(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146675
(43) 공개일자 2024년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/573 (2021.01) *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/573 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7029434
(22) 출원일자(국제) 2023년02월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월02일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/051076
(87) 국제공개번호 WO 2023/148702
국제공개일자 2023년08월10일
(30) 우선권주장
63/307,375 2022년02월07일 미국(US)
63/389,042 2022년07월14일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
(72) 발명자
아그라왈, 트리살라
미국 펜실베니아 19044 호샴 리지뷰 드라이브 800
마하데비아, 파르티브
미국 뉴 저지 08807 브리지워터 웨스트 22 유에스 하이웨이 555
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 **EGFR/MET 이중특이성 항체로 치료받은 환자에서 주입-관련 반응을 감소시키기 위한 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(infusion-related reaction, IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (a) 덱사메타손; (b) 몬텔루카스트; 또는 (c) 메토트렉세이트를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 37/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(infusion-related reaction, IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서,

상기 방법은

a) 덱사메타손,

b) 몬텔루카스트, 또는

c) 메토트렉세이트

를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체는

a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 상기 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG1 동종형(isotype)의 것인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1 경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2) 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 단리된 이중특이성 항체인, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이성 항체는 아미반타맙인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 약 1,050 mg, 약 1,400 mg, 약 1,600 mg, 또는 약 2,240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 항체는 약 1,600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 항체는 약 2,240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 주 1회 또는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 항체는 처음 4주 동안 주 1회, 그리고 이어서 2주마다 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 단제요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체로 치료받은 대상체에게 하나 이상의 화학치료제가 추가로 투여되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 억제제(TKI)를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 라제르티닙을 포함하는, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 오시메르티닙을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 메토트렉세이트는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 7일 내지 3일 시점에서 투여되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 메토트렉세이트는 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 몬텔루카스트는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 4일 시점에서 시작하여 매일 투여되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 몬텔루카스트는 5회 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 몬텔루카스트는 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 덱사메타손의 투여는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전

45 내지 60분 시점에서 행해지는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, IV 덱사메타손은 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 덱사메타손은 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 1일 시점에서 투여되는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 경구 덱사메타손은 8 mg의 총 일일 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 IV 덱사메타손은 10 내지 20 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항히스타민제, 해열제, 또는 글루코코르티코이드 중 하나 이상에 의한 전투약제(premedication)를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 전투약제는 다이펜하이드라민을 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 다이펜하이드라민은 25 내지 50 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 전투약제는 아세트아미노펜을 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 아세트아미노펜은 650 내지 1,000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 2월 7일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/307,375호, 및 2022년 7월 14일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/389,042호의 이익을 주장하며, 이들의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0004] 본 출원의 서열 목록은 파일명이 "JBI6706WOPCT1SEQLIST.xml"이고, 작성일이 2023년 1월 23일이며, 크기가 20 킬로바이트(KB)인 XML 포맷 서열 목록으로서 미국 특허상표청 특허 센터를 통해 전자적으로 제출된다. 제출된 이 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(infusion-related reaction, IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 (a) 덱사메타손; (b) 몬텔루카스트; 또는 (c) 메토트렉세이트를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

배 경 기 술

[0007] 아미반타맙은 FDA-승인 검사에서 검출된 바와 같이, EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 국부 진행성 또는 전이성 NSCLC - 이 질병은 백금-기반 화학요법의 사용 중에 또는 그 후에 진행되었음 - 를 갖는 성인 환자의 치료에 대해 FDA가 승인한 이중특이성 EGF 수용체-유도 및 MET 수용체-유도 항체이다. 아미반타맙 투여는 일부 환자에서 주입-관련 반응(IRR)을 야기할 수 있다. IRR의 징후 및 증상에는 호흡곤란, 홍조, 발열, 오한, 구역, 흉부 불쾌감, 저혈압, 및 구토가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 새로운 단백질 치료용 주입제의 도입 시에 전신 IRR - 중증 반응을 포함함 - 이 빈번하게 관찰되지만, 이러한 반응을 유도하는 기전은 다양하다.

발명의 내용

[0008] EGFR/c-Met 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙으로 치료받은 환자에서 주입-관련 반응(IRR)을 감소시킬, 치료제들의 개선된 병용물에 대한 필요성이 있다.

[0009] 본 발명은 일반적으로 EGFR/c-Met 이중특이성 항체로 치료받은 환자에서 IRR을 치료하는 데 유용한 방법에 관한 것이다.

[0010] 일 태양에서, 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 덱사메타손; (b) 몬텔루카스트; 또는 (c) 메토트렉세이트를 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 일부 실시 형태에서, 항체는

[0012] - 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

[0013] - 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.

[0014] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0015] 일부 실시 형태에서, 항체는 IgG1 동종형의 것이다.

[0016] 일부 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1 경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2) 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함한다.

[0017] 일부 실시 형태에서, 항체는 단리된 이중특이성 항체이다.

[0018] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 항체는 아미반타맙이다.

[0019] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg 내지 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다.

[0020] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg 또는 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다.

[0021] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다.

[0022] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여된다.

[0023] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여된다.

[0024] 일부 실시 형태에서, 항체는 주 1회 또는 2주마다 1회 투여된다.

[0025] 일부 실시 형태에서, 항체는 처음 4주 동안 주 1회, 그리고 이어서 2주마다 투여된다.

[0026] 일부 실시 형태에서, 항체는 단제요법으로서 투여된다.

[0027] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체로 치료받은 대상체에게 하나 이상의 화학치료제가 추가로 투여된다.

[0028] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 억제제(TKI)를 포함한다.

[0029] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 라제르티닙을 포함한다.

[0030] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 오시메르티닙을 포함한다.

[0031] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 7일 내지 3일 시점에서 투여된다.

[0032] 일 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 25 mg의 용량으로 투여된다.

[0033] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 4일 시점에서 시작하여 매일 투여된다.

[0034] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 5회 투여된다.

[0035] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0036] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 덱사메타손의 투여는 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 45 내지 60분 시점에서 행해진다.

[0037] 일 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 10 mg의 용량으로 투여된다.

[0038] 일부 실시 형태에서, 경구 덱사메타손은 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 1일 시점에서 투여된다.

[0039] 일부 실시 형태에서, 경구 덱사메타손은 8 mg의 총 일일 용량으로 투여된다.

[0040] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 IV 덱사메타손은 10 내지 20 mg의 용량으로 투여된다.

[0041] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은 항히스타민제, 해열제, 또는 글루코코르티코이드 중 하나 이상에 의한 전투약제(premedication)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0042] 일부 실시 형태에서, 전투약제는 다이펜하이드라민을 추가로 포함한다.

[0043] 일부 실시 형태에서, 다이펜하이드라민은 25 내지 50 mg의 용량으로 투여된다.

[0044] 일부 실시 형태에서, 전투약제는 아세트아미노펜을 추가로 포함한다.

[0045] 일부 실시 형태에서, 아세트아미노펜은 650 내지 1,000 mg의 용량으로 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] **정의**

[0047] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시 형태들을 설명하기 위한 것이며, 한정하는 것으로 의도되지 않음을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0049] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.

[0050] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시 형태임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시 형태의 목록은 실시 형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0051] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 2개 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.

[0052] 다수의 언급된 요소들 사이의 접속 용어 "및/또는"은 개별 선택지 및 조합된 선택지 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 요소들이 "및/또는"에 의해 결합되는 경우, 제1 선택지는 제2 요소 없이 제1 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제2 선택지는 제1 요소 없이 제2 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제3 선택지는 제1 요소와 제2 요소가 함께 적용가능함을 지칭한다. 이들 선택지 중 어느 것이든 하나는 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다. 이들 선택

지 중 하나 초과의 동시 적용가능성 또한 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다.

[0053] 이행 용어 "포함하는", "~로 본질적으로 이루어진", 및 "~로 이루어진"은 특허 용어에서 그들의 일반적으로 허용되는 의미를 함축하는 것으로 의도되며; 즉, (i) "구비하는", "함유하는", 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는"은 포괄적 또는 개방형(open-ended)이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; (ii) "~로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제하고; (iii) "~로 본질적으로 이루어진"은 명시된 재료 또는 단계, 및 청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들"로 청구범위의 범주를 제한한다. 어구 "포함하는"(또는 이의 등가적 표현)의 관점에서 기재된 실시 형태는 또한 "~로 이루어진" 및 "~로 본질적으로 이루어진"의 관점에서 독립적으로 기재된 것들을 실시 형태로서 제공한다.

[0054] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값이 허용되는 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 어떻게 그 값이 측정 또는 결정되는지, 즉 측정 시스템의 제한사항에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과 또는 실시 형태와 관련하여 실시예에서 또는 명세서에서의 어딘가 다른 곳에서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따른 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 어느 쪽이든 더 큰 값 이내에 있음을 의미한다.

[0055] 용어 "항체" 또는 "항체들"은 광의를 의미하며, 뮤린, 인간, 인간화 및 키메라 단일클론 항체를 포함한 단일클론 항체, 전장 항체, 항원-결합 단편, 다중특이성 항체(예컨대, 이중특이성, 삼중특이성, 사중특이성 등), 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 단일쇄 항체, 도메인 항체를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 필요한 특이성의 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다.

[0056] "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 결합하는" 또는 "결합한다"는 항체가 항원 또는 항원 내의 에피토프에 대해 다른 항원들에 대한 친화성보다 더 큰 친화성으로 결합하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 5×10^{-8} M 이하, 예를 들어 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-11} M 이하, 또는 약 1×10^{-12} M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하며, 이때 전형적으로 K_D는 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 그의 K_D보다 적어도 100배 더 적다. 해리 상수는 알려진 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 그러나, 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하는 항체는 다른 관련 항원들과의, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스, 사이노(cyno)) 또는 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)(침팬지, 침프(chimp))로부터의 동일한 항원과의 교차-반응성을 가질 수 있다. 단일특이성 항체는 하나의 항원 또는 하나의 에피토프에 결합하지만, 이중특이성 항체는 2개의 별개의 항원 또는 2개의 별개의 에피토프에 결합한다.

[0057] "상보성 결정 영역"(CDR)은 항원에 결합하는 항체 영역이다. CDR은 하기와 같은 다양한 도해(delineation)를 사용하여 정의될 수 있다: 카바트(Kabat) (문헌[Wu et al. (1970) *J Exp Med* 132: 211-50]) (문헌[Kabat *et al.,* Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]), 초티아(Chothia) (문헌[Chothia *et al.* (1987) *J Mol Biol* 196: 901-17]), IMGT (문헌[Lefranc *et al.* (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77]) 및 AbM (문헌[Martin and Thornton (1996) *J Bmol Biol* 263: 800-15]). 이러한 다양한 도해와 가변 영역 넘버링 사이의 상응성이 설명되어 있다(예를 들어, 문헌[Lefranc *et al.* (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77]; 문헌[Honegger and Pluckthun, (2001) *J Mol Biol* 309:657-70]; International ImMunoGeneTics (IMGT) 데이터베이스; 웹 자원(Web resource), http://www_imgt_org 참조). UCL Business PLC의 abYsis와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 CDR을 상세하게 설명할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"은 본 명세서에 달리 명시적으로 기재되어 있지 않는 한, 상기에 기재된 방법들인 카바트, 초티아, IMGT 또는 AbM 중 임의의 것에 의해 정의된 CDR을 포함한다.

[0058] "전장 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지, CH2 및 CH3으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.

[0059] "항원 결합 단편"은 항원에 결합하는 면역글로불린 분자의 일부분을 지칭한다. 항원 결합 단편은 합성 폴리펩티드이거나, 효소적으로 얻을 수 있는 폴리펩티드이거나, 유전자 조작된 폴리펩티드일 수 있으며, VH, VL, VH 및 VL, Fab, F(ab')2, Fd 및 Fv 단편, 1개의 VH 도메인 또는 1개의 VL 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb), 상어 가변 IgNAR 도메인, 낙타화(camelized) VH 도메인, 항체의 CDR을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위, 예컨대 FR3-CDR3-FR4 부분, HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 합성 링커를 통해 함께 연결되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 VH/VL 도메인은 분자내에, 또는 VH 도메인과 VL 도메인이 별개의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 형성하여 1가 항원-결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 다이아바디(diabody)를 형성할 수 있으며; 이는, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 WO1998/44001호, WO1988/01649호, WO1994/13804호 및 WO1992/01047호에 기재되어 있다.

[0060] "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 분자 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하는데, 즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 항체 중쇄로부터 C 말단 라이신의 제거와 같은 가능성 있는 잘 알려진 변경, 또는 아미노산 이성질화 또는 탈아미드화, 메티오닌 산화 또는 아스파라긴 또는 글루타민 탈아미드화와 같은 번역 후 변형을 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 전형적으로 1개의 항원 에피토프에 결합한다. 이중특이성 단일클론 항체는 2개의 별개의 항원 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 불균질한 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성, 예컨대 이중특이성 1가, 2가 또는 다가일 수 있다.

[0061] "인간화 항체"는 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되고 가변 영역 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 의도적으로 도입된 돌연변이를 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열(germline) 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.

[0062] "인간 항체"는 프레임워크 및 항원 결합 부위 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래되는, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 이 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부분을 포함하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다. 항원 결합 부위가 비인간 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.

[0063] 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 기원의 서열로부터 유래되는 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적인 예시적인 시스템은 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 유전자도입 비인간 동물, 예컨대 인간 면역글로불린 유전자좌를 보유하는 마우스 또는 래트를 포함한다. 인간 항체는 전형적으로 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 서열과 비교할 때 아미노산 차이를 포함하는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이, 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내의 의도적 치환, 및 비인간 동물에서의 클로닝 또는 VDJ 재조합 동안 도입된 치환에 기인한다. 전형적으로, 인간 항체는 아미노산 서열에 있어서 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 적어도 80% 동일하다. 예를 들어, 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 경우에, 인간 항체는 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 공통 프레임워크 서열(예를 들어, 문헌[Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. 296:57-86 (2000)] 참조), 또는 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 혼입된 합성 HCDR3(예를 들어, 문헌[Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010)] 및 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호 참조)을 함유할 수 있다.

[0064] "이중특이성"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 이중특이성 항체는 다른 관련 항원들에 대한, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 사이노몰거스(*Macaca cynomolgus*)(사이노몰거스, 사이노), 또는 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)로부터의 동일한 항원에 대한 교차-반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프에 결합할 수 있다.

[0065] "이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체" 또는 "이중특이성 EGFR/c-Met 항체"는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 갖는 이중특이성 항체를 지칭한다. EGFR에 특이적으로 결합하는 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 도메인은 전형적으로 VH/VL 쌍이고, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR 및 c-Met에 대한 결합의 관점에서 1가이다.

[0066] "단리된"은 분자가 생성되는 시스템, 예컨대 재조합 세포의 다른 성분으로부터 실질적으로 분리되고/되거나 정제된 분자(예컨대 합성 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 벡터 또는 바이러스)의 상동 집단뿐만 아니라, 적어도

하나의 정제 또는 단리 단계를 거친 단백질을 지칭한다. "단리된"은 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없는 분자를 지칭하며, 더 높은 순도로, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 순도로 단리된 분자를 포함한다.

[0067] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정해질 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 추가로 하위분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개인 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해질 수 있다.

[0068] 본 출원에 사용되는 바와 같이, "저 푸코스" 또는 "저 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 1% 내지 15%인 항체를 지칭한다.

[0069] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "정상 푸코스" 또는 "정상 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 80% 초과 또는 85% 초과인 항체를 지칭한다.

[0070] "재조합체"는, 상이한 공급원으로부터의 세그먼트들이 결합되어 재조합 DNA, 항체 또는 단백질을 생성할 때 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 DNA, 항체 및 다른 단백질을 지칭한다.

[0071] "담체"는 본 발명의 항체와 함께 투여되는 희석제, 애쥬번트(adjuvant), 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 식염수 및 0.3% 글리신이 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 제형화하는 데 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 멸균수를 포함할 수 있으며, 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 다른 부형제가 첨가될 수 있다. 주사용 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-989 참조]에 기재되어 있다.

[0072] "투여량"은 대상체에 의해 취해지는 치료제 또는 약물의 양 및 치료제가 대상체에 의해 취해지는 횟수의 빈도에 관한 정보를 지칭한다. "용량"은 매회마다 취해지는 치료제 또는 약물의 양 또는 수량을 지칭한다.

[0073] "치료적 유효량"은 필요한 용량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 병용물이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제들의 병용물의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being)을 포함한다.

[0074] "공동투여", "~와 함께 투여", "~와 병용하여 투여", "~와 병용하여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제들 또는 약물들의 투여를 포함하며, 이러한 치료제들 또는 약물들은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 계획(treatment regimen)을 포함하는 것으로 의도된다.

[0075] "고정 병용물"은 2개 이상의 화합물을 포함하는 단일 약제학적 조성물을 지칭한다.

[0076] "비고정 병용물"은 별개의 약제학적 조성물들을 지칭하며, 여기서 각각은 하나 이상의 화합물을 포함한다. 하나 이상의 화합물 또는 단위 투여 형태는 별도의 실체로서 특이적 개재 시간 제한 없이 동시에, 병행하여, 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 여기서 그러한 투여는 대상체의 체내에서 2개의 화합물의 유효 수준을 제공한다.

[0077] "길항제" 또는 "억제제"는, 세포 단백질에 결합될 때, 그러한 단백질의 천연 리간드에 의해 유도되는 적어도 하나의 반응 또는 활성을 억제하는 분자를 지칭한다. 분자는, 적어도 하나의 반응 또는 활성이, 길항제의 부재 하에서(예를 들어, 음성 대조군) 억제되는 적어도 하나의 반응 또는 활성보다 적어도 약 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%만큼 더 많이 억제될 때, 또는 그러한 억제가 길항제의 부재 하에서의 억제와 대비하여 통계학적으로 유의할 때, 길항제이다.

[0078] 암과 같은 질병 또는 장애와 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 지칭한다: 장애의 중증도 및/또는 지속기간을 감소시킴; 치료되는 장애에 특징적인 증상의 악화를 억제함; 이전에 장애를 가졌던 대상체에서 그러한 장애의 재발을 제한하거나 예방함; 또는 장애에 대해 이전에 증상을 나타낸 대상체에서 증상의 재발을 제한하거나 예방함.

[0079] 질병 또는 장애와 관련하여 "예방하다", "예방하는", "예방", 또는 "예방법"은 장애가 대상체에서 발생하는 것을 예방하는 것을 의미한다.

[0080] "반응성인", "반응성" 또는 "반응할 가능성이 높은"은, 검출가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병의 확산의 예방, 질병 진행의 지연 또는 둔화, 질병 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든 간에)와 같은 임의의 종류의 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.

[0081] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용된다.

[0082] "암"은 비제어된 방식으로 증식하는 경향이 있고, 일부 경우에는 환자의 신체의 다른 영역으로 전이(확산)되는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다.

[0083] "EGFR 또는 c-Met 발현 암"은 EGFR 또는 c-Met의 검출가능한 발현을 갖거나 EGFR 또는 c-Met 돌연변이 또는 증폭을 갖는 암을 지칭한다. EGFR 또는 c-Met 발현, 증폭 및 돌연변이 상태는 서열분석, 차세대 서열분석, 형광 동소 혼성화(fluorescent *in situ* hybridization), 면역조직화학, 유세포측정법 또는 웨스턴 블롯팅(western blotting)과 같은 알려진 방법을 사용하여 검출될 수 있다.

[0084] "표피 성장 인자 수용체" 또는 "EGFR"은 GenBank 수탁 번호 NP_005219에 제시된 아미노산 서열을 갖는 인간 EGFR(HER1 또는 ErbB1로도 알려짐(문헌[Ullrich *et al., Nature* 309:418-425, 1984]))뿐만 아니라 이의 천연-발생 변이체를 지칭한다.

[0085] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "간세포 성장 인자 수용체" 또는 "c-Met"는 GenBank 수탁 번호 NP_001120972에 제시된 아미노산 서열을 갖는 인간 c-Met 및 이의 천연 변이체를 지칭한다.

[0086] "*새로 진단된*"은 EGFR 또는 c-Met 발현 암으로 진단받았지만 CRC(예를 들어, mCRC)에 대한 치료를 아직 제공받고 있지 않은 대상체를 지칭한다.

[0087] "불응성(refractory)"은 치료에 반응하지 않는 질병을 지칭한다. 불응성 질병은 치료 전 또는 치료 시작 시점에서 치료에 대해 저항성일 수 있거나, 또는 불응성 질병은 치료 동안 저항성이 될 수 있다.

[0088] "재발성(relapsed)"은 치료제에 의한 이전 치료 후의 개선 기간 후에 질병 또는 질병의 징후 및 증상의 복귀를 지칭한다.

[0089] "진단하는" 또는 "진단"은 대상체가 주어진 질병 또는 질환을 앓고 있는지, 또는 앞으로 주어진 질병 또는 질환이 발생될 수 있는지, 또는 이전에 진단된 질병 또는 질환에 대한 치료에 반응할 가능성이 높은지를 결정하는, 즉 치료에 반응할 가능성에 대해 환자 집단을 계층화하는 방법을 지칭한다. 진단은 전형적으로 진단되는 질병에 대한 일반적인 가이드라인 또는 대상체가 특정 치료에 반응할 가능성이 높음을 나타내는 다른 기준에 기초하여 의사에 의해 수행된다.

[0090] "생물학적 샘플"은 대상체 내에 존재하는 유체, 세포 또는 조직뿐만 아니라, 대상체로부터 단리된 유사한 유체, 세포, 또는 조직의 집합을 지칭한다. 예시적인 샘플은 생물학적 유체, 예컨대 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 타액, 낭액, 눈물 방울, 배설물, 객담, 분비 조직 및 장기의 점막 분비물, 질 분비물, 복수액, 흉강, 심낭, 복막강, 복강 및 다른 체강의 유체, 기관지 세척에 의해 수집된 유체, 활액, 대상체 또는 생물학적 공급원과 접촉된 액체 용액, 예를 들어, 세포 또는 장기 컨디셔닝된 배지를 포함하는 세포 및 장기 배양 배지, 세척액 등, 조직 생검물, 종양 조직 생검물, 종양 조직 샘플, 세침 흡인물, 외과적으로 절제된 조직, 기관 배양물 또는 세포 배양물이다.

[0091] **본 발명의 방법**

[0092] 일 태양에서, 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손 중 하나 이상을 투여하는 단계를 포함한다.

[0093] 일 태양에서, 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 포함하는 병용 치료로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기

방법은 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손 중 하나 이상을 투여하는 단계를 포함한다.

[0094] **IRR 감소 방법**

[0095] 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및/또는 간세포 성장 인자 수용체(c-Met)에 특이적으로 결합하는 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다. 일 실시 형태에서, 대상체는 EGFR 및/또는 c-Met에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 병용 치료로 치료된다. 일 실시 형태에서, 대상체는 아미반타맙을 포함하는 병용 치료로 치료된다.

[0096] 비경구 투여되는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체는 환자 또는 대상체에게 유해 반응 또는 유해 사건(AE), 구체적으로 주입-관련 반응(IRR)을 야기할 수 있다. RYBREVANT(아미반타맙)에 대해 USPI(United States Prescribing Information)(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf)에 보고된 바와 같이, CHRYSALIS 연구에서 단제로서 권장 2상 용량(RP2D)으로 IV 아미반타맙을 제공받은 국부 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 302명의 환자 중에서, IRR은 66%의 발병률로, 가장 일반적으로 발생하는 유해 반응 중 하나였다.

[0097] 유해 반응 또는 유해 사건(AE)은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체가 투여 중이거나 투여된 환자 또는 대상체에서 임의의 바람직하지 않은 의료 사건이다. 일부 실시 형태에서, AE는 IRR이다. 일부 실시 형태에서, IRR은 경미한 IRR로서, 이는 오한, 구역, 호흡곤란, 홍조, 흉부 불편감, 저혈압, 구토, 빈맥, 발열, 또는 주입 시간 동안 또는 주입 후의 임의의 다른 증상으로 나타나지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, IRR은 새로운 단백질 치료용 주입제, 예컨대 EGFR/c-Met 이중특이성 항체의 도입 시에 발생하는 전신 IRR로서, 이에는 중증 반응이 포함된다. 일부 실시 형태에서, EGFR/c-Met 이중특이성 항체는 아미반타맙이다. 일부 실시 형태에서, IRR의 중증도는 NCI-CTCAE(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) 버전 5.0에 따라 등급화된다. 중증도 척도는 등급 1(경미)부터 등급 5(사망)까지의 범위이다. 등급 1 = 경미, 등급 2 = 중등도, 등급 3 = 중증, 등급 4 = 생명 위협, 및 등급 5 = 유해 사건과 관련된 사망 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 주기 1 일수 1에서 시작하여 이 치료의 종료 후 30일 시점에서 종료되기까지 임의의 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 주기 1 일수 1에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 시작 후 최대 3개월된 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 종료 후 1일 내지 30일의 임의의 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 종료 후 1일 내지 5일의 임의의 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 종료 후 1일 내지 10일의 임의의 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 종료 후 1일 내지 15일의 임의의 시점에서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 환자 또는 대상체에서의 IRR의 존재는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 종료 후 1일 내지 20일의 임의의 시점에서 평가된다.

[0098] 일부 실시 형태에서, IRR의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손 중 하나 이상을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, IRR의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법은 메토트렉세이트를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, IRR의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법은 몬텔루카스트를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, IRR의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법은 덱사메타손을 투여하는 단계를 포함한다.

[0099] *메토트렉세이트*

[0100] 메토트렉세이트(MTX)[N-[4-[[(2,4-다이아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산]는 류마티스성 관절염의 치료를 위해 처방되는 FDA-승인 엽산 길항제이다. MTX는 자가면역 질병에서 화학요법 및 면역억제에 일반적으로 사용되는 항대사제이다. 메토트렉세이트는 다이하이드로엽산 리덕타제를 억제하여, DNA 합성, 수복, 및 세포 복제를 방해한다. 악성 세포, 골수, 태아 세포, 볼 및 장 점막, 및 방광 세포와 같은 활발하게 증식하는 조직은 일반적으로 메토트렉세이트의 이러한 효과에 더 민감하다.

[0101] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 피하(SC) 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 근육내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 정맥내 투여된다.

[0102] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 수일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 7일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 5일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 6일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 4일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 3일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1일 또는 2일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3 내지 7일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3 내지 6일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3 내지 5일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2 내지 7일 시점에서 투여된다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 4일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 5일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 6일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 7일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 8일 시점에서 투여된다.

[0104] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 12 내지 30 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 20 내지 30의 총 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 25 mg의 총 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 20 내지 30 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 25 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 20 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 21 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 22 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 23 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 24 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 26 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 27 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 28 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 29 mg의 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 30 mg의 단회 용량으로 투여된다.

[0105] 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 단회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 2회 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 메토트렉세이트는 2회 이상의 용량으로 투여된다.

[0106] *몬텔루카스트*

[0107] 몬텔루카스트는 만성 천식의 치료 및 운동-유도 기관지수축의 예방 및 방지를 위한 것으로 FDA-승인된 경구 투약제이다. 이는 또한 계절성 알레르기성 비염 및 통년성 알레르기성 비염 둘 모두의 증상의 완화를 위한 것으로 승인되었다. 몬텔루카스트는 류코트라이엔의 비만 세포 매개 방출을 억제하며, 염증 및 기관지수축을 감소시키는 데 사용할 수 있다. 몬텔루카스트는 비만 세포를 포함한 다양한 유형의 세포에 의해 배설되는, 류코트라이엔에 대해 높은 친화력으로 결합하는 고도로 선택적인 류코트라이엔 수용체 길항제이며, 천식 및 알레르기성 비염의 징후 및 증상을 야기할 수 있는 염증 과정에 관여한다. 류코트라이엔 수용체는 기도 세포, 예컨대 대식세포 및 평활근 세포에서 발견된다. 류코트라이엔 수용체에 결합될 때, 몬텔루카스트는 류코트라이엔 생리학적 효과(예컨대, 기도 부종, 평활근 수축, 및 정상적인 세포 활동의 손상)를 억제한다. 이는 몬텔루카스트가 EGFR/c-Met 이중특이성 항체 IRR과 관련된 증상(예컨대, 호흡곤란)을 잠재적으로 감소시킬 수 있는 근거로서의 역할을 한다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 주사로서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 근육내 투여된다.

[0109] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전에 투여된다. 일부 실시 형태

에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1 내지 7회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 4회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 5회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 6회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 7회 투여된다.

[0110] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 5일 시점에서 시작하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 4일 시점에서 시작하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3일 시점에서 시작하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2일 시점에서 시작하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2일 시점에서 시작하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 4일 시점에서 시작하여 투여되고, 여기서 몬텔루카스트의 마지막 투여는 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료의 첫째 날에 주어진다.

[0111] 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 4 내지 20 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 5 내지 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 4 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 5 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 8 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 15 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 16 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 몬텔루카스트는 20 mg의 용량으로 투여된다.

[0112] *덱사메타손*

[0113] 덱사메타손은 알레르기 상태를 위한 것으로 FDA-승인된 경구 및 IV 제형으로 입수가능한 합성 부신피질 스테로이드이다. IV 덱사메타손(10 mg)은 모든 환자가 IV 아미반타맙을 제공받기 전에 투여되는 표준 전투약제이다. 본 발명은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체 IRR의 발병률을 감소시키기 위해 향상된 스테로이드 사전-로딩(pre-loading)의 신규 방법을 제공한다.

[0114] 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 피하 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 정맥내 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 근육내 투여된다.

[0115] 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 2일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 1일 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체에 의한 치료 전 3일 이상의 시점에서 투여된다.

[0116] 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 하루당 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 하루당 2회 투여된다.

[0117] 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 2 내지 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 4 내지 8 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 4 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 덱사메타손은 8 mg의 용량으로 투여된다.

[0118] 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손이 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 경구 덱사메타손에 추가하여 투여된다.

[0119] 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 10 내지 20 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 10 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 15 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 20 mg의 용량으로 투여된다.

[0120] 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 IV EGFR/c-Met 이중특이성 항체를 투여하기 전 45 내지 60분 시점에서 투여된다. 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 IV EGFR/c-Met 이중특이성 항체를 투여하기 전에, IV EGFR/c-Met 이중특이성 항체와 동일한 날에 투여된다. 일부 실시 형태에서, IV 덱사메타손은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체 투여의 첫째 날 및 둘째 날에 투여된다.

[0121] **환자 집단**

[0122] 일부 실시 형태에서, EGFR 및/또는 c-Met에 특이적으로 결합하는 항체로 치료되는 대상체는 암으로 진단되었다. 일부 실시 형태에서, 암은 고형 종양이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 폐암, 즉, 비소세포 폐암 또는 소세포 폐암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 결직장암(CRC)이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 간암이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 간세포 암종이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 위암이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 식도암이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 두경부암이다. 일부 실시 형태에서, 고형 종양은 두경부의 편평 세포 암종이다.

[0123] 일부 실시 형태에서, 암은 상피 세포암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 유방암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 난소암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 폐암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 폐 선암종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 편평 세포 폐암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 소세포 폐암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 결직장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 항문암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 전립선암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 신장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 방광암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 두경부암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 인두암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 코의 암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 췌장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 피부암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 구강암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 혀암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 식도암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 질암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 비장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 고환암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 위암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 흉선암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 결장암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 갑상선암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 간암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 HCC이다. 일부 실시 형태에서, 암은 PRCC이다.

[0124] 일부 실시 형태에서, 암은 EGFR 또는 c-Met 발현 암이다.

[0125] 일부 실시 형태에서, 암은 EGFR 및 c-Met 발현 암이다.

[0126] 일부 실시 형태에서, 암은 EGFR 발현 암이다.

[0127] 일부 실시 형태에서, 암은 c-Met 발현 암이다.

[0128] 일부 실시 형태에서, EGFR 또는 c-Met 발현 암은 야생형 EGFR, EGFR 돌연변이, EGFR 유전자 증폭, 증가된 수준의 순환 HGF, 야생형 c-Met, c-Met 돌연변이, c-Met 유전자 증폭 또는 돌연변이체 KRAS와 관련된다. EGFR 돌연변이는 엑손 19 결실 또는 L858R 돌연변이와 같은 활성화 돌연변이일 수 있다. 일부 실시 형태에서, EGFR 돌연변이는 EGFR 엑손 19 돌연변이이다. 일부 실시 형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R 돌연변이이다.

[0129] 암과 관련될 수 있는 예시적인 EGFR 돌연변이, 예컨대 EGFR 활성화 돌연변이는 EGFR의 적어도 하나의 생물학적 활성의 증가, 예컨대 상승된 티로신 키나제 활성, 수용체 동종이량체 및 이종이량체의 형성, 향상된 리간드 결합 등으로 이어지는 점 돌연변이, 결실 돌연변이, 삽입 돌연변이, 역위, 또는 유전자 증폭을 포함한다. 돌연변이는 EGFR 유전자 또는 이 유전자와 관련된 조절 영역의 임의의 부분에 위치할 수 있으며, 엑손 18, 19, 20 또는 21에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. EGFR 활성화 돌연변이의 다른 예가 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 US2005/0272083호 참조). EGFR 및 기타 ErbB 수용체 - 수용체 동종이량체 및 이종이량체, 수용체 리간드, 자가인산화 부위, 및 ErbB 매개 신호전달에 관여하는 신호전달 분자를 포함함 - 에 관한 정보는 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Hynes and Lane, Nature Reviews Cancer 5: 341-354, 2005] 참조).

[0130] 일부 실시 형태에서, EGFR 돌연변이는 E709K, L718Q, L718V, G719A, G719X, G724X, G724S, I744T, E746K, L747S, E749Q, A750P, A755V, V765M, C775Y, T790M, L792H, L792V, G796S, G796R, G796C, C797S, T854I, L858P, L858R, L861X, delE746-A750, delE746_T751InsKV, delE746_A750InsHS, delE746_T751InsFPT, delE746_T751InsL, delE746_S752InsIP, delE746_P753InsMS, delE746_T751InsA, delE746_T751InsAPT, delE746_T751InsVA, delE746_S752InsV, delE746_P753InsVS, delE746_K754InsGG, delE746_E749, delE746_E749InsP, delL747_E749, delL747_A750InsP, delL747_T751InsP, delL747_T751InsN, delL747_S752InsPT, delL747_P753InsNS, delL747_S752InsPI, delL747_S752, delL747_P753InsS, delL747_K754, delL747_T751InsS, delL747_T751, delL747_P753InsS, delA750_I759InsPT, delT751_I759InsT, delS752_I759, delT751_I759InsN, delT751_D761InsNLY, delS752_I759, delR748-P753, delL747-P753insS, delL747-T751, M766_A767InsA, S768_V769InsSVA, P772_H773InsNS, D761_E762InsX, A763_Y764InsX, Y764_Y765 InsX, M766_A767InsX, A767_V768 InsX, S768_V769 InsX, V769_D770 InsX, D770_N771 InsX, N771_P772 InsX, P772_H773 InsX, H773_V774 InsX, V774_C775 InsX, EGFR 엑손 20에서의 하나 이상의 결실, 또는 EGFR 엑손 20

에서의 하나 이상의 삽입, EGFR 엑손 19에서의 하나 이상의 결실, 또는 EGFR 엑손 19에서의 하나 이상의 삽입, 또는 이들의 임의의 조합이며, 여기서 X는 임의의 천연 발생 아미노산을 지칭하고, 1 내지 7개의 아미노산 길이일 수 있다. 일부 실시 형태에서, EGFR 돌연변이는 L858R이다. 돌연변이의 명명법은 잘 알려져 있다.

[0131] 일부 실시 형태에서, EGFR 돌연변이는 엑손 19에서의 하나 이상의 결실 또는 L858R, 또는 이들의 임의의 조합이다. 예시적인 엑손 19 결실은 delE746-A750, delE746_T751InsKV, delE746_A750InsHS, delE746_T751InsFPT, delE746_T751InsL, delE746_S752InsIP, delE746_P753InsMS, delE746_T751InsA, delE746_T751InsAPT, delE746_T751InsVA, delE746_S752InsV, delE746_P753InsVS, delE746_K754InsGG, delE746_E749, delE746_E749InsP, delL747_E749, delL747_A750InsP, delL747_T751InsP, delL747_T751InsN, delL747_S752InsPT, delL747_P753InsNS, delL747_S752InsPI, delL747_S752, delL747_P753InsS, delL747_K754, delL747_T751InsS, delL747_T751, delL747_P753InsS, delA750_I759InsPT, delT751_I759InsT, delS752_I759, delT751_I759InsN, delT751_D761InsNLY, delS752_I759, delR748-P753 및 delL747-P753insS, delL747-T751이다.

[0132] 예시적인 c-Met 돌연변이는 c-Met 단백질의 적어도 하나의 생물학적 활성의 증가, 예컨대 상승된 티로신 키나제 활성, 수용체 동종이량체 및 이종이량체의 형성, 향상된 리간드 결합 등으로 이어지는 점 돌연변이, 결실 돌연변이, 삽입 돌연변이, 역위, 또는 유전자 증폭을 포함한다. 돌연변이는 c-Met 유전자 또는 이 유전자와 관련된 조절 영역의 임의의 부분에 위치할 수 있으며, 예컨대 c-Met의 키나제 도메인에서의 돌연변이일 수 있다. 예시적인 c-Met 돌연변이는 잔기 위치 N375, V13, V923, R175, V136, L229, S323, R988, S1058/T1010 및 E168에서의 돌연변이, 또는 엑손 14 스키핑 돌연변이(skipping mutation)이다. 일부 실시 형태에서, c-Met 돌연변이는 c-Met 엑손 14 스키핑 돌연변이이다.

[0133] EGFR 및 c-Met 돌연변이 또는 유전자 증폭을 검출하기 위한 방법은 잘 알려져 있다.

[0134] 일부 실시 형태에서, 대상체는 투여 전에 EGFR 돌연변이로 진단받았으며, 요법은 EGFR/c-Met 이중특이성 항체를 포함한다.

[0135] 일부 실시 형태에서, 대상체는 새로 진단된 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 새로 진단된 EGFR 또는 c-Met 발현 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 새로 진단된 EGFR 및 c-Met 발현 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 새로 진단된 EGFR 발현 암을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 새로 진단된 c-Met 발현 암을 갖는다.

[0136] 일부 실시 형태에서, 새로 진단된 암을 갖는 대상체는 하나 이상의 EGFR 엑손 20 돌연변이를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 새로 진단된 EGFR 또는 c-Met 발현 암을 갖는 대상체는 하나 이상의 EGFR 엑손 20 돌연변이를 갖는다. 엑손 20 돌연변이(하나 이상의 아미노산의 삽입)는 일반적으로 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)에 대해 저항성을 나타낸다(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2018/094225호 참조). 예시적인 엑손 20 돌연변이는 M766_A767InsA, S768_V769InsSVA, P772_H773InsNS, D761_E762InsX, A763_Y764InsX, Y764_Y765 InsX, M766_A767InsX, A767_V768 InsX, S768_V769 InsX, V769_D770 InsX, D770_N771 InsX, N771_P772 InsX, P772_H773 InsX, H773_V774 InsX, 및 V774_C775 InsX를 포함하며, 여기서 X는 1 내지 7개의 아미노산이다.

[0137] 일부 실시 형태에서, 대상체는 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI) 치료 미경험(treatment naïve) 상태이다.

[0138] 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 세대 EGFR TKI에 의한 치료에 대해 저항성 또는 재발성이다.

[0139] 일부 실시 형태에서, 제1 세대 EGFR TKI는 에를로티닙 또는 게피티닙이다.

[0140] 일부 실시 형태에서, 대상체는 제2 세대 EGFR TKI에 의한 치료에 대해 저항성 또는 재발성이다.

[0141] 일부 실시 형태에서, 제2 세대 EGFR TKI는 아파티닙이다.

[0142] 일부 실시 형태에서, 대상체는 제3 세대 EGFR TKI에 의한 치료에 대해 저항성 또는 재발성이다.

[0143] 일부 실시 형태에서, 제3 세대 EGFR TKI는 오시메르티닙이다.

[0144] 일부 실시 형태에서, 대상체는 이전의 항암 요법에 의한 치료에 대해 저항성을 나타내거나 획득 저항성을 갖는다.

[0145] 일부 실시 형태에서, 이전의 항암 요법은 화학요법, 표적화된 항암 요법 또는 키나제 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 이전의 항암 요법은 이중 백금 화학요법이다.

[0146] 일부 실시 형태에서, TKI는 EGFR, c-Met, HER2, HER3, HER4, VEGFR 또는 AXL의 억제제이다.

[0147] 일부 실시 형태에서, TKI는 모보세르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙 또는 수니티닙이다.

[0148] 일부 실시 형태에서, 대상체는 EGFR 억제제에 대해 저항성을 나타내거나 획득 저항성을 갖는다. 암이 저항성을 획득할 수 있는 예시적인 EGFR 억제제는 항-EGFR 항체 세툭시맙(ERBITUX®), 판티누무맙(VECTIBIX®), 마투주맙, 니모투주맙, 소분자 EGFR 억제제 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA®), EKB-569(펠리티닙, 비가역적 EGFR TKI), pan-ErbB 및 다른 수용체 티로신 키나제 억제제, 라파티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 펠리티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 반데타닙(ZD6474, ZACTIMA™, EGFR, VEGFR2 및 RET TKI), PF00299804(다코미티닙, 비가역적 pan-ErbB TKI), CI-1033(비가역적 pan-erbB TKI), 아파티닙(BIBW2992, 비가역적 pan-ErbB TKI), AV-412(이중 EGFR 및 ErbB2 억제제), EXEL-7647(EGFR, ErbB2, GEVGR 및 EphB4 억제제), CO-1686(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), AZD9291(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), 및 HKI-272(네라티닙, 비가역적 EGFR/ErbB2 억제제)이다.

[0149] **항-EGFR/c-Met 항체**

[0150] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체는 이중특이성 항체이다. 소정 실시 형태에서, 항체는 단리된 항체이다. 특정 실시 형태에서, 항체는 단리된 이중특이성 항체이다.

[0151] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.

[0152] EGFR 결합 아암(arm)

[0153] 일부 실시 형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은,

[0154] a) 각각 서열 번호 1, 2 및 3의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3 아미노산 서열; 및/또는

[0155] b) 각각 서열 번호 4, 5, 및 6의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0156] 소정 실시 형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은,

[0157] a) 각각 서열 번호 1, 2, 및 3의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및

[0158] b) 각각 서열 번호 4, 5, 및 6의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0159] HCDR1: TYGMH(서열 번호 1)

[0160] HCDR2: VIWDDGSYKYYGDSVKG(서열 번호 2)

[0161] HCDR3: DGITMVRGVMKDYFDY(서열 번호 3)

[0162] LCDR1: RASQDISSALV(서열 번호 4)

[0163] LCDR2: DASSLES(서열 번호 5)

[0164] LCDR3: QQFNSYPLT(서열 번호 6)

[0165] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13과 적어도 90% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 13과 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 VH를 포함한다.

[0166] 소정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 14와 적어도 90% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 14와 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지

99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0167] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "동일한" 또는 "서열 동일성을 갖는다"는, 서열이 동일성의 최대 수준을 달성하도록 정렬될 경우에 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에서 동일한 잔기를 갖는 정도를 지칭하며, 백분율로서 표현된다. 서열 정렬 및 비교를 위하여, 전형적으로 하나의 서열이 시험 서열의 비교 대상이 되는 참조 서열로서 지정된다. 참조 서열과 시험 서열 사이의 서열 동일성은 최대 수준의 동일성을 달성하기 위한 참조 서열 및 시험 서열의 정렬 시에 참조 서열과 시험 서열이 동일한 아미노산을 공유하는 참조 서열의 전체 길이에 걸친 위치의 백분율로서 표현된다. 예로서, 최대 수준의 동일성을 달성하기 위한 정렬 시에, 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 동일한 위치의 70%에서 시험 서열이 동일한 아미노산 잔기를 갖는 경우, 2개의 서열은 70%의 서열 동일성을 갖는 것으로 간주된다.

[0168] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0169] a) 서열 번호 13과 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열; 및/또는

[0170] b) 서열 번호 14와 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0171] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0172] a) 서열 번호 13과 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열; 및

[0173] b) 서열 번호 14와 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0174] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0175] a) 서열 번호 13의 VH; 및/또는

[0176] b) 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0177] 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0178] a) 서열 번호 13의 VH; 및

[0179] b) 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0180] VH:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT
MVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS(서열 번호 13)

[0181] VL:
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT
KVEIK(서열 번호 14)

[0182] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 17과 적어도 80% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 17과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제1 중쇄(HC1) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 17의 HC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0183] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 18과 적어도 80% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 18과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제1 경쇄(LC1) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 18의 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0184] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0185] a) 서열 번호 17과 적어도 80% 동일한 HC1 아미노산 서열; 및/또는

[0186] b) 서열 번호 18과 적어도 80% 동일한 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0187] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0188] a) 서열 번호 17과 적어도 80% 동일한 HC1 아미노산 서열; 및

[0189] b) 서열 번호 18과 적어도 80% 동일한 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0190] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0191] a) 서열 번호 17의 HC1; 및/또는

[0192] b) 서열 번호 18의 LC1을 포함한다.

[0193] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0194] a) 서열 번호 17의 HC1; 및

[0195] b) 서열 번호 18의 LC1을 포함한다.

[0196] HC1:
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT
MVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 17)

[0197] LC1:
AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열 번호 18)

[0198] **c-Met 결합 아암**

[0199] 소정 실시 형태에서, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은,

[0200] a) 각각 서열 번호 7, 8, 및 9의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및/또는

[0201] b) 각각 서열 번호 10, 11, 및 12의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0202] 소정 실시 형태에서, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은,

[0203] a) 각각 서열 번호 7, 8, 및 9의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및

[0204] b) 각각 서열 번호 10, 11, 및 12의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0205] HCDR1: SYGIS(서열 번호 7)

[0206] HCDR2: WISAYNGYTNYAQKLQG(서열 번호 8)

[0207] HCDR3: DLRGTNYFDY(서열 번호 9)

[0208] LCDR1: RASQGISNWLA(서열 번호 10)

[0209] LCDR2: AASSLLS(서열 번호 11)

[0210] LCDR3: QQANSFPIT(서열 번호 12)

[0211] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 15와 적어도 90% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 15와 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내

지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH를 포함한다.

[0212] 소정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 16과 적어도 90% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 16과 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0213] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0214] a) 서열 번호 15와 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열; 및/또는

[0215] b) 서열 번호 16과 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0216] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0217] a) 서열 번호 15와 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열; 및

[0218] b) 서열 번호 16과 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0220] a) 서열 번호 15의 VH; 및/또는

[0221] b) 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0222] 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0223] a) 서열 번호 15의 VH; 및

[0224] b) 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0225] VH:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRG
TNYFDYWGQGTLVTVSS(서열 번호 15)

[0226] VL:
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGT
RLEIK(서열 번호 16)

[0227] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 19와 적어도 80% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 19와 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제2 중쇄(HC2) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 19의 HC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0228] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 20과 적어도 80% 동일한, 예를 들어, 서열 번호 20과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제2 경쇄(LC2) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 20의 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0229] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0230] a) 서열 번호 19와 적어도 80% 동일한 HC2 아미노산 서열; 및/또는

[0231] b) 서열 번호 20과 적어도 80% 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0232] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0233] a) 서열 번호 19와 적어도 80% 동일한 HC2 아미노산 서열; 및

[0234] b) 서열 번호 20과 적어도 80% 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0235] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0236] a) 서열 번호 19의 HC2; 및/또는

[0237] b) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.

[0238] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0239] a) 서열 번호 19의 HC2; 및

[0240] b) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.

[0241] HC2:
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRG
TNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(서열 번호 19)

[0242] LC2:
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGT
RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC(서열 번호 20)

[0243] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0244] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및/또는

[0245] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.

[0246] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0247] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

[0248] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.

[0249] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0250] a) 서열 번호 13과 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;

[0251] b) 서열 번호 14와 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;

[0252] c) 서열 번호 15와 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인; 및/또는

[0253] d) 서열 번호 16과 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.

[0254] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0255] a) 서열 번호 13과 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;

[0256] b) 서열 번호 14와 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;

[0257] c) 서열 번호 15와 적어도 90% 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인; 및

[0258] d) 서열 번호 16과 적어도 90% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.

[0259] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0260] a) 서열 번호 13의 VH를 포함하는 제1 도메인;

[0261] b) 서열 번호 14의 VL을 포함하는 제1 도메인;

[0262] c) 서열 번호 15의 VH를 포함하는 제2 도메인; 및/또는

[0263] d) 서열 번호 16의 VL을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.

[0264] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0265] a) 서열 번호 13의 VH를 포함하는 제1 도메인;

[0266] b) 서열 번호 14의 VL을 포함하는 제1 도메인;

[0267] c) 서열 번호 15의 VH를 포함하는 제2 도메인; 및

[0268] d) 서열 번호 16의 VL을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.

[0269] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0270] a) 서열 번호 17과 적어도 80% 동일한 HC1 아미노산 서열;

[0271] b) 서열 번호 18과 적어도 80% 동일한 LC1 아미노산 서열;

[0272] c) 서열 번호 19와 적어도 80% 동일한 HC2 아미노산 서열; 및/또는

[0273] d) 서열 번호 20과 적어도 80% 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0274] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0275] a) 서열 번호 17과 적어도 80% 동일한 HC1 아미노산 서열;

[0276] b) 서열 번호 18과 적어도 80% 동일한 LC1 아미노산 서열;

[0277] c) 서열 번호 19와 적어도 80% 동일한 HC2 아미노산 서열; 및

[0278] d) 서열 번호 20과 적어도 80% 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0279] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0280] a) 서열 번호 17의 HC1;

[0281] b) 서열 번호 18의 LC1;

[0282] c) 서열 번호 19의 HC2; 및/또는

[0283] d) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.

[0284] 특정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0285] a) 서열 번호 17의 HC1;

[0286] b) 서열 번호 18의 LC1;

[0287] c) 서열 번호 19의 HC2; 및

[0288] d) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.

[0289] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 IgG 동종형의 것이다. 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 IgG1 동종형의 것이다. 예를 들어, 위치 214, 356, 358, 422, 431, 435 및/또는 436(잔기 넘버링은 EU 넘버링에 따름)에서의 변이와 함께, 약간의 변이가 IgG1 불변 도메인 내에 존재한다(예를 들어, 잘 알려진 동종이인자형) (예를 들어, IMGT 웹 자원(Web resource); IMGT 레퍼토리(Repertoire) (IG 및 TR); 단백질 및 대립유전자; 동종이인자형 참조). 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 임의의 IgG1 동종이인자형, 예컨대 G1m17, G1m3, G1m1, G1m2, G1m27 또는 G1m28을 가질 수 있다.

[0290] 일부 실시 형태에서, 항체는 인간 항체이다.

[0291] 특정 실시 형태에서, 항체는 아미반타맙이다. 아미반타맙 또는 JNJ-61186372(JNJ-372)는 미국 특허 제 9,593,164호에 기재된 IgG1 항-EGFR/c-Met 이중특이성 항체이다.

[0292] 예를 들어, 공개적으로 입수가능한 EGFR 결합 VH/VL 도메인 및 c-Met 결합 VH/VL 도메인을 조합함으로써, 다른 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)가 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다.

[0293] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 푸코스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리 글리칸 구조를 포함한다.

[0294] 감소된 푸코스 함량을 갖는 항체는 바이안테나리 복합형의 Fc 올리고당류를 보유하는 비교적 고도로 탈푸코실화된 항체의 성공적인 발현으로 이어지는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대 배양물 삼투압의 제어(문헌[Konno *et al.*, Cytotechnology 64(:249-65, 2012]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 Lec13의 적용(문헌[Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 EB66의 적용(문헌[Olivier *et al.*, MAbs;2(4), 2010; Epub ahead of print; PMID:20562582]), 숙주 세포주로서의 래트 하이브리도마 세포주 YB2/0의 적용(문헌[Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003]), α 1,6-푸코실트랜스퍼라제(*FUT8*) 유전자에 대해 특이적인 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng88:901-908, 2004]), 또는 β-1,4-*N*-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라제 III 및 골지 α-만노시다제 II 또는 강력한 알파-만노시다제 I 억제제, 키푸넨신의 동시발현(문헌[Ferrara *et al.*, J Biol Chem281:5032-5036, 2006], 문헌[Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006]; 문헌[Zhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008])을 사용하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 항체의 글리칸 내의 푸코스 함량을 낮추는 것은 항체-매개 세포성 세포독성(ADCC)을 증강시킨다.

[0295] *항-EGFR/c-Met 항체의 생성*

[0296] 본 발명의 방법에 사용된 항-EGFR/c-Met 항체는, 예를 들어 2개의 단일특이성 2가 항체들 사이에서의 Fab 아암 교환(또는 하프 분자 교환)을 사용하여 생성될 수 있는데, 이는 공발현을 사용하거나 또는 무세포 환경에서의 시험관내에서, 각각의 하프 분자 내의 중쇄 CH3 계면에 치환을 도입하여 별개의 특이성을 갖는 2개의 항체 하프 분자의 이종이량체 형성을 유리하게 함으로써 행해진다. Fab 아암 교환 반응은 이황화물-결합 이성질화 반응 및 CH3 도메인의 해리-회합의 결과이다. 모 단일특이성 항체의 힌지 영역 내의 중쇄 이황화물 결합은 환원된다. 모 단일특이성 항체들 중 하나의, 생성된 유리 시스테인은, 제2 모 단일특이성 항체 분자의 시스테인 잔기와 중쇄간 이황화물 결합을 형성하고, 동시에 모 항체의 CH3 도메인이 해리-회합에 의해 방출 및 재형성된다. Fab 아암의 CH3 도메인은 동종이량체화에 비하여 이종이량체화에 유리하도록 조작될 수 있다. 생성된 산물은, 각각이 별개의 에피토프, 즉 EGFR 상의 에피토프 및 c-Met 상의 에피토프에 결합하는 2개의 Fab 아암 또는 하프 분자를 갖는 이중특이성 항체이다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이성 항체는 국제 특허 출원 공개 WO2011/131746호에 기재된 기술을 사용하여 생성될 수 있다. IgG1 항체의 경우에는 하나의 중쇄 내의 돌연변이 F405L 및 다른 하나의 중쇄 내의 돌연변이 K409R이 사용될 수 있다. IgG2 항체의 경우, 야생형 IgG2, 및 F405L 및 R409K 치환을 가진 IgG2 항체가 사용될 수 있다. IgG4 항체의 경우, 야생형 IgG4, 및 F405L 및 R409K 치환을 가진 IgG4 항체가 사용될 수 있다. 이중특이성 항체를 생성하기 위해, 제1 단일특이성 2가 항체 및 제2 단일특이성 2가 항체가 Fc 영역에서 상기 언급된 돌연변이를 갖도록 조작되며; 이들 항체는 힌지 영역 내의 시스테인이 이황화물 결합 이성질화를 거칠 수 있게 하기에 충분한 환원성 조건 하에서 함께 인큐베이션되고; 그럼으로써 Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 환원제는 2-메르캅토에틸아민(2-MEA), 다이티오트레이톨(DTT), 다이티오에리트리톨(DTE), 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), L-시스테인 및 베타-메르캅토에탄올이다. 예를 들어, pH 5 내지 8에서, 예를 들어 pH 7.0에서 또는 pH 7.4에서 적어도 25 mM 2-MEA의 존재 하에서 또는 적어도 0.5 mM 다이티오트레이톨의 존재 하에서 20℃ 이상의 온도에서 90분 이상 동안의 인큐베이션이 사용될 수 있다.

[0297] 본 발명의 방법에 사용되는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 또한 노브-인-홀(Knob-in-Hole)(Genentech), CrossMAb(Roche) 및 정전기적-일치(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y(Genentech), 가닥 교환 조작된 도메인 바디(Strand Exchange Engineered Domain body)(SEEDbody)(EMD Serono), 및 Biclonic(Merus)과 같은 설계를 사용하여 생성될 수 있다.

[0298] "노브-인-홀" 전략에서는(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/028936호 참조), 인간 IgG 내의 CH3 도메인

의 계면을 형성하는 선택된 아미노산이 CH3 도메인 상호작용에 영향을 주는 위치에서 돌연변이되어 이종이량체 형성을 촉진할 수 있다. 작은 측쇄(홀)를 갖는 아미노산이 제1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도입되고, 큰 측쇄(노브)를 갖는 아미노산이 제2 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도입된다. 2개의 항체의 공발현 후에, "홀"을 갖는 중쇄와 "노브"를 갖는 중쇄의 우선적인 상호작용의 결과로서 이종이량체가 형성된다. 노브와 홀을 형성하는 예시적인 CH3 치환 쌍은 다음과 같다(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S 및 T366W/T366S_L368A_Y407V.

[0299] Fab 아암 교환을 촉진하기 위해 "노브-인-홀" 전략을 이용하는 것에 더하여, CrossMAb 기술은 생성되는 이중특이성 항체의 정확한 경쇄 쌍형성을 보장하기 위해 하나의 하프 아암에서 CH1/CL 도메인 교환을 이용한다(예를 들어, 미국 특허 제8,242,247호 참조).

[0300] 한쪽 또는 양쪽 아암에서, 중쇄와 경쇄 사이에서 또는 이중특이성 항체 내의 중쇄 내에서 가변 또는 불변 도메인, 또는 두 도메인 모두를 교환함으로써 본 발명의 전장 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 다른 크로스-오버 전략이 사용될 수 있다. 이들 교환은, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2009/080254호, WO2009/080251호, WO2009/018386호 및 WO2009/080252호에 기재된 바와 같이 VH-CH1을 VL-CL로, VH를 VL로, CH3을 CL로 그리고 CH3을 CH1로 교환하는 것을 포함한다.

[0301] 하나의 CH3 표면에서 양으로 하전된 잔기를, 그리고 제2 CH3 표면에서 음으로 하전된 잔기를 치환함으로써 정전기 상호작용을 사용하여 중쇄 이종이량체화를 촉진하는 것과 같은 다른 전략이 사용될 수 있으며, 이는 미국 특허 출원 공개 제2010/0015133호; 미국 특허 출원 공개 제2009/0182127호; 미국 특허 출원 공개 제2010/028637호 또는 미국 특허 출원 공개 제2011/0123532호에 기재된 바와 같다. 다른 전략에서는, 미국 특허 출원 공개 제2012/0149876호 또는 미국 특허 출원 공개 제2013/0195849호에 기재된 바와 같이 하기의 치환(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨)에 의해 이종이량체화가 촉진될 수 있다: L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, 또는 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

[0302] 본 발명의 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 SEEDbody 기술이 이용될 수 있다. SEEDbody는, 그의 불변 도메인에서, 선택된 IgG 잔기가 IgA 잔기로 치환되어 있어서, 이종이량체화를 촉진시키는데, 이는 미국 특허 출원 공개 제20070287170호에 기재된 바와 같다.

[0303] 돌연변이는 전형적으로 표준 방법을 사용하여 항체의 불변 도메인과 같은 분자에 대해 DNA 수준에서 이루어진다.

[0304] *투여*

[0305] 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.

[0306] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)를 포함하는 약제학적 조성물은 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0307] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 피하 투여(SC)된다.

[0308] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg 내지 약 2,240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg, 약 1,400 mg, 약 1,600 mg, 또는 약 2,240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여된다. 소정 실시 형태에서, 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,240 mg의 용량으로 투여된다.

[0309] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 350 mg의 용량으로 투여된다.

[0310] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 750 mg의 용량으로 투여된다.

[0311] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 800 mg의 용량으로 투여된다.

[0312] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 850 mg의 용량으로 투여된다.

[0313] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 900 mg의 용량으로 투여된다.

[0314] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 950 mg의 용량으로 투여된다.

[0315] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,000 mg의 용량으로 투여된다.

[0316] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,100 mg의 용량으로 투여된다.

[0317] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,150 mg의 용량으로 투여된다.

[0318] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,200 mg의 용량으로 투여된다.

[0319] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,250 mg의 용량으로 투여된다.

[0320] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,300 mg의 용량으로 투여된다.

[0321] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,350 mg의 용량으로 투여된다.

[0322] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,500 mg의 용량으로 투여된다.

[0323] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,600 mg의 용량으로 투여된다.

[0324] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,700 mg의 용량으로 투여된다.

[0325] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,800 mg의 용량으로 투여된다.

[0326] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,900 mg의 용량으로 투여된다.

[0327] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,000 mg의 용량으로 투여된다.

[0328] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,100 mg의 용량으로 투여된다.

[0329] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,200 mg의 용량으로 투여된다.

[0330] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,240 mg의 용량으로 투여된다.

[0331] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 2,300 mg의 용량으로 투여된다.

[0332] 소정 실시 형태에서, 항체는 80 kg 미만의 체중에 대해 1,050 mg 및 80 kg 이상의 체중에 대해 1,400 mg의 용량으로 투여된다.

[0333] 특정 실시 형태에서, 항체는 80 kg 미만의 체중에 대해 700 mg 및 80 kg 이상의 체중에 대해 1,050 mg의 용량으로 투여된다.

[0334] 소정 실시 형태에서, 항체는 80 kg 미만의 체중에 대해 1,600 mg 및 80 kg 이상의 체중에 대해 2,240 mg의 용량으로 투여된다.

[0335] 일부 실시 형태에서, 항체는 주 2회 투여된다.

[0336] 소정 실시 형태에서, 항체는 주 1회 투여된다.

[0337] 일부 실시 형태에서, 항체는 2주마다 1회 투여된다.

[0338] 소정 실시 형태에서, 항체는 3주마다 1회 투여된다.

[0339] 일부 실시 형태에서, 항체는 4주마다 1회 투여된다.

[0340] 소정 실시 형태에서, 항체는 주 1회 또는 2주마다 1회 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체는 처음 4주 동안 주 1회, 그리고 이어서 2주마다 투여된다.

[0341] 일부 실시 형태에서, 항체는 28일 주기로 투여된다.

[0342] 일부 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 미만의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안 주 1회 700 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 미만의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안 주 1회 1,050 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 미만의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안

주 1회 1,600 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다.

[0343] 소정 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 이상의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안 주 1회 1,050 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 이상의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안 주 1회 1,400 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 이상의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맙)는 처음 4주 동안 주 1회 2,240 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2주마다 28일 주기로 투여된다.

[0344] 1,400 mg, 1,050 mg, 및 700 mg 용량의 항-EGFR/c-Met 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 단회-용량 바이알 내의 350 mg/7 mL(50 mg/mL) 용액을 사용하여, 각각 약 28 mL, 21 mL, 및 14 mL의 총 부피로 투여될 수 있다.

[0345] 아미반타맙에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, RYBREVANT®(아미반타맙-vmjw)에 대한 처방 정보 제품 설명서(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf)에서 확인할 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0346] 일부 실시 형태에서, 항체는 단제요법으로서 투여된다.

[0347] *추가의 치료제*

[0348] 일 태양에서, 본 발명은 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 포함하는 병용 치료로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손 중 하나 이상을 투여하는 단계를 포함한다.

[0349] 일부 실시 형태에서, EGFR/c-Met 이중특이성 항체를 포함하는 병용 치료는 또한 하나 이상의 항암 요법을 포함하며, 하나 이상의 항암 요법은 하나 이상의 화학치료제, 면역관문 억제제, 표적화된 항암 요법 또는 키나제 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

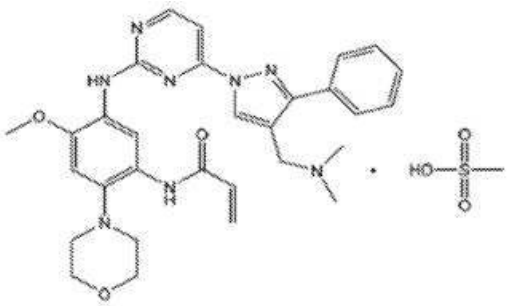
[0350] 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제 또는 AXL의 억제제이다.

[0351] 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 모보세르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙 또는 수니티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 라제르티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 오시메르티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 모보세르티닙이다.

[0352] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 이전 항암 요법은 카르보플라틴, 파클리탁셀, 젬시타빈, 시스플라틴, 비노렐빈, 도세탁셀, 팔보시클립, 크리조티닙, PD-(L)1 축 억제제, EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제, AXL의 억제제, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 모보세르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙 또는 수니티닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0353] 라제르티닙은 제3 세대 EGFR 티로신 키나제 억제제(TKI)이며; 라제르티닙의 구조 및 합성은 미국 특허 제9,593,098호에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에서 화학식 (I)로 나타낸 라제르티닙 유리 염기의 화학명은 N-(5-(4-(4-((다이메틸아미노)메틸)-3-페닐-1H-피라졸-1-일)피리미딘-2-일아미노)-4-메톡시-2-모르폴리노페닐)아크릴아미드(본 명세서에서 라제르티닙으로 지칭됨)이다. 라제르티닙의 메실레이트 염은 화학식 (II)로 나타낼 수 있다:

[0354] [화학식 (II)]



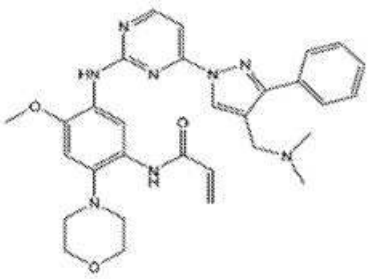
[0355]

[0356] 라제르티닙의 실시 형태(예를 들어, 염 및 결정질 형태)가 PCT/KR2018/004473호에 기재되어 있으며, 이 또한 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0357] 특정 실시 형태에 따르면, 유리 염기 형태의 라제르티닙은 야생형 EGFR에는 거의 내지 전혀 영향을 미치지 않으며, T790M의 단일 돌연변이 및 이중 돌연변이에 대해 강한 억제 활성을 갖는 고도로 선택적이고 비가역적인 EGFR TKI이며, 예를 들어, 그것은 활성화 EGFR 돌연변이 del19 및 L858R뿐만 아니라, T790M 돌연변이를 표적화한다. 본 발명의 일 태양에서, 돌연변이는 delE746-A750, L858R, 또는 T790M일 수 있고, 그것은 delE746-A750/T790M 또는 L858R/T790M으로부터 선택되는 이중 돌연변이일 수 있다.

[0358] 본 발명의 일 실시 형태는 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 병용 요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 병용 요법은 치료적 유효량의 단리된 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체 및 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물:

[0359] [화학식 (I)]



[0360]

[0361] 또는 이의 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0362] 본 발명의 일 실시 형태는 약제로서 사용하기 위한, 특히 대상체에서 약제로서 사용하기 위한, 치료적 유효량의 단리된 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체와 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 병용물을 제공한다.

[0363] 각각의 실시 형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체, 및 라제르티닙 화합물 또는 이의 용매화물, 수화물, 호변이성질체, 또는 약제학적으로 허용되는 염은 본 명세서에 기재된 바와 같이, 동시에(예를 들어, 동일한 약제학적 조성물의 일부로서, 또는 별개의 약제학적 조성물로) 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다.

[0364] 약제학적으로 허용되는 염 형태는 약제학적으로 허용되는 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 산성/음이온성 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이카르보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 다이하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토바이오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/다이포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 하이드로겐설페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 및 트라이에티오다이드 염을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기성/양이온성 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 다이

에탄올아민, N-메틸-D-글루카민, L-라이신, L-아르기닌, 암모늄, 에탄올아민, 피페라진 및 트라이에탄올아민 염을 포함한다.

[0365] 약제학적으로 허용되는 산 염은 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기 형태와, 브롬화수소산, 염산, 황산, 질산, 인산, 석신산, 말레산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 벤조산, 살리실산, 글루탐산, 아스파르트산, p-톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 예컨대 2-나프탈렌설폰산, 또는 헥산산을 포함하지만 이로 한정되지 않는 적합한 무기 또는 유기 산의 반응에 의해 형성된다. 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염은, 예를 들어 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 석시네이트, 말레에이트, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 글루타메이트, 아스파르테이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 나프탈렌설포네이트(예를 들어, 2-나프탈렌설포네이트) 또는 헥사노에이트 염을 포함하거나 이들일 수 있다.

[0366] 화학식 (I)의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기 형태는 각각 상응하는 염기 부가염 또는 산 부가염 형태로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 산 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 염기(예를 들어, 수산화암모늄 용액, 수산화나트륨 등)로 처리함으로써 상응하는 유리 염기 형태로 전환될 수 있다. 염기 부가염 형태의 본 발명의 화합물은 적합한 산(예를 들어, 염산 등)으로 처리함으로써 상응하는 유리 산으로 전환될 수 있다.

[0367] 소정 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 하나 이상의 추가의 치료제의 비제한적인 예는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포), CAR을 발현하는 자연 살해 세포(CAR-NK 세포), CAR을 발현하는 대식세포(CAR-M 세포), 화학치료제, 면역 관문 억제제, T-세포 재유도체(T-cell redirector), 방사선 요법, 수술, 및 표준 치료 약물을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 화학요법, 방사선 요법, 수술, 표적화된 항암 요법, 키나제 억제제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0368] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 항암 요법이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 화학치료제를 포함한다.

[0369] 병용 요법에서의 사용에 대해 고려되는 화학치료제의 완전히 망라되지 않은 목록은 아나스트로졸(Arimidex®), 비칼루타미드(Casodex®), 블레오마이신 설페이트(Blenoxane®), 부설판(Myleran®), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran®), 6-메르캅토퓨린(Purinethol®), 메토트렉세이트(Folex®), 미톡산트론(Novantrone®), 마일로타르그, 파클리탁셀(Taxol®), 피닉스(이트륨90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 임플란트를 갖는 폴리페프로산 20(글리아델®), 닥티노마이신(악티노마이신 D, Cosmegan), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine®), 다우노루비신 시트레이트 리포좀 주사제(DaunoXome®), 덱사메타손, 도세탁셀(Taxotere®), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin®, Rubex®), 에토포시드(Vepesid®), 부설판 주사제(Busulfex®), 카페시타빈(Xeloda®), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴(Paraplatin®), 카르무스틴(BiCNU®), 클로람부실(Leukeran®), 시스플라틴(Platinol®), 클라드리빈(Leustatin®), 사이클로포스파미드(Cytoxan® 또는 Neosar®), 시타라빈, 시토신 아라비노시드(Cytosar-U®), 시타라빈 리포좀 주사제(DepoCyt®), 다카르바진(DTIC-Dome®), 플루다라빈 포스페이트(Fludara®), 5-플루오로우라실(Adrucil®, Efudex®), 플루타미드(Eulexin®), 테자시티빈, 젬시타빈(다이플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea®), 이다루비신(Idamycin®), 이포스파미드(IFEX®), 이리노테칸(Camptosar®), L-아스파라기나아제(ELSPAR®), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex®), 테니포사이드(Vumon®), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone®), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin®), 빈블라스틴(Velban®), 빈크리스틴(Oncovin®), 및 비노렐빈(Navelbine®)을 포함한다.

[0370] 예시적인 알킬화제는 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트라이아젠: 우라실 머스타드(Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil Nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), 클로르메틴(Mustargen®), 사이클로포스

파미드(Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), 이포스파미드(Mitoxana®), 멜팔란(Alkeran®), 클로람부실(Leukeran®), 피포브로만(Amedel®, Vercyte®), 트라이에틸렌멜라민(Hemel®, Hexylen®, Hexastat®), Demethyldopan®, Desmethyldopan®, 트라이에틸렌티오포스포라민, 테모졸로미드(Temodar®), 티오테파(Thioplex®), 부설판(Busilvex®, Myleran®), 카르무스틴(BiCNU®), 로무스틴(CeeNU®), 스트렙토조신(Zanosar®), 및 다카르바진(DTIC-Dome®)을 제한 없이 포함한다. 추가의 예시적인 알킬화제는, 제한 없이, 옥살리플라틴(EEloxatin®); 멜팔란(L-PAM, L-사르콜리신, 및 페닐알라닌 머스타드로도 알려짐, Alkeran®); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexylen®); 카르무스틴(BiCNU®); 벤다무스틴(Treanda®); 부설판(Busulfex® 및 Myleran®); 카르보플라틴(Paraplatin®); 테모졸로미드(Temodar® 및 Temodal®); 닥티노마이신(악티노마이신-D로도 알려짐, Cosmegen®); 로무스틴(CCNU로도 알려짐, CeeNU®); 시스플라틴(CDDP로도 알려짐, Platinol® 및 Platinol®-AQ); 클로람부실(Leukeran®); 사이클로포스파미드(Cytoxan® 및 Neosar®); 다카르바진(DTIC, DIC 및 이미다졸 카르복스아미드로도 알려짐, DTIC-Dome®); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexylen®); 이포스파미드(Ifex®); 프레드누무스틴; 프로카르바진(Matulane®); 메클로레타민(질소 머스타드, 무스틴 및 메클로로에타민 하이드로클로라이드로도 알려짐, Mustargen®); 스트렙토조신(Zanosar®); 티오테파(티오포스포아미드, TESPA 및 TSPA로도 알려짐, Thioplex®); 사이클로포스파미드(Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); 및 벤다무스틴 HCl(Treanda®)을 포함한다.

[0371] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 키나제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제, AXL의 억제제 또는 이들의 조합을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 EGFR의 억제제이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 c-Met의 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 HER2의 억제제이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 HER3의 억제제이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 HER4의 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 VEGFR의 억제제이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 AXL의 억제제이다.

[0372] 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 모보세르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙 또는 이들의 조합을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 에를로티닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 게피티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 라파티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 반데타닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 아파티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 오시메르티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 라제르티닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 포지오티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 크리오티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 카보잔티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 캅마티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 악시티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 렌바티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 닌테다닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 레고라페닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 파조파닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 소라페닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나제 억제제는 수니티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나제 억제제는 모보세르티닙이다.

[0373] 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 이전 항암 요법은 카르보플라틴, 파클리탁셀, 젬시타빈, 시스플라틴, 비노렐빈, 도세탁셀, 팔보시클립, 크리조티닙, PD-(L)1 축 억제제, EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제, AXL의 억제제, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 모보세르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙 또는 수니티닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0374] 본 발명의 방법에서 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)와 병용하여 투여될 수 있는 항암 요법은 당업자에게 알려진 화학요법 약물 또는 다른 항암 치료제 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 화학치료제는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이며, 성장 억제제 또는 다른 세포독성제를 포함하고, 알킬화제, 항대사물제, 항미소관 억제제, 토포아이소머라제 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제, 혈관생성 억제제 등을 포함한다. 화학

치료제의 예에는 하기가 포함된다: 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN®); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보퀀, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아밀아민 - 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함함 -; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 퀠라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-FU; 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀀; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀀; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드 또는 탁산 패밀리의 구성원, 예컨대 파클리탁셀(TAXOL®도세탁셀(TAXOTERE®) 및 이의 유사체; 클로람부실; 젬시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포아이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라미신; 카페시타빈; 소라페닙(NEXAVAR®), 수니티닙(SUTENT®), 파조파닙(VOTRIENT™), 토세라닙(PALLADIA™), 반데타닙(ZACTIMA™), 세디라닙(RECENTIN®), 레고라페닙(BAY 73-4506), 악시티닙(AG013736), 레스타우르티닙(CEP-701), 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA™), 아파티닙(BIBW 2992), 라파티닙(TYKERB®), 네라티닙(HKI-272) 등을 포함한, 수용체 티로신 키나제 및/또는 혈관생성의 억제제, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체. 이러한 정의에서는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예컨대 하기가 또한 포함된다: 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 아로마타제 억제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(FARESTON®)을 포함함 -; 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세레릴; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체. 문헌[Wiemann *et al*., 1985, in *Medical Oncology* (Calabresi *et al*, eds.), Chapter 10, McMillan Publishing]에 개시된 것들과 같은 다른 종래의 세포독성 화학적 화합물이 또한 본 발명의 방법에 적용가능하다.

[0375] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)와 하나 이상의 추가의 치료제(예를 들어, 화학치료제)는 동시에 투여된다. 다른 실시 형태에서, 항체와 하나 이상의 추가의 치료제는 별개로(예를 들어, 순차적으로) 투여된다.

[0376] 병용 요법을 위해, 하나 이상의 항암제가 항암제의 권장 용량 및 투여량을 사용하여 투여될 수 있다.

[0377] **대상체**

[0378] 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 질병으로 진단받았거나 이를 갖는 것으로 의심되는 포유류 대상체, 바람직하게는 인간을 지칭하며, 이들에게는 본 발명의 방법에 따라 이중특이성 항-EGFR 항-MET 항체가 투여될 것이거나 투여

되었다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병을 이미 갖는 대상체뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질병을 갖기 쉬운 대상체도 포함한다.

[0379] 일부 실시 형태에서, 대상체는 18세 이상, 예를 들어 18세 내지 40세 미만, 18세 내지 45세 미만, 18세 내지 50세 미만, 18세 내지 55세 미만, 18세 내지 60세 미만, 18세 내지 65세 미만, 18세 내지 70세 미만, 18세 내지 75세 미만, 40세 내지 75세 미만, 45세 내지 75세 미만, 50세 내지 75세 미만, 55세 내지 75세 미만, 60세 내지 75세 미만, 65세 내지 75세 미만, 60세 내지 75세 미만, 40세 이상, 45세 이상, 50세 이상, 55세 이상, 60세 이상, 65세 이상, 70세 이상, 또는 75세 이상이다.

[0380] 일부 실시 형태에서, 대상체는 소아이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 18세 이하, 예를 들어 0 내지 18세, 0 내지 12세, 0 내지 16세, 0 내지 17세, 2 내지 12세, 2 내지 16세, 2 내지 17세, 2 내지 18세, 3 내지 12세, 3 내지 16세, 3 내지 17세, 3 내지 18세, 4 내지 12세, 4 내지 16세, 4 내지 17세, 4 내지 18세, 6 내지 12세, 6 내지 16세, 6 내지 17세, 6 내지 18세, 9 내지 12세, 9 내지 16세, 9 내지 17세, 9 내지 18세, 12 내지 16세, 12 내지 17세, 또는 12 내지 18세이다.

[0381] 일부 실시 형태에서, 대상체는 적어도 약 1개월 동안, 예를 들어 적어도 약 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 1년, 18개월, 2년, 30개월, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 또는 10년 동안 CRC(예를 들어, mCRC)로 진단받았다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 CRC(예를 들어, mCRC)로 새로 진단받는다. 일부 실시 형태에서, CRC는 선암종이다.

[0382] 소정 실시 형태에서, 대상체는 치료 미경험 상태이다.

[0383] 일부 실시 형태에서, 대상체는 하나 이상의 이전의 항암 요법을 제공받았다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 이전 항암 요법은 하나 이상의 화학치료제, 면역관문 억제제, 표적화된 항암 요법 또는 키나제 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 하나 이상의 이전 항암 요법에 의한 치료에 대해 재발성 또는 저항성이다.

[0384] 일부 실시 형태에서, 대상체는 EGFR 억제제에 대해 저항성을 나타내거나 획득 저항성을 갖는다. 암이 저항성을 획득할 수 있는 예시적인 EGFR 억제제는 항-EGFR 항체 세툭시맙(ERBITUX®), 판티누무맙(VECTIBIX®), 마투주맙, 니모투주맙, 소분자 EGFR 억제제 에를로티닙(TARCEVA®), 게피티닙(IRESSA®), EKB-569(펠리티닙, 비가역적 EGFR TKI), pan-ErbB 및 다른 수용체 티로신 키나제 억제제, 라파티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 펠리티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 반데타닙(ZD6474, ZACTIMA™, EGFR, VEGFR2 및 RET TKI), PF00299804(다코미티닙, 비가역적 pan-ErbB TKI), CI-1033(비가역적 pan-erbB TKI), 아파티닙(BIBW2992, 비가역적 pan-ErbB TKI), AV-412(이중 EGFR 및 ErbB2 억제제), EXEL-7647(EGFR, ErbB2, GEVGR 및 EphB4 억제제), CO-1686(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), AZD9291(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), 및 HKI-272(네라티닙, 비가역적 EGFR/ErbB2 억제제)이다.

[0385] 대상체는 항암 요법에 의한 치료에 대해 저항성을 나타내거나, 저항성이 발생되었거나, 또는 저항성 발생에 취약한지를 결정하기 위해 다양한 정성적 및/또는 정량적 방법이 사용될 수 있다. 항암 요법에 대한 저항성과 관련될 수 있는 증상은, 환자의 웰빙(well-being)의 감소 또는 정체, 종양 크기의 증가, 종양 성장의 정지성 또는 지연성 감소, 및/또는 체내에서 한 위치로부터 다른 기관, 조직 또는 세포로의 암성 세포의 확산을 포함한다. 암과 관련된 다양한 증상의 재확립 또는 악화는 또한, 대상체가 항암 요법에 대해 저항성이 발생되었거나 또는 저항성 발생에 취약하다는 것을 나타낼 수 있으며, 예컨대 식욕부진, 인지 기능이상, 우울증, 호흡곤란, 피로, 호르몬 교란, 호중구감소증, 통증, 말초 신경병증, 및 성기능이상이다. 암과 관련된 증상은 암의 유형에 따라 다양할 수 있다. 예를 들어, 자궁경부암과 관련된 증상은 비정상적인 출혈, 통상적이지 않은 중질 질 분비물, 정상 월경 주기와 관련 없는 골반통, 방광 통증 또는 배뇨 동안의 통증, 및 정기적인 월경 기간들 사이에서의 출혈, 성교 후, 질세척 후, 또는 골반 검사 후 출혈을 포함할 수 있다. 폐암과 관련된 증상은 지속적인 기침, 객혈, 숨참, 천명, 흉통, 식욕 상실, 노력 없이 일어나는 체중 감량, 및 피로를 포함할 수 있다. 간암에 대한 증상은 식욕 상실 및 체중 감량, 복통, 특히 등 및 어깨로 확대될 수 있는 복부의 우상부에서의 통증, 구역 및 구토, 전신 쇠약 및 피로, 종대된 간, 복부 종창(복수), 및 피부 및 눈의 흰자위의 황변(황달)을 포함할 수 있다. 종양학에서 숙련된 자는 특정 암 유형과 관련된 증상을 용이하게 확인할 수 있다.

[0386] 예시적인 PD-(L)1 축 억제제는 PD-1에 결합하는 항체, 예컨대 니볼루맙(OPDIVO®), 펨브롤리무맙(KEYTRUDA®), 신틸리맙, 세미플리맙(LIBTAYO®), 트리폴리바맙, 티슬렐리주맙, 스파르탈리주맙, 캄렐리주맙, 도스트랄리맙, 게

놀림주맙 또는 세트렐리맙, 또는 PD-L1에 결합하는 항체, 즉 PD-L1 항체, 예컨대 엔바폴리맙, 아테졸리주맙(TECENTRIQ®), 두르발루맙(IMFINZI®) 및 아벨루맙(BAVENCIO®)이다.

[0387] 시판 항체는 승인된 판매점 또는 약국을 통해 구매될 수 있다. 이들 소분자의 아미노산 서열 구조는 CAS 레지스트리로부터의 회사들에 의한 USAN 및/또는 INN 제출안으로부터 찾아볼 수 있다.

[0388] *전투약제*

[0389] 일부 실시 형태에서, EGFR/c-Met 항체를 포함하는 병용 치료는 또한 하나 이상의 전투약제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전투약제는 항히스타민제, 해열제, 또는 글루코코르티코이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전투약제는 항히스타민제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전투약제는 해열제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 전투약제는 글루코코르티코이드를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 전투약제는 표 1에 기재된 바와 같이 투여된다.

[0390] [표 1]

투약제	용량	투여 경로
항히스타민제*	다이펜하이드라민(25 내지 50 mg) 또는 등가물	IV
		경구
해열제*	아세트아미노펜 (650 내지 1,000 mg)	IV
		경구
글루코코르티코이드‡	덱사메타손(10 mg) 또는 메틸프레드니솔론(40 mg) 또는 등가물	IV
		경구

* 모든 용량에서 요구됨

‡ 초기 용량에서 요구됨(주수 1, 일수 1 및 2); 후속 용량에 대해서는 선택적임.

[0391]

[0392] **실시 형태**

[0393] 1. 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체로 치료받은 대상체에서 주입-관련 반응(infusion-related reaction, IRR)의 발생 또는 중증도를 감소시키는 방법으로서,

[0394] 상기 방법은

[0395] a) 덱사메타손,

[0396] b) 몬텔루카스트, 또는

[0397] c) 메토트렉세이트

[0398] 를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0399] 2. 실시 형태 1에 있어서, 상기 항체는

[0400] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

[0401] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는, 방법.

[0402] 3. 실시 형태 2에 있어서, 상기 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 상기 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

[0403] 4. 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 IgG1 동종형의 것인, 방법.

[0404] 5. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1 경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2) 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함하는, 방법.

[0405] 6. 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 단리된 이중특이성 항체인, 방법.

[0406] 7. 실시 형태 6에 있어서, 상기 이중특이성 항체는 아미반타맙인, 방법.

[0407] 8. 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 푸코스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리 글리칸 구조를 포함하는, 방법.

[0408] 9. 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 약 700 mg 내지 약 2,240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0409] 10. 실시 형태 9에 있어서, 상기 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg, 약 1,400 mg, 약 1,600 mg, 또는 약 2,240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0410] 11. 실시 형태 10에 있어서, 상기 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0411] 12. 실시 형태 10에 있어서, 상기 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0412] 13. 실시 형태 10에 있어서, 상기 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0413] 13a. 실시 형태 10에 있어서, 상기 항체는 약 1,600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0414] 13b. 실시 형태 10에 있어서, 상기 항체는 약 2,240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0415] 14. 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 주 1회 또는 2주마다 1회 투여되는, 방법.

[0416] 15. 실시 형태 14에 있어서, 상기 항체는 처음 4주 동안 주 1회, 그리고 이어서 2주마다 투여되는, 방법.

[0417] 16. 실시 형태 1 내지 실시 형태 15 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 28일 주기로 투여되는, 방법.

[0418] 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항체는 단제요법으로서 투여되는, 방법.

[0419] 18. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체로 치료받은 대상체에게 하나 이상의 화학치료제가 추가로 투여되는, 방법.

[0420] 19. 실시 형태 18에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 티로신 키나제 억제제(TKI)를 포함하는, 방법.

[0421] 20. 실시 형태 18에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 라제르티닙, 오시메르티닙, 캅마티닙, 또는 모보세르티닙을 포함하는, 방법.

[0422] 20a. 실시 형태 20에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 라제르티닙을 포함하는, 방법.

[0423] 20b. 실시 형태 20에 있어서, 라제르티닙은 240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0424] 20c. 실시 형태 20에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 오시메르티닙을 포함하는, 방법.

[0425] 20d. 실시 형태 20에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 모보세르티닙을 포함하는, 방법.

[0426] 20e. 실시 형태 20에 있어서, 상기 하나 이상의 화학치료제는 캅마티닙을 포함하는, 방법.

[0427] 21. 실시 형태 1 내지 실시 형태 20 중 어느 하나에 있어서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC), 상피 세포암, 유방암, 난소암, 폐암, 편평 세포 폐암, 폐 선암종, 소세포 폐암, 결직장암, 항문암, 전립선암, 신장암, 방광암, 두경부암, 인두암, 코의 암, 췌장암, 피부암, 구강암, 혀암, 식도암, 질암, 자궁경부암, 비장암, 고환암, 위암, 흉선암, 결장암, 갑상선암, 간암, 간세포 암종(HCC) 또는 산발성 또는 유전성 유두상 신세포 암종(PRCC), 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)인, 방법.

[0428] 22. 실시 형태 21에 있어서, 상기 암은 NSCLC인, 방법.

[0429] 22a. 실시 형태 1, 실시 형태 21, 또는 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 암은 EGFR 엑손 19 결실과 관련되어 있는, 방법.

[0430] 22b. 실시 형태 1, 실시 형태 21, 또는 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 암은 L858R 돌연변이와 관련되어 있는, 방법.

[0431] 23. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 좌측 mCRC로 진단받은, 방법.

[0432] 24. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 우측 mCRC로 진단받은, 방법.

[0433] 25. 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 항-EGFR 요법 미경험 상태인, 방법.

[0434] 26. 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 이전의 항-EGFR 요법을 제공받

은, 방법.

[0435] 27. 실시 형태 1 내지 실시 형태 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.

[0436] 28. 실시 형태 1 내지 실시 형태 26 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 이전 항암 요법에 의한 치료에 대해 재발성 또는 저항성인, 방법.

[0437] 28a. 실시 형태 28에 있어서, 상기 이전의 항암 요법은 오시메르티닙인, 방법.

[0438] 28b. 실시 형태 28에 있어서, 상기 이전의 항암 요법은 백금 화학요법인, 방법.

[0439] 29. 실시 형태 1 내지 실시 형태 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 18세 이상인, 방법.

[0440] 30. 실시 형태 1 내지 실시 형태 29 중 어느 하나에 있어서, 항히스타민제, 해열제, 또는 글루코코르티코이드 중 하나 이상에 의한 전투약제(premedication)를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0441] 30a. 실시 형태 30에 있어서, 상기 전투약제는 항히스타민제를 포함하는, 방법.

[0442] 30b. 실시 형태 30에 있어서, 상기 전투약제는 해열제를 포함하는, 방법.

[0443] 30c. 실시 형태 30에 있어서, 상기 전투약제는 글루코코르티코이드를 포함하는, 방법.

[0444] 31. 실시 형태 1 내지 실시 형태 30 중 어느 하나에 있어서, 메토트렉세이트는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 5일 내지 1일 시점에서 투여되는, 방법.

[0445] 32. 실시 형태 31에 있어서, 메토트렉세이트는 25 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0446] 33. 실시 형태 1 내지 실시 형태 30 중 어느 하나에 있어서, 몬텔루카스트는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 4일 시점에서 시작하여 매일 투여되는, 방법.

[0447] 34. 실시 형태 33에 있어서, 몬텔루카스트는 5회 투여되는, 방법.

[0448] 35. 실시 형태 33에 있어서, 몬텔루카스트는 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0449] 36. 실시 형태 30 내지 실시 형태 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 덱사메타손의 투여는 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 45 내지 60분 시점에서 행해지는, 방법.

[0450] 37. 실시 형태 36에 있어서, IV 덱사메타손은 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0451] 38. 실시 형태 1 내지 실시 형태 30 중 어느 하나에 있어서, 경구 덱사메타손은 상기 항-EGFR/c-Met 항체의 투여 전 1일 시점에서 투여되는, 방법.

[0452] 39. 실시 형태 38에 있어서, 경구 덱사메타손은 8 mg의 총 일일 용량으로 투여되는, 방법.

[0453] 40. 실시 형태 38 또는 실시 형태 39에 있어서, 상기 항-EGFR/c-Met 항체를 투여한 첫째 날 또는 둘째 날에 IV 덱사메타손을 투여하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 IV 덱사메타손은 10 내지 20 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0454] 41. 실시 형태 40에 있어서, IV 덱사메타손이 첫째 날에 20 mg, 그리고 둘째 날에 10 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0455] 42. 실시 형태 1 내지 실시 형태 41 중 어느 하나에 있어서, 항히스타민제, 해열제, 또는 글루코코르티코이드 중 하나 이상에 의한 전투약제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0456] 43. 실시 형태 42에 있어서, 상기 전투약제는 다이펜하이드라민을 포함하는, 방법.

[0457] 44. 실시 형태 43에 있어서, 상기 다이펜하이드라민은 25 내지 50 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0458] 45. 실시 형태 42에 있어서, 상기 전투약제는 아세트아미노펜을 포함하는, 방법.

[0459] 46. 실시 형태 45에 있어서, 상기 아세트아미노펜은 650 내지 1,000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0460] **실시예 1. 아미반타맙 주입-관련 반응의 감소를 위한 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손.**

[0461] **목적 및 종점**

[0462] 1차 목적은 IRR의 발병률 및/또는 중증도를 감소시키는 데 있어서, 라제르티닙, 및 IV 아미반타맙 주입 전의 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손의 예방 효율을 평가하기 위한 것이다.

[0463] **전반적인 설계**

[0464] 이것은 IV 아미반타맙 + 라제르티닙 병용 요법으로부터 이익을 얻을 수 있는, 이전의 오시메르티닙의 사용 중에 또는 그 후에 그리고 백금 화학요법의 사용 중에 또는 그 후에 진행된 EGFR 엑손 19 결실 또는 L858R 돌연변이된 NSCLC를 갖는 참가자에서의 개념 증명, 오픈-라벨, 다시설 연구(proof-of-concept, open-label, multicenter study)이다. 연구에서, 참가자는 항히스타민제, 해열제, 및 글루코코르티코이드에 의한 표준 예방을 제공받게 된다.

[0465] 본 연구에는 3개의 코호트가 있다.

[0466] • 코호트 A: 다른 모든 표준 전투약제에 추가하여, 라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법 전에, 일수 -1(주기 1)에서 하루당 2회(8 mg의 총 일일 용량) 경구 덱사메타손(4 mg)이 참가자에게 투여될 것이다.

[0467] • 코호트 B: 라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법 전에, 일수 -4, -3, -2, -1, 및 C1D1(총 5회 용량)에서 아침에 경구 몬텔루카스트(10 mg)가 참가자에게 투여될 것이다.

[0468] • 코호트 C: 라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법 전에, 일수 -7 내지 일수 -3(주기 1)의 임의의 날에 단회 용량의 25 mg의 피하(SC) 메토트렉세이트가 참가자에게 투여될 것이다.

[0469] 다른 모든 표준 전투약제에 추가하여, 연구 치료제가 투여될 것이다.

[0470] **연구 집단**

[0471] 적격한 참가자에 대한 스크리닝이 라제르티닙 및 IV 아미반타맙의 투여 전 28일 이내에 수행될 것이다. 본 연구에서 참가자를 등록하기 위한 선정 기준 및 제외 기준은 하기에 기재되어 있다.

[0472] **선정 기준:**

[0473] 사전동의 시점에서 18세 이상(또는 본 연구가 수행되고 있는 관할구역에서의 법적 동의 연령).

[0474] 참가자는 진행성 또는 전이성 NSCLC를 가져야 한다.

[0475] 이는 오시메르티닙 및 백금-기반 화학요법에 의한 이전 치료 중에 또는 그 후에 진행된 것임. 제1 세대 또는 제2 세대 EGFR TKI의 이전 사용은 오시메르티닙 이전에 투여되는 경우에 허용된다.

[0476] 이전에 확인된 EGFR-돌연변이된 NSCLC(EGFR 엑손19 결실 또는 L858R)(CLIA[Clinical Laboratory Improvement Amendments]-보증 실험실[또는 등가물]에서 국부적으로 확인됨).

[0477] ECOG 수행도(performance status) 등급 0 또는 1(Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D, Group Chair (Oken, 1982)).

[0478] 대상체는 하기와 같은 기관 및 골수 기능을 가져야 한다:

[0479] a) 헤모글로빈 ≥ 9 g/dL

[0480] b) ANC ≥ 1.5 × 109/L

[0481] c) 혈소판 ≥ 75 × 109/L

[0482] d) AST 및 ALT ≤ 3 × ULN

[0483] e) 총 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN; 길버트 증후군을 갖는 대상체는 포합형 빌리루빈(conjugated bilirubin)이 정상 한계치 이내에 있다면 등록될 수 있음

[0484] f) MDRD(Modified Diet in Renal Disease) 4-변수 공식(첨부 5 참조)에 기초한 추정 사구체 여과율(eGFR) >30 mL/분이어야 함

[0485] **치료군 및 지속기간**

[0486] 오시메르티닙 및 이중 백금 화학요법의 사용 중에 또는 그 후에 질병 진행을 갖는 EGFR 엑손 19 또는 L858R 돌연변이된 진행성 NSCLC는 연구자에 의해 결정될 때 IV 아미반타맙 + 라제르티닙의 연구 치료제를 사용하여 진행

할 것이다.

[0487] 연구 치료제에 대한 설명.

[0488] 메토트렉세이트

[0489] 메토트렉세이트(MTX)[N-[4-[[(2,4-다이아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산]은 류마티스성 관절염의 치료를 위해 처방되는 FDA-승인 엽산 길항제이다. MTX는 자가면역 질병에서 화학요법 및 면역억제에 일반적으로 사용되는 항대사제이다.

[0490] 메토트렉세이트는 다이하이드로엽산 리덕타제를 억제하여, DNA 합성, 수복, 및 세포 복제를 방해한다. 악성 세포, 골수, 태아 세포, 볼 및 장 점막, 및 방광 세포와 같은 활발하게 증식하는 조직은 일반적으로 메토트렉세이트의 이러한 효과에 더 민감하다.

[0491] 류마티스성 관절염의 작용 기전은 알려져 있지 않으며; 이는 효소 아미노이미다졸 카르복스아미드 리보사이드 트랜스포르밀라제를 억제하며, 이는 아데노신 및 구아닌 대사에서의 장애, 아데노신 축적으로 이어져서 면역 기능에 영향을 줄 수 있으며; 아데노신의 항염증 작용으로 인해, T-세포 활성화의 리프레션, B-세포의 하향조절, 증가하는 활성화된 CD-95 T 세포 감수성; 및 메틸트랜스퍼라제 활성의 리프레션, 베타-1 인터류킨의 그의 표면 세포 수용체에 대한 결합의 억제로 이어진다.

[0492] 몬텔루카스트

[0493] 몬텔루카스트는 만성 천식의 치료 및 운동-유도 기관지수축의 예방 및 방지를 위한 것으로 FDA-승인된 경구 투약제이다. 이는 또한 계절성 알레르기성 비염 및 통년성 알레르기성 비염 둘 모두의 증상의 완화를 위한 것으로 승인되었다.

[0494] 몬텔루카스트는 류코트라이엔의 비만 세포 매개 방출을 억제하며, 염증 및 기관지수축을 감소시키는 데 사용할 수 있다.

[0495] 몬텔루카스트는 비만 세포를 포함한 다양한 유형의 세포에 의해 배설되는, 류코트라이엔에 대해 높은 친화력으로 결합하는 고도로 선택적인 류코트라이엔 수용체 길항제이며, 천식 및 알레르기성 비염의 징후 및 증상을 야기할 수 있는 염증 과정에 관여한다. 류코트라이엔 수용체는 기도 세포, 예컨대 대식세포 및 평활근 세포에서 발견된다. 류코트라이엔 수용체에 결합될 때, 몬텔루카스트는 류코트라이엔 생리학적 효과(예컨대, 기도 부종, 평활근 수축, 및 정상적인 세포 활동의 손상)를 억제한다. 이는 몬텔루카스트가 아미반타맙 IRR과 관련된 증상(예컨대, 호흡곤란)을 잠재적으로 감소시킬 수 있는 근거로서의 역할을 한다.

[0496] 덱사메타손

[0497] 덱사메타손은 알레르기 상태를 위한 것으로 FDA-승인된 경구 및 IV 제형으로 입수가능한 합성 부신피질 스테로이드이다. IV 덱사메타손(10 mg)은 모든 환자가 IV 아미반타맙을 제공받기 전에 투여되는 표준 전투약제이다. 본 연구는 IV 아미반타맙 IRR의 발병률을 감소시키는 데 있어서의 향상된 스테로이드 사전-로딩의 역할을 조사할 것이다.

[0498] 연구 치료제인 덱사메타손, 몬텔루카스트, 및 메토트렉세이트를 라제르티닙 + IV 아미반타맙의 백그라운드 항암 병용 계획의 투여 전에 조사하여 IRR의 발병률을 평가할 것이다.

[0499] 다른 모든 표준 전투약제에 추가하여, 연구 치료제가 투여될 것이다. 항히스타민제, 해열제, 및/또는 글루코코르티코이드에 의한 표준 전투약제가 권장되며, 이에는 IV 아미반타맙 초기 용량에 필요한 덱사메타손 10 mg IV에 의한 전투약제(주수 1, 일수 1 및 2)가 포함된다.

[0500] 활동 일정의 요약이 표 2에 제시되어 있다. 제안된 투여 순서는 표 3 내지 표 5에 제시되어 있다.

[0501] [표 2]

활동 일정의 요약.

연구 기간	스크리닝	예방적 투여					치료 (28 일/주기)									연구 종료	주
							주기 1					주기 2		주기 3		주기 3 또는 마지막 투여 후 최대 30 일이 되는 시점	
주기 일수		C1D1 의 -7 내지 -3	-4	-3	-2	-1	1	2	8	15	22	1	15	1	15		
방문 창 (Visit Window) (일수)	-28 내지 -6	-7 내지 -3					-		±1	±2		±1		±3		0	
코호트별 연구 치료제 투여																	
A: 경구 덱사메타손						X											코호트 A: 덱사메타손(4 mg) PO BID (총 8 mg) 주기 1 일수 (-1). 코호트 B: 5 일 동안 몬텔루카스트(10 mg) PO QD C1D1 에서 종료. 코호트 C: 메토트렉세이트가 C1D1 의 -7 내지 -3 에서 아무때나 단지 1 회만 투여됨
B: 몬텔루카스트			X	X	X	X	X										
C: 메토트렉세이트		X															
백그라운드 항암 치료제 투여																	
라제르티닙							일일 1 회 경구 투여										
IV 아미반타맙							X	X	X	X	X	X	X	X	X		
주입전 투약제																	
IV 덱사메타손 (10 mg)							X	X									IV 아미반타맙(C1D1 및 C1D2) 이전 45 내지 60 분 시점에서 덱사메타손(10 mg) IV.
다이펜하이드라민							X	X				X	X	X	X		IV 아미반타맙(모든 주기, 모든 코호트) 이전 15 내지 30 분 시점에서 다이펜하이드라민(25 내지 50 mg) 또는 등가물 IV, 또는 IV 아미반타맙(모든 주기, 모든 코호트) 이전 30 내지 60 분 시점에서 다이펜하이드라민(25 내지 50 mg) 또는 등가물 PO.
파라세타몰 또는 아세트아미노펜							X	X				X	X	X	X		IV 아미반타맙(모든 주기, 모든 코호트) 이전 15 내지 30 분 시점에서 파라세타몰(아세트아미노펜 650 내지 1,000 mg) 또는 등가물 IV.

[0502]

[0503] [표 3]

코호트 A 에서의 제안된 투여 순서.

투약제	용량	투여 경로	권장 투여 창
연구 치료제	하루당 2회 덱사메타손 4 mg (8 mg의 총 일일 용량)	경구	일수 -1(주기 1)에서의 1회째 아미반타맙 주입 전 1일 시점
글루코코르티코이드	주기 1의 일수 1 및 2: 덱사메타손 10mg	IV	아미반타맙 주입 전 60 내지 90분 시점에서 시작
해열제	파라세타몰 (아세트아미노펜) 650 내지 1000 mg (또는 등가물)*	IV 또는 경구	아미반타맙 주입 전 15 내지 30분 시점에서 시작
항히스타민제	다이펜하이드라민 (25 mg) 또는 등가물*	IV 또는 경구	
백그라운드 항암 치료제	라제르티넙 240 mg	경구	라제르티넙은 매회마다의 아미반타맙 주입이 시작되기 전 15분 이내에 투여되어야 한다. 라제르티넙은 가능하다면 대략 24시간 간격으로 매일 대략적으로 동일한 시간에 복용되어야 한다.
백그라운드 항암 치료제	아미반타맙	IV	1050 mg(80 kg 미만의 환자의 경우) 또는 1400 mg(80 kg 이상의 환자의 경우)을 4주 동안에는 주 1회, 이어서 그 후에는 2주마다. IV 아미반타맙(주기 1, 일수 1 및 2)의 초기 용량은 2일에 걸쳐 분할 용량으로 투여된다(예를 들어, 주기 1 일수 1[350 mg] 및 주기 1 일수 2[나머지 용량]).

[0504] * 아미반타맙에 필요한 전투약제

[0505] [표 4]

코호트 B 에서의 제안된 투여 순서.

투약제	용량	투여 경로	권장 투여 창
연구 치료제	몬텔루카스트 10 mg	경구	몬텔루카스트는 일수 -4, -3, -2, -1 및 C1D1(총 5회 용량)에서 아침에 복용됨. 몬텔루카스트는 가능하다면 대략 24시간 간격으로 매일 대략적으로 동일한 시간에 복용되어야 한다.
글루코코르티코이드	주기 1의 일수 1 및 2: 덱사메타손 10mg	IV	아미반타맙 주입 전 60 내지 90분 시점에서 시작
해열제	파라세타몰 (아세트아미노펜) 650 내지 1000 mg (또는 등가물)*	IV 또는 경구	아미반타맙 주입 전 15 내지 30분 시점에서 시작
항히스타민제	다이펜하이드라민(25 mg) 또는 등가물*	IV 또는 경구	
백그라운드 항암 치료제	라제르티닙 240 mg	경구	라제르티닙은 매회마다의 아미반타맙 주입이 시작되기 전 15분 이내에 투여되어야 한다. 라제르티닙은 가능하다면 대략 24시간 간격으로 매일 대략적으로 동일한 시간에 복용되어야 한다.
백그라운드 항암 치료제	아미반타맙	IV	1050 mg(80 kg 미만의 환자의 경우) 또는 1400 mg(80 kg 이상의 환자의 경우)을 4주 동안에는 주 1회, 이어서 그 후에는 2주마다. IV 아미반타맙(주기 1, 일수 1 및 2)의 초기 용량은 2일에 걸쳐 분할 용량으로 투여된다(예를 들어, 주기 1 일수 1[350 mg] 및 주기 1 일수 2[나머지 용량]).

[0506] * 아미반타맙에 필요한 전투약제

[0507] [표 5]

코호트 C 에서의 제안된 투여 순서.

투약제	용량	투여 경로	권장 투여 창
연구 치료제	메토트렉세이트 25 mg	SC	라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법 전에, 일수 -7 내지 일수 -3(주기 1)의 임의의 날에 단회 용량.
글루코코르티코이드	주기 1의 일수 1 및 2: 덱사메타손 10 mg	IV	아미반타맙 주입 전 60 내지 90분 시점에서 시작
해열제	파라세타몰 (아세트아미노펜) 650 내지 1000 mg (또는 등가물)*	IV 또는 경구	아미반타맙 주입 전 15 내지 30분 시점에서 시작
항히스타민제	다이펜하이드라민(25 mg) 또는 등가물*	IV	
백그라운드 항암 치료제	라제르티닙 240 mg	경구	라제르티닙은 매회마다의 아미반타맙 주입이 시작되기 전 15분 이내에 투여되어야 한다. 라제르티닙은 가능하다면 대략 24시간 간격으로 매일 대략적으로 동일한 시간에 복용되어야 한다.
백그라운드 항암 치료제	아미반타맙	IV	1050 mg(80 kg 미만의 환자의 경우) 또는 1400 mg(80 kg 이상의 환자의 경우)을 4주 동안에는 주 1회, 이어서 그 후에는 2주마다. IV 아미반타맙(주기 1, 일수 1 및 2)의 초기 용량은 2일에 걸쳐 분할 용량으로 투여된다(예를 들어, 주기 1 일수 1[350 mg] 및 주기 1 일수 2[나머지 용량]).

[0508] * 아미반타맙에 필요한 전투약제

[0509] **용량 조절.**

[0510] 승인된 연구기관 직원에 의해 결정된다면, IV 아미반타맙 또는 라제르티닙에 대한 용량이 조절될 수 있다. 경

험된 독성이 IV 아미반타맙 또는 라제르티닙 중 어느 하나에 기인한다고 여겨지는 경우, 원인이 되는 작용제의 용량이 우선적으로 조절되어야 한다.

[0511] 일부 실시 형태에서, 용량 조절이 필요한 경우, 하기에 열거된 바와 같이 조절이 발생할 수 있다(표 6).

[0512] [표 6]

라제르티닙 및 IV 아미반타맙에 대한 용량 조절.

병용물 투여 수준	라제르티닙의 용량(mg)	IV 아미반타맙(mg)의 용량 (용량 < 80 kg / 용량 ≥ 80 kg)
1	240	1050/1400
2	160	1050/1400
3	160	700/1050
4	80	700/1050
5	중단	1050/1400

[0513]

[0514] 일부 실시 형태에서, 라제르티닙 또는 IV 아미반타맙의 유지가 임상적으로 처방된 것으로 여겨지는 경우, 라제르티닙 또는 IV 아미반타맙 투여의 유지에 대한 결정은 두 치료제 모두의 안전성 프로파일에 기초하여, 경험된 독성 및 어느 것이든 치료제가 그러한 독성에 기여하게 될 높은 가능성에 의해 안내될 수 있다.

[0515] 일부 실시 형태에서, 두 치료제 모두가 유지되고, 재시작되어야 하는 경우, 라제르티닙이 먼저 재시작되고, IV 아미반타맙의 다음 주입 전 대략 7일 동안 투여될 수 있다.

[0516] **주입-관련 반응의 치료**

[0517] 제한 없이, 주입 시간 동안 오한, 구역, 호흡곤란, 홍조, 흉부 불편감, 구토, 또는 임의의 다른 증상으로서 나타나는 IRR의 초기 증상을 경험한 참가자는 지시된다면 이들의 주입이 중단되었을 수 있으며, 이러한 증상은 표 7에 제공된 권장사항에 따라 관리된다. IV 아미반타맙(주기 1, 일수 1 및 2)의 초기 용량에 대해서는, IRR의 더 심각한 징후를 예방하기 위해 심지어 경미한 증상을 갖더라도 주입의 중단이 고려될 수 있다.

[0518] [표 7]

주입-관련 반응의 관리

독성 등급*	치료	후속 투여에서의 전투약제
등급 1 또는 등급 2 **등급 1:** 경미한 반응	• IRR이 의심되는 경우 IV 아미반타맙 주입을 중단하고, 반응 증상이 소산될 때까지 환자를 모니터링한다. • 반응이 발생한 시점에서의 주입 속도의 50%로 주입을 재개한다. • 30분 후에도 추가 증상이 없으면, 주입 속도가 점증될 수 있다. • 후속 투여를 위해 전투약제와 함께 코르티코스테로이드를 포함시킨다.	항히스타민제, 해열제, 및 글루코코르티코이드
등급 2: 경미 내지 중등도 반응: 요법 또는 주입이 중단되지만, 증상 치료에 즉시 반응함		항히스타민제, 해열제, 및 글루코코르티코이드 대상체가 오한 및 한기를 경험하는 경우 메페리딘을 고려한다.
등급 3 중증 반응 등급 3: 연장됨(즉, 대증 투약제(symptomatic medication) 및/또는 짧은 주입 중단에 대해 급속히 반응하지 않음); 초기 개선 후의 증상의 재발; 다른 임상 후유증(예를 들어, 신장 손상, 폐 침윤물)에 대해 입원이 지시됨	• IV 아미반타맙 주입을 중단하고, 지지적 케어 투약제를 투여한다. 반응 증상이 소산될 때까지 환자를 모니터링한다. • 반응이 발생한 시점에서의 주입 속도의 50%로 주입을 재개한다. • 30분 후에도 추가 증상이 없으면, 주입 속도가 점증될 수 있다. • 후속 투여를 위해 전투약제와 함께 코르티코스테로이드를 포함시킨다. 재발성 등급 3의 경우, IV 아미반타맙을 영구적으로 중단한다.	증상의 중증도에 기초하여, IV 아미반타맙의 영구적인 중단을 고려한다. 후속 투여를 계속하기 전에 스폰서와의 논의가 요구됨
등급 4: 생명 위협; 승압제 또는 인공호흡기 지원이 지시됨	IV 아미반타맙의 영구 중단	
총론	**예방적 투약제**(초기 사건 후)가 IV 아미반타맙 제품 라벨에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 적절한 요원 및 적절한 소생 장비가 주입실 내에서 또는 그 부근에서 이용가능해야 하며, IV 아미반타맙의 주입 중에는 의사가 용이하게 이용가능해야 함	

[0519] * NCI CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events, 유해 사건에 대한 공통 용어 기준) 버전 4.03 에 따라

[0520] **주입-관련 반응**

[0521] 다양한 단일클론 항-EGFR 항체에 의한 치료 동안 주입-관련 반응을 관찰하였다. 이중특이성 항-EGFR/항-MET 항

체에 의한 치료 동안 주입-관련 반응을 또한 관찰하였다. 주입 반응의 중증도는 다양하였다.

[0522] IRR의 징후 및 증상에는 오한, 호흡곤란, 홍조, 구역, 흉부 불편감, 구토, 빈맥, 저혈압, 및 발열이 포함될 수 있다.

[0523] **동시 요법 고려사항.**

[0524] **메토트렉세이트 코호트.**

[0525] 연구 치료제(덱사메타손, 몬텔루카스트 또는 메토트렉세이트)의 1회째 투여 전에, 적어도 3주 또는 5회 반감기 중 어느 것이든 더 짧은 시점에서 금기 요법이 중단되어야 한다.

[0526] 메토트렉세이트는 임신, 알코올 중독 또는 간 질병, 면역결핍 증후군, 기존 조혈 장애, 및 메토트렉세이트(MTX)에 대한 과민증에서 금기된다.

[0527] NSAID, 살리실레이트, TMP, 페니실린, 와파린, 발프로에이트, 양성자 펌프 억제제, 사이클로스포린, 시스플라틴은 혈액 중 MTX 독성의 위험을 증가시키고; 아미노글리코사이드, 네오마이신, 프로베네시드는 MTX의 흡수를 감소시킨다.

[0528] 약물 상호작용:

[0529] 아스피린, NSAID, 및 스테로이드: 동시 사용은 혈청 메토트렉세이트 수준을 상승 및 지연시키고, 증가된 독성을 야기할 수 있다.

[0530] 양성자 펌프 억제제: 동시 사용은 혈청 메토트렉세이트 수준을 상승 및 지연시키고, 증가된 독성을 야기할 수 있다.

[0531] 경구 항생제

[0532] 간독소

[0533] 테오필린

[0534] 엽산 및 항엽산제

[0535] 메르캅토퓨린

[0536] 아산화질소

[0537] 메토트렉세이트는 고도로 혈장 단백질에 결합되기 때문에, 단백질로부터 메토트렉세이트를 변위시키는 어떠한 약물도 그의 혈액 농도를 증가시킬 수 있다.

[0538] **몬텔루카스트 코호트**

[0539] 몬텔루카스트는 이 약물 또는 이의 성분에 대해 과민증 병력을 갖는 환자에서 금기된다. 페닐케톤뇨증(PKU)을 갖는 환자의 경우, 페닐알라닌-함유 제형에 대해 신중해야 한다.

[0540] **라제르티닙 및 IV 아미반타맙**

[0541] 다음 동시 투약제 및 요법은 본 연구 동안 금지된다:

[0542] 임의의 화학요법, 항암 요법(라제르티닙 및 IV 아미반타맙 이외의 것), 또는 실험적 요법.

[0543] CYP3A4/A5 활성에 대해 알려진 강력한 유도인자 또는 억제 효과가 있는 투약제, 생약 보충제(herbal supplement)의 동시 사용 및/또는 그러한 식품의 섭취는 피해야 한다. CYP3A4 활성의 강력한 억제제인 약물은 라제르티닙의 투여 전에 적절한 기간 동안 중단되었어야 한다.

[0544] 라제르티닙은 P-당단백질(P-gp), 다중-약물 저항성 단백질 4(MRP4), 유방암 저항성 단백질(BCRP), 및 유기 양이온 수송체 1(OCT1)의 억제제이다. 따라서, P-gp, MRP4, BCRP, 또는 OCT1의 기질인 투약제, 생약 보충제의 동시 투여, 및/또는 그러한 식품의 섭취는 권장되지 않는다.

[0545] 라제르티닙은 CYP3A4의 가역적 및 시간 의존적 억제에 대한 잠재성을 갖는다. CYP34A 기질 약물의 동시 사용은 라제르티닙의 투여 전에 중단되어야 한다.

[0546] **효능 평가**

[0547] 1차 목적은 1회째 용량에서의 IRR을 감소시키는 데 있어서, 라제르티닙, 및 IV 아미반타맙 주입 전의 메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 또는 덱사메타손의 예방 효율을 평가하기 위한 것이다. 1차 종점은 라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법의 투여 후 주기 1 일수 1에서 발생하는 IRR의 비율이다. IRR의 징후 및 증상에는 오한, 호흡곤란, 홍조, 구역, 흉부 불편감, 구토, 빈맥, 저혈압, 및/또는 발열이 포함될 수 있다.

[0548] IV 아미반타맙 주입 동안, 대상체는 규칙적인 간격으로 임상적으로 모니터링되어야 한다(주입 시작 전의 평가를 포함함). IV 아미반타맙 투여 전 30분 이내에 바이탈 징후가 측정되어야 한다. 주기 1 일수 1에서, IV 아미반타맙 투여 후 2시간 ± 15분 시점에서 또한 바이탈 징후가 측정되어야 한다. 모니터링에는 맥박/심박수, 혈압, 체온, 호흡률, 및 산소 포화도 측정이 포함되어야 한다.

[0549] 2차 종점은 주기 1 일수 1 동안 NCI CTCAE 기준, 버전 5.0에 의해 정의된 바와 같은 IRR 징후 및 증상(오한, 호흡곤란, 홍조, 구역, 흉부 불편감, 구토, 빈맥, 저혈압, 발열)과 관련된 개체의 AE의 비율 및 중증도, 최대 3개월까지의 후속 투여 시에 이들 AE의 비율 및 중증도, 주입-관련 반응의 중증도, 다른 AE의 발병률, 및 아미반타맙 주입전 투약제, IV 아미반타맙 주입, 아미반타맙 주입후 투약제에 대한 주입 시간의 중위 지속기간, 연구자 평가된 종양 반응 및 반응 지속기간이다.

[0550] 본 연구는 백그라운드 항암 요법(IV 아미반타맙 및 라제르티닙)의 측정은 아니지만, 고형 종양에 대한 반응 평가가 RECIST v1.1 기준(문헌[European Journal of Cancer 45 (2009) 228 – 247])에 따라 수행될 것이다.

[0551] **안전성 평가**

[0552] 연구 치료제(메토트렉세이트, 몬텔루카스트, 및 덱사메타손)의 안전성은 신체 검사, 임상 실험실 검사, 바이탈 징후, 심전도, 유해 사건(AE)의 모니터링, 및 동시 투약제 사용에 의해 평가될 것이다.

[0553] 백그라운드 항암 요법(IV 아미반타맙 및 라제르티닙)의 안전성은 신체 검사, 임상 실험실 검사, 바이탈 징후, 심전도, 유해 사건(AE)의 모니터링, 및 동시 투약제 사용에 의해 평가될 것이다.

[0554] 처음 3개월의 치료 동안부터 연구의 종료 시점까지는 적극적인 안전성 감시가 있을 것이며, 오픈 라벨 기간 동안에는 사이트가 현지 관행에 따라 질병 평가 및 안전성에 대해 대상체를 추적할 수 있는 소극적 안전성 감시가 있을 것이다.

[0555] **통계학적 방법**

[0556] 본 연구의 1차 가설은 덱사메타손, 메토트렉세이트 또는 몬텔루카스트에 의한 예방적 치료를 통해, 주기 1 일수 1에서 IV 아미반타맙 IRR의 발병률이 감소될 것이라는 것이다.

[0557] 본 연구에서는, 진정한 IRR 비율이 0.67 이상이라는 귀무 가설을 각각의 예방 코호트에 대한 단측 대립가설에 대해 검사할 것이다.

[0558] 샘플 크기 결정을 위해, 시몬의 2-단계 설계(문헌[Simon, 1989])는 각각의 코호트에 대해 개별적으로 사용될 것이다. 각각의 코호트는 확장될 수 있다.

[0559] 1차 종점은 라제르티닙 및 IV 아미반타맙 병용 요법의 투여 후 주기 1 일수 1에서 발생하는 IRR의 비율이다. IRR 비율의 1차 분석이 마지막 대상체가 최초 주입을 제공받은 후 또는 연구의 종료 시점 중 어느 것이든 먼저 일어나는 경우에 수행될 것이다. 치료받은 대상체 집단이 1차 분석에 사용될 것이다. 95% 신뢰 구간과 함께 IRR 비율이 코호트에 대해 추정될 것이다.

[0560] 2차 종점은 주기 1 일수 1에서, 그리고 최대 3개월 동안 IV 아미반타맙의 후속 투여에서 발생하는 IRR의 개체의 AE 징후 및 증상(오한, 호흡곤란, 홍조, 구역, 흉부 불편감, 구토, 빈맥, 저혈압, 발열)의 비율 및 중증도, 주입-관련 반응의 중증도, 다른 유해 사건의 발병률, 후속 투여 후의 IRR의 비율, 아미반타맙 주입전 투약제, IV 아미반타맙 주입, 및 아미반타맙 주입후 투약제에 대한 주입 시간의 중위 지속기간, 및 연구자 평가된 ORR 및 반응 지속기간이다.

[0561] 확인된 최상의 전체 반응에 의한 ORR의 2차 종점이 마지막 대상체가 최초 주입을 제공받은 후 대략 12주 또는 연구의 종료 시점 중 어느 것이든 먼저 일어나는 경우에 수행될 것이다. RECIST v1.1을 사용하여 연구자 평가에 의해 정의된 바와 같은 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR) 중 어느 하나를 달성하는 대상체의 비율로서 ORR이 정의된다. 양측 정확 95% CI와 함께, 관찰된 ORR이 필요에 따라 각각의 코호트에 대해 제시될 것이다.

[0562] 반응의 지속기간은 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정되고, 단지 CR 또는 PR을 달성하는 대상체에 대해서만,

CR 또는 PR의 초기 반응으로부터 기저 질병으로 인한 진행성 질병(PD) 또는 사망에 이르기까지의 시간 중 어느 것이든 먼저 일어나는 경우로 계산될 것이다.

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.