 트拉斯투주마브 (15 mg/kg, 매주 1회, 복막내) 및 베바시주마브 (5 mg/kg, 매주 2회, 복막내) 의 조합 치료로 변경하였다. D 군: 61 일째에, D 군에 대한 치료를 베바시주마브 (5 mg/kg, 매주 2회, 복막내) 를 이용한 단일치료로 변경하면서, 트拉斯투주마브를 이용한 치료를 중단하였다.

[0114] 전이의 평가

[0115] 폐 속으로의 종양 세포의 확산을 희생된 동물에서 측정하였다. Schneider, T., et al., Clin. Exp. Metas. 19 (2002) 571-582 에 따라 전이를 평가하였다. 간단히, 폐 조직을 채취하고 인간 Alu 서열을 실시간 PCR 로 정량화시켰다. 실시간 PCR 로 정량화된 인간 DNA 의 고수준을 전이의 고수준에 상응한다.

[0116] 결과

[0117] 1차성 종양 성장에 관한 치료 효과를 도 1 및 표 1 에 나타내었다. 비히클 군 (A 군) 의 종양은 빠르게 성장하고, 종양의 궤양화 및 임상 징후의 발달 때문에 종양 세포의 주입 73 일 후 마우스를 희생시켰다. 트라

스투주마브를 이용한 치료 (B 군) 는 종양 성장을 상당히 억제시켰으나; 종양은 약 50 일째에 재성장하기 시작했다. 61 일째에 시작하는 트라스투주마브 및 베바시주마브를 이용한 조합 치료 (C 군) 로의 변경 뿐만 아니라 베바시주마브 단일치료 (D 군) 로의 변경은 모두 실험 기간 (112 일) 동안 종양 성장의 완전한 억제를 제공하였고, 치료를 잘 견뎌내었다.

[0118] 표 1:

트라스투주마브 치료 실패 이후 종양 성장에 관한 a) 조합된 트라스투주마브 및 베바시주마브 그리고 b) 베바시 주마브 치료 단독의 항종양 활성 (도 1 에 대한 데이터). 평균 종양 부피 (mm^3) 및 표준 편차 (SD) 를 기록 한다.

일	비히클 (A)	SD	트라스투주마브 (B + B')	SD	트라스투주마브로부터 트라스투주마브 + 베바시주마브로의 변경 (C)	SD	트라스투주마브로부터 베바시주마브 단일치료로의 변경 (D)	SD
27	85	27	81	29				
29	115	42	106	36				
34	136	66	100	49				
37	193	108	97	70				
41	235	163	133	100				
44	335	220	139	128				
48	406	309	172	181				
51	591	463	201	203				
55	690	479	263	286				
58	565	333	315	383				
60	729	402	393	426				
63	911	391	493	531	407	263	427	365
65	898	313	585	582	350	210	306	220
70	1213	440	798	776	190	45	180	142
73	1015	330	961	841	149	44	154	112
77			861	418	146	45	129	78
79			896	434	159	92	127	84
83			1034	485	158	148	97	80
87					193	228	95	57
91					159	166	100	82
94					225	292	120	106
98					242	340	112	95
101					154	160	120	108
105					119	109	92	85
108					175	157	104	105
112					122	68	110	103

[0121] 간 전이에 관한 치료 효과를 도 2 및 표 2 에 나타내었다. 트라스투주마브 치료 실패 이후 트라스투주마브 및 베바시주마브의 조합은 급격한 전이 감소를 제공하였다. 73 일째에 희생된 비히클 치료 동물에 비해 인간 Alu 서열의 수준 (종양 세포의 2차성 조직으로의 침입에 상응) 은 61 일째에 시작하는 31 일 동안의 조합 치료로 치료된 동물에서 상당히 낮았다. 또한, 각각 83 일째 또는 112 일째에 희생된 트라스투주마브 또는 베바시주마브 단일치료로 치료된 동물에서 전이를 억제시켰다. 전이에 관한 상기의 놀라운 효과는 세포독성 약물로 보여진 효과와 대조적이었다 (Geldof et al., Anticancer Res. 8 (1988) 1335-40, Murphy, J., Clin. Oncol. 11 (1993) 199-201, and De Larco et al., Cancer Res. 61 (2001) 2857-61).

[0122] 표 2:

[0123] 간 전이에 관한 치료 효과. Alu DNA 를 실시간 PCR 로 정량화시키고 각각의 동물에 대해 기록한다.

[0124]

	비히클 (A) (73 일째)	트라스투주마브 (B +B') (83 일째)	베바시주마브 (D) (112 일째)	트라스투주마브 + 베바시 주마브 (C) (112 일째)
인간 DNA [pg/ml]	41.750	21.000	12.250	7.155
	51.400	10.550	7.405	6.785
	54.500	26.600	45.600	15.500
	19.300	12.250	29.200	8.040
	6.545	37.900	7.640	8.305
	48.550	25.050	22.900	
			7.740	
평균	37.008	22.225	18.962	9.157

도면의 간단한 설명

[0097]

도 1 은 트라스투주마브 치료 실패 이후 종양 성장에 관한 a) 조합된 트라스투주마브 및 베바시주마브 치료 및 b) 베바시주마브 치료 단독의 항종양 활성을 나타낸다. 종양 부피 (mm^3) 의 평균값은 y 축으로 작도되고; 종양 세포의 주입후 일수는 x 축으로 작도된다. A) 비히클 (원형), B) 1주일에 1회 30 mg/kg 의 초기 용량 및 15 mg/kg 유지 용량의 트라스투주마브 (정사각형). 60 일에, B 군의 동물은 3개의 추가 B' (60 일후 정사각형), C 및 D 군으로 분할된다. 트라스투주마브 단독을 이용한 치료는 15 mg/kg (유지 용량) 의 1주일에 1회 용량을 갖는 B' 군으로만 유지된다. C) 61 일부터 1주일에 2회 5 mg/kg 의 추가적 베바시주마브 치료 용량과 조합으로 1주일에 1회 15 mg/kg 의 트라스투주마브 유지 용량 (삼각형) 및 D) 트라스투주마브를 이용한 치료가 중지되는 경우 61 일부터 1주일에 2회 5 mg/kg 의 베바시주마브 (십자형). 1마리의 마우스 (*) 또는 그 이상의 마우스 (***) 가 종결 기준에 기초하여 희생되는 경우의 시점은 하나 이상의 별표 (*) 로 표시된다.

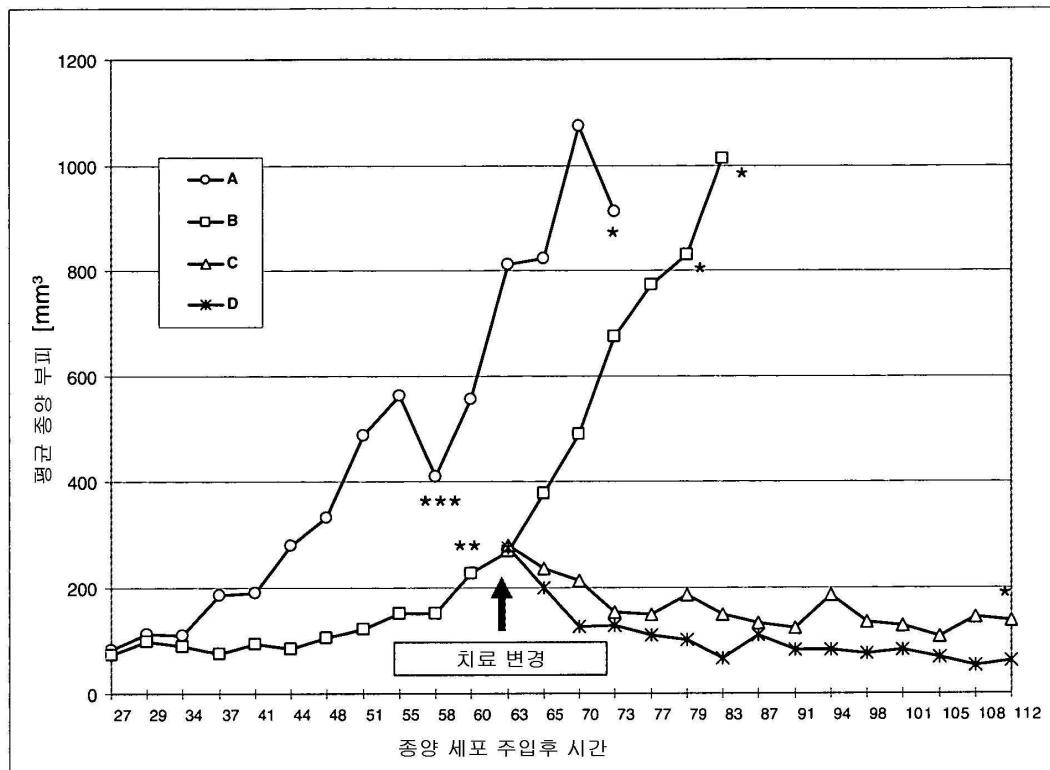
[0098]

도 2 는 (A) 비치료-비히클 군, (B) 트라스투주마브 치료 단독 (83 일까지), (C) 트라스투주마브 치료 단독 (27 일 - 60 일) 이후 조합된 트라스투주마브 및 베바시주마브 치료 (61 일 - 112 일) 및 (D) 간 전이에 관한 트라스투주마브 치료 단독 (27 일 - 60 일) 이후 베바시주마브 치료 단독 (61 일 - 112 일) 의 효과를 나타낸다.

인간 Alu DNA 서열 (pg/ml) 의 평균값을 실시간 PCR 을 이용하여 간 조직으로부터 정량화하고 y 축으로 작도 한다.

도면

도면1



도면2

