(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0029927
(43) 공개일자 2025년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7002955
(22) 출원일자(국제) 2023년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/056787
(87) 국제공개번호 WO 2024/003837
국제공개일자 2024년01월04일
(30) 우선권주장
63/357,218 2022년06월30일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
(72) 발명자
커틴, 조슈아
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400
노브라우치, 로랜드
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400
타유, 미나
미국 펜실베니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드 1400
(74) 대리인
특허법인한성

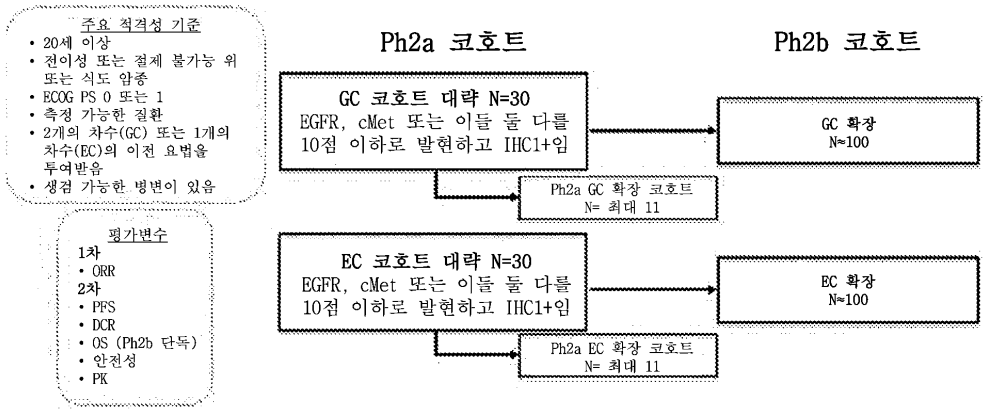
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **위암 또는 식도암을 치료하기 위한 항-EGFR/항-MET 항체의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 투여함으로써 위암 또는 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암 또는 식도암을 치료하는 방법을 제공한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/04 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

위암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체(bispecific anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조(biantennary glycan structure)를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여되는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 16

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 17

제9항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 18

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내(intradermally) 투여되는, 방법.

청구항 19

제9항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량은 2일에 걸쳐서 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 위암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈인, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴인, 방법.

청구항 29

제25항에 있어서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 치료 미경험(naïve) 상태인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H_2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 위암은 진행성 또는 전이성 암인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

청구항 37

식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 식도암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번

호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형인, 방법.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조를 포함하는, 방법.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 49

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 50

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 51

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 52

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 53

제45항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 54

제37항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내 투여되는, 방법.

청구항 55

제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

청구항 56

제37항 내지 제55항 중 어느 항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여되는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량은 2일에 걸쳐서 투여되는, 방법.

청구항 59

제37항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 식도암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현하는, 방법.

청구항 60

제37항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈인, 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴인, 방법.

청구항 65

제61항에 있어서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함하는, 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함하는, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함하는, 방법.

청구항 68

제37항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.

청구항 69

제37항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H_2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 71

제37항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 식도암은 진행성 또는 전이성 암인, 방법.

청구항 72

제37항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원의 서열 목록은 파일명이 "JBI6733WOPCT1SEQLIST.xml"이고, 작성일이 2023년 6월 28일이며, 크기가 20 킬로바이트(KB)인 XML 포맷 서열 목록으로서 미국 특허상표청 특허 센터를 통해 전자적으로 제출된다. 제출된 이 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 그 전체가 본원에 원용되어 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체(bispecific anti-epidermal growth factor receptor (EGFR)/hepatocyte growth factor receptor (c-Met) antibody)를 사용하여 위암 또는 식도암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 암은 전세계적으로 사망의 주요 원인이다. 위암(GC: gastric cancer)은 전 세계에서 다섯 번째로 흔한 암이며 2018년에는 전 세계적으로 100만 건 이상의 신규 사례가 보고되었다. 위암은 아시아 국가에서 매우 흔하여 2018년 신규 사례의 대략 75%를 차지하며 일본에서는 세 번째(남성)/네 번째(여성)로 가장 흔한 암이다. 대부분의 환자는 선암종의 조직학적 소견을 나타낸다. 치료 레지먼은 암 유형(예컨대, 조직학적 소견), 진단 시 암 병기 및 분자 바이오마커(예컨대, 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2) 증폭, 예정사 리간드 1(PD-L1: programmed death-ligand 1) 발현 및 미세위성 불안정성)의 존재에 좌우된다. 치료는 일반적으로 수술 및 화학요법을 포함한다. 전이성 질환이 있는 환자의 경우, National Comprehensive Cancer Network(NCCN) 가이드라인은 HER2, 예정사-리간드 1(PD-L1), 미세위성 불안정성 검사(문헌[NCCN Guidelines 2020])를 권장한다. 1차

치료는 일반적으로 플루오로피리미딘과 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 트라스투주맙(HER2 상태에 좌우됨)을 포함한다. 가이드라인에서 권장하는 초기 치료에 대한 관찰된 전체 반응률은 매우 다양하다(예컨대, 일본에서 경구 플루오로피리미딘(S-1)과의 병용 요법의 경우 35% 내지 68%(문헌[Bang 2010]; 문헌[Kurokawa 2014])). 1차 치료 후 이용 가능한 치료 옵션은 제한적이다. NCCN 권장 사항은 단일 작용제로서의 화학요법, 라무시루맙과 파클리탁셀, 면역 관문 억제제 또는 플루오로우라실과 이리노테칸이다. 그러나 2차 및 3차 치료의 전체 반응률은 제한적이며 무진행 생존율 중앙값은 매우 낮다.

[0006] 식도암(EC: esophageal cancer)은 전 세계적으로 여덟 번째로 흔한 암이며 2018년 사망률에서 모든 암 중 6위를 차지하였다. GC와 유사하게 EC는 아시아 국가에서 매우 흔하며 2018년 신규 사례의 75% 이상을 차지하였다. 편평세포암종 및 선암종은, 원발성 EC의 두 가지 주요 조직학적 소견이다. 그러나 우세한 EC 조직학적 소견은 지리적 지역마다 다르다. 백인 집단에서 관찰된 우세한 조직학적 소견은 선암종인 반면 편평세포암은 아시아 국가에서 우세하다. 치료는 일반적으로 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법 및 화학요법을 포함한다. 조직학적 유사성의 특성으로 인해 1차 요법에 대한 NCCN 가이드라인 권장 사항은 GC 레지먼과 동일하다(문헌[NCCN Guidelines 2020]). 아시아 국가에서 우세한 조직학인 식도 편평세포암종의 임상 데이터는 대부분 2상 연구에 제한되어 있다. 단일 작용제로서 화학요법의 보고된 전체 반응률은 15% 내지 40%이다. 다른 권장 치료법은 플루오로우라실과 시스플라틴 및 PD-(L)1 억제제인 펨브롤리주맙을 포함한다. 그러나 이러한 요법에 대한 관찰된 전체 반응률은 매우 제한적이다.

[0007] 따라서 위암 또는 식도암 치료를 위한 개선된 요법에 대한 미충족 요구가 당업계에 존재한다.

발명의 내용

[0008] 다양한 양태에서, 위암 또는 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암 또는 식도암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 위암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0010] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함한다.

[0011] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0012] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형이다.

[0013] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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.

[0014] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조(biantennary glycan structure)를 포함한다.

[0015] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0016] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 3400 mg의 용량으로 투여된다.

[0017] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg,

2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여된다.

[0018] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여된다.

[0019] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내(intradermally) 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 피하 또는 피내 투여된다.

[0020] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 정맥내 투여된다.

[0021] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량이 2일에 걸쳐서 투여된다.

[0022] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 위암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현한다.

[0023] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈이다. 일부 실시형태에서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴이다. 일부 실시형태에서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함한다.

[0024] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0025] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 위암은 진행성 또는 전이성 암이다.

[0026] 위암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0027] 일 양태에서, 본 개시내용은 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 식도암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함한다.

[0029] 식도암의 치료 방법의 일부 실시형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0030] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형이다.

[0031] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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.

[0032] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조를 포함한다.

[0033] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여된다.

[0034] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 3400 mg의 용량으로 투여된다.

[0035] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여된다.

[0036] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여된다.

[0037] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 피하 또는 피내 투여된다.

[0038] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 정맥내 투여된다.

[0039] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량이 2일에 걸쳐서 투여된다.

[0040] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 식도암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현한다.

[0041] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈이다. 일부 실시형태에서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴이다. 일부 실시형태에서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함한다.

[0042] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 미경험(naïve) 상태이다.

[0043] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0044] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 식도암은 진행성 또는 전이성 암이다.

[0045] 식도암 치료 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

도면의 간단한 설명

[0046] **도 1**은 실시예 1에 기재된 2상 시험의 일 양태를 도시한다.

도 2a 내지 도 21은 일련의 식도 환자 유래 이종이식(PDX) 모델에서 시간에 따른 종양 성장 곡선(평균 ± SEM으로 표현)을 나타낸다.

도 3a 내지 도 3f는 일련의 위 PDX 모델에서 시간에 따른 종양 성장 곡선(평균 ± SEM으로 표현)을 나타낸다.

도 4는 일련의 식도 PDX 모델에서 아미반타맙의 항종양 활성과 함께 상대 EGFR 및 c-Met H-점수를 나타낸다.

도 5는 일련의 위 PDX 모델에서 아미반타맙의 항종양 활성과 함께 상대 EGFR 및 c-Met H-점수를 나타낸다.

도 6은 반응 평가 가능 집단에서 위암 환자에 대한 전체 반응을 나타낸다.

도 7은 모든 치료 집단에서 위암 환자에 대한 전체 반응을 나타낸다.

도 8은 반응 평가 가능 집단에서 식도암 환자에 대한 전체 반응을 나타낸다.

도 9는 모든 치료 집단에서 식도암 환자의 전체 반응을 나타낸다.

도 10은 반응 평가 가능 집단에서 1750 mg 아미반타맙으로 치료된 환자의 식도암에 대한 전체 반응을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 수용체 티로신 키나아제(RTK)는 포유동물 발달, 세포 기능 및 조직 항상성의 많은 과정의 조절에 관여한다. RTK의 조절 장애는 다수의 인간 암의 발달에 연루되어 있고, 다양한 RTK는 승인된 항암 요법 및 실험적 항암 요법 둘 다의 표적이다.

[0048] HER 패밀리의 RTK인 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 일반적으로 상피, 중간엽 및 신경 기원의 조직에서 발현된다. EGF를 포함한 7종의 리간드 중 임의의 것의 결합은 분화, 증식, 이동 및 생존을 포함한 다양한 세포 반응을 유도한다(문헌[Olayioye 2000]). 중간엽-상피 전이 인자(cMet 또는 MET) 수용체도 정상 상피 세포에서 발현되는 RTK이며(문헌[Prat 1991]), 배아 발달, 혈관생성, 및 상처 치유를 포함한 성장 및 항상성에 역할을 한다(문헌[Sattler 2011]). cMet는 단일 특이적 리간드인 간세포 성장 인자(산란 인자라고도 함)에 의해 활성화된다.

[0049] EGFR 및 cMet 수용체의 과발현 및 돌연변이는 종양생성 및 악성 종양뿐만 아니라 여러 유형의 암에서 불량한 예후와 관련이 있었다(문헌[Birchmeier 2003]; 문헌[Hyner 2005]; 문헌[Yano 2003]). 위암(GC) 환자의 대략 25% 및 50%가 각각 EGFR 또는 cMet를 발현한다고 보고되어 있다(문헌[Fuse 2016]). 마찬가지로 식도암(EC) 환자의 대략 60% 내지 70% 및 45% 내지 70%가 각각 EGFR 또는 cMet를 발현한다(문헌[Hanawa 2006]; 문헌[Gibault 2005]). EGFR 또는 cMet의 발현은 GC(문헌[Aydin 2014]; 문헌[Gao 2013]; 문헌[Galizia 2007]; 문헌[Atmaca 2012]; 문헌[Fuse 2016]) 및 EC(문헌[Wang 2007]; 문헌[Brand 2011]; 문헌[Ozawa 2015])에서의 불량한 예후 인자로서 연루되어 있다.

[0050] EGFR을 표적으로 하는 수많은 작용제(항-EGFR 항체 및 EGFR 티로신 키나아제 억제제(TKI) 포함)가 직장결장암, 비소세포 폐암(NSCLC), 두경부암을 포함한 많은 암에 대한 표준 치료법으로 사용되어 왔지만, 위암 또는 EC에 대한 EGFR 지향 요법은 존재하지 않는다. 이전 연구에서는 비(non)바이오마커 선택 집단에서 GC의 치료를 위한 항-EGFR 항체인 세툭시맙 및 파니투무맙 또는 EC에서 EGFR 티로신 키나아제 억제제인 게피티닙의 효능을 발견하지 못했다(문헌[Lordick 2013]; 문헌[Waddell 2013]; 문헌[Dutton 2014]). EGFR 발현을 갖는 GC 환자에 대해서 항-EGFR 항체인 니모투주맙과 이리노테칸을 병용한 것을 평가한 최근 연구도 성공적이지 않은 것으로 밝혀졌다(문헌[Satoh 2015]). cMet 표적 요법의 임상 경험은 덜 광범위하다. GC에서 항-cMet 항체인 리로투무맙 또는 오나르투주맙의 효능을 평가한 연구는 임상적 이점을 나타내지 않았다.

[0051] 본 개시내용은 EGFR 및 cMet 둘 다를 표적으로 함으로써 위암 또는 식도암을 치료하는 데 유용한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0052] **정의**

[0053] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태들을 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.

[0054] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시에 사용될 수 있

지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.

[0055] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시형태임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시형태의 목록은 실시형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0056] 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.

[0057] 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 본원에서 사용되는용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다. 이들 선택지 중 하나 초과의 동시 적용가능성 또한 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다.

[0058] 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 특징(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들"로 청구범위의 범주를 제한한다. 어구 "포함하는"(또는 이의 등가적 표현)의 관점에서 기재된 실시형태는 또한 "~로 이루어진" 및 "~로 본질적으로 이루어진"의 관점에서 독립적으로 기재된 것들을 실시형태로서 제공한다.

[0059] "**공동 투여**", "**~와 함께 투여**", "**~와 병용하여 투여**", "**~와 병용하여**" 등은, 단일 환자에 대한 선택된 치료제 또는 약물의 투여를 포함하며, 치료제 또는 약물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 레지먼을 포함하는 것으로 의도된다.

[0060] 암과 같은 질환 또는 장애를 "**치료하다**", "**치료하는**" 또는 "**치료**"는 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 나타낸다: 장애의 중증도 및/또는 기간을 감소시킴; 치료하고자 하는 장애의 특징적인 증상의 악화를 억제함; 이전에 장애를 가졌던 대상체에서의 장애의 재발을 제한하거나 예방함, 또는 장애에 대해 이전에 증상을 나타낸 대상체에서의 증상의 재발을 제한하거나 예방함.

[0061] 질환 또는 장애를 "**예방하다**", "**예방하는**", "**예방**", 또는 "**예방법**"은 장애가 대상체에서 발생하는 것을 예방하는 것을 의미한다.

[0062] "**반응성인**", "**반응성**" 또는 "**반응할 가능성이 높은**"은, 검출 가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선, 질환 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질환 상태, 질환의 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든 간에)와 같은 임의의 종류의 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.

[0063] "**치료적 유효량**"은 필요한 투여량에서 및 필요한 기간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 나타낸다. 치료적 유효량은 개체의 질환 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), 종양 크기의 감소 또는 수축, 종양의 정지성 또는 지연성 성장, 및/또는 체내의 다른 위치로의 암 세포의 전이의 부재를 포함한다.

[0064] "**불응성**(refractory)"은 치료에 반응하지 않는 질환을 지칭한다. 불응성 질환은 치료 전 또는 치료 시작 시점에서 치료에 대해 저항성일 수 있거나, 또는 불응성 질환은 치료 동안 저항성이 될 수 있다.

[0065] "**재발성**(relapsed)"은 치료제에 의한 이전의 치료 후의 개선 기간 후에 질환 또는 질환의 징후 및 증상의 복귀를 지칭한다.

[0066] "**대상체**"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "**비인간 동물**"은 모든 척추동물, 예컨대 포유동물 및 비포유동물, 예컨대, 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "**대상체**"와 "**환자**"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다.

[0067] "**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 실시형태와 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.

[0068] "**암**"은 제어되지 않는 방식으로 증식하는 경향이 있고, 일부 경우에 환자의 신체의 다른 영역으로 전이(확산)되는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 나타낸다.

[0069] "**EGFR 또는 c-Met 또는 c-Met 발현 암**"은 EGFR 또는 c-Met의 검출가능한 발현을 갖거나 EGFR 또는 c-Met 돌연변이 또는 증폭을 갖는 암을 나타낸다. EGFR 또는 c-Met 발현, 증폭 및 돌연변이 상태는 서열분석, 형광 인시츄 혼성화(fluorescent in situ hybridization), 면역조직화학, 유세포측정법 또는 웨스턴 블롯팅과 같은 공지된 방법을 사용하여 검출될 수 있다.

[0070] "**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.

[0071] 본원에서 사용되는, "**간세포 성장 인자 수용체**" 또는 "**c-Met**" 또는 "**MET**"는 GenBank 수탁 번호 NP_001120972에 제시된 아미노산 서열을 갖는 인간 c-Met 및 이의 천연 변이체를 지칭한다.

[0072] "**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 나타낸다. 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.

[0073] "**특이적 결합**" 또는 "**특이적으로 결합한다**" 또는 "**특이적으로 결합하는**" 또는 "**결합한다**"는 항체가 항원 또는 항원 내의 에피토프에 대해 다른 항원에 대한 친화도보다 더 큰 친화도로 결합하는 것을 나타낸다. 전형적으로, 항체는 약 $5x10^{-8}$ M 이하, 예를 들어 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하며, 전형적으로 K_D는 비특이성 항원(예컨대, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 이의 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.

[0074] "**항체**"는 광의를 의미하며, 뮤린, 인간, 인간화 및 키메라 단일클론 항체를 포함한 단일클론 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. "전장 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이의 다량체(예컨대, 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.

[0075] "**상보성 결정 영역(CDR)**"은 항원에 결합하는 항체 영역이다. CDR은 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])과 같은 다양한 도해를 사용하여 한정할 수 있다. 다양한 도해와 가변 영역 넘버링 사이의 상응성이 기재되어 있다(예컨대, 문헌[Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77]; 문헌[Honegger and Pluckthun, (2001) J Mol Biol 309:657-70]; 문헌[International ImMunoGeneTics (IMGT) database]; 웹 리소스[http:// imgt_org]를 참조함). UCL Business PLC의 abYsis와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 CDR을 상세하게 설명할 수 있다. 본원에서 사용되는, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"은 본 명세서에 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 상기에 기재된 방법, Kabat, Chothia, IMGT 또는 AbM 중 어느 하나에 의해 정의된 CDR을 포함한다.

[0076] 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.

[0077] "**항원 결합 단편**"은 항원에 결합하는 면역글로불린 분자의 부분을 나타낸다. 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, 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 디아바디(diabody)를 형성할 수 있으며; 이는, 예를 들어 국제공개 WO 1998/44001호, WO 1988/01649호, WO 1994/13804호 및 WO 1992/01047호에 기재되어 있다.

[0078] "**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 번역후 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.

[0079] "**재조합**"은, 상이한 공급원으로부터의 분절이 결합되어 재조합 DNA, 항체 또는 단백질을 생성할 때 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 DNA, 항체 및 다른 단백질을 나타낸다.

[0080] "**이중특이성**"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 나타낸다. 이중특이성 항체는 다른 관련 항원들에 대한, 예를 들어 다른 종, 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 사이노몰구스(cynomolgus, cyno) 또는 판 트로글로디테스와 동일한 항원과의 교차-반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프에 결합할 수 있다.

[0081] "**길항제**" 또는 "**억제제**"는, 세포 단백질에 결합될 때, 단백질의 천연 리간드에 의해 유도되는 적어도 하나의 반응 또는 활성을 억제하는 분자를 나타낸다. 분자는, 적어도 하나의 반응 또는 활성이, 길항제의 부재 하에서(예컨대, 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 억제가 길항제의 부재 하에서의 억제와 비교했을 때 통계적으로 유의할 때, 길항제이다.

[0082] "**PD-(L)1 축 억제제**"는 PD-1 다운스트림 신호전달을 억제하는 분자를 나타낸다. PD-(L)1 축 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 결합하는 분자일 수 있다.

[0083] 본 출원에 사용되는 바와 같은, "**저 푸코오스**" 또는 "**저 푸코오스 함량**"은 푸코오스 함량이 약 1% 내지 15%인 항체를 나타낸다.

[0084] 본원에서 사용되는, "**정상 푸코오스**" 또는 "**정상 푸코오스 함량**"은 푸코오스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 80% 초과 또는 85% 초과인 항체를 나타낸다.

[0085] **본 발명의 방법**

[0086] 본 개시내용의 일 양태는 위암 및 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암 및 식도암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0087] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 위암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0088] 본원에서 지칭되는 위암은 위식도 연접부(GEJ: esophagogastric junction) 암을 또한 포함한다. 일부 실시형태에서, 위암은 선암종이다. 일부 실시형태에서, 위암은 진행성 또는 전이성 암이다. 예를 들어, 위암은 식도, 소장, 림프절, 장기, 뼈 또는 이들의 조합으로 전이되었을 수 있다.

[0089] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 식도암을 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 치료적 유효량의 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0090] 일부 실시형태에서, 식도암은 선암종이다. 일부 실시형태에서, 식도암은 편평세포 암종이다. 일부 실시형태에서, 식도암은 진행성 또는 전이성 암이다. 예를 들어, 식도암은 폐, 소장, 림프절, 장기, 뼈 또는 이들의 조합으로 전이되었을 수 있다.

[0091] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있다. 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0092] 일부 실시형태에서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 예컨대, 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈이다.

[0093] 일부 실시형태에서, 화학요법은 백금계 화학요법이다. 대표적인 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0094] 화학요법의 추가 예는 탁산(예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀), 토포이소머라아제 억제제(예컨대, 이리노테칸, 캄프토테신) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법이다. 항-HER2 요법의 비제한적 예는 트라스투주맙을 포함한다. 항-VEGF/VEGFR 요법의 비제한적 예는 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 면역관문 억제제와 같은 면역요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역요법은 PD-(L)1 축 억제제 또는 CTLA-4 억제제를 포함한다. PD-(L)1 축 억제제의 비제한적 예는 아테졸리주맙, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 캄렐리주맙, 및 티슬레리주맙을 포함한다. CTLA-4 억제제의 비제한적인 예는 이필리무맙을 포함한다.

[0097] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함한다. 항-VEGF/VEGFR 요법의 비제한적 예는 베바시주맙 및 라무시루맙을 포함한다.

[0098] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 플루오로피리미딘 및 시스플라틴을 포함한다.

[0099] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 옥살리플라틴 및 트라스투주맙을 포함한다.

[0100] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 라무시루맙 및 파클리탁셀을 포함한다.

[0101] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 플루오로우라실 및 이리노테칸을 포함한다.

[0102] 일부 실시형태에서, 이전의 치료는 플루오로우라실 및 시스플라틴을 포함한다.

[0103] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료 미경험 상태이다.

[0104] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 위암 및 식도암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현한다. EGFR 또는 c-Met 발현은 형광 인시츄 혼성화(fluorescent in situ hybridization), 면역조직화학(IHC), 유세포측정법 또는 웨스턴 블롯팅과 같은 공지된 방법을 사용하여 검출될 수 있다.

[0105] 일부 실시형태에서, EGFR 및/또는 cMet의 발현은 면역조직화학(IHC)을 사용하여 검출되는데, 이것은 세포 표면의 EGFR 및/또는 cMet 단백질 수준을 측정한다. 비제한적인 예로서, 막 염색 강도 점수(0, 1+, 2+ 또는 3+)는 고정된 필드에서 각각의 세포에 대해 결정될 수 있다. 종양 샘플은 포르말린 파라핀 포매 조직(FFPE)에 고정될 수 있다.

[0106] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 받은 대상체는 IHC 검정에 의해 결정되는 경우 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 EGFR 및/또는 cMet 발현을 기준으로 1+ 이상의 염색 강도 점수를 갖는다.

[0107] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 받은 대상체는 IHC 검정에 의해 결정되는 경우 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 EGFR 및/또는 cMet 발현을 기준으로 2+ 이상의 염색 강도 점수를 갖는다.

[0108] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 받은 대상체는 IHC 검정에 의해 결정되는 경우 대상체로부터 얻은 종양 샘플에서의 EGFR 및/또는 cMet 발현을 기준으로 3+의 염색 강도 점수를 갖는다.

[0109] 일부 실시형태에서, H 점수(또는 히스토 점수)는 면역조직화학 결과 분석에 유용한 반정량적 접근법으로서 종양 샘플에 할당될 수 있다(그 전체가 본원에 원용되어 포함된 문헌[Hirsch FR et al., J Clin Oncol 21:3798-3807, 2003]; 문헌[John T et al., Oncogene 28:S14-S23, 2009]). 일부 실시형태에서, H 점수는 우세한 염색 강도에 기초할 수 있다. 일부 실시형태에서, H 점수는 관찰된 각각의 강도 수준에 대한 개별 H 점수의 합을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, 각각의 염색 강도 수준에서 세포의 백분율을 계산할 수 있으며, 마지막으로 다음의 예시적인 식을 사용하여 H 점수를 할당할 수 있다: [1 × (%세포 1+) + 2 × (%세포 2+) + 3 × (%세포 3+)]. 0 내지 300 범위의 최종 계산된 H 점수는 소정의 종양 샘플에서 더 높은 강도의 막 염색에 더 많은 상대적 가중치를 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양 샘플은 특정 차별적 역치에 기초하여 양성 또는 음성으로 간주될 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, "통합 H 점수"는 하나의 바이오마커(예컨대, EGFR 발현)의 분석으로부터 계산된 H 점수를 두 번째 바이오마커(예컨대, MET 발현)의 분석으로부터 계산된 H 점수에 추가함으로써 생성될 수 있다. 따라서, 통합 H 점수는 0 내지 600의 범위를 가질 수 있다.

[0111] **투여**

[0112] 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약학적으로 허용되는 담체 중에 투여될 수 있다. "담체"는 본 발명의 항체와 함께 투여되는 희석제, 아주번트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 땅콩유, 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(예컨대, 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. 피하 투여의 경우, 재조합 인간 히알루로니다아제, 예컨대, rHuPH20(CAS 등록 번호 757971-58-7)이 사용될 수 있다. 다른 인간 단백질, 예컨대 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.

[0113] 투여 방식은, 정제, 캡슐, 용액, 분말, 겔, 입자 형태의 제제 그리고 시린지, 이식 장치, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프; 또는 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 당업자에 의해 인식되는 다른 수단 내에 함유되는; 비경구 투여, 예컨대 진피내, 근육내, 복강내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(경구, 비강내, 질내, 직장) 투여와 같은 이중특이성 항-EGFR-c-Met 항체를 숙주에게 전달하는 임의의 적합한 경로일 수 있다. 부위 특이적 투여는, 예를 들어, 종양내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 자궁경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심막내, 복강내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 혈관내, 방광내, 병변내, 질, 직장, 협측, 설하, 비강내, 또는 경피 전달에 의해 달성될 수 있다.

[0114] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 정맥내 투여된다. 예시적인 정맥내 제형은 미국 특허출원공개 US 2022/0064307 A1호에 개시되어 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내 투여된다. 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 피하 또는 피내 투여될 수 있다. 예시적인 피하 제형은 미국 특허출원공개 US 2022/0395573 A1호에 개시되어 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 140 mg 내지 약 1750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 2240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 1750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 3340 mg의 용량으로 투여된다.

[0117] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 약 1000 mg, 약 1010 mg, 약 1020 mg, 약 1030 mg, 약 1040 mg, 약 1050 mg, 약 1060 mg, 약 1070 mg, 약 1080 mg, 약 1090 mg, 약 1100 mg, 약 1110 mg, 약 1120 mg, 약 1130 mg, 약 1140 mg, 약 1150 mg, 약 1160 mg, 약 1170 mg, 약 1180 mg, 약 1190 mg, 약 1200 mg, 약 1210 mg, 약 1220 mg, 약 1230 mg, 약 1240 mg, 약 1250 mg, 약 1260 mg, 약 1270 mg, 약 1280 mg, 약 1290 mg, 약 1300 mg, 약 1310 mg, 약 1320 mg, 약 1330 mg, 약 1340 mg, 약 1350 mg, 약 1360 mg, 약 1370 mg, 약 1380 mg, 약 1390 mg, 약 1400 mg, 약 1410 mg, 약 1420 mg, 약 1430 mg, 약 1440 mg, 약 1450 mg, 약 1460 mg, 약 1470 mg, 약 1480 mg, 약 1490 mg, 약 1500 mg, 약 1510 mg, 약 1520 mg, 약 1530 mg, 약 1540 mg, 약 1550 mg, 약 1560 mg, 약 1570 mg, 약 1580 mg, 약 1590 mg, 약 1600 mg, 약 1610 mg, 1620 mg, 약 1630 mg, 약 1640 mg, 약 1650 mg, 약 1660 mg, 약 1670 mg, 약 1680 mg, 약 1690 mg, 약 1700 mg, 약 1710 mg, 약 1720 mg, 약 1730 mg, 약 1740 mg, 약 1750 mg, 약 1760 mg, 약 1770 mg, 약 1780 mg, 약 1790 mg, 약 1800 mg, 약 1810 mg, 약 1820 mg, 약 1830 mg, 약 1840 mg, 약 1850 mg, 약 1860 mg, 약 1870 mg, 약 1880 mg, 1890 mg, 약 1900 mg, 약 1910 mg, 약 1920 mg, 약 1930 mg, 약 1940 mg, 약 1950 mg, 약 1960 mg, 약 1970 mg, 약 1980 mg, 약 1990 mg, 약 2000 mg, 약 2010 mg, 약 2020 mg, 약 2030 mg, 약 2040 mg, 약 2050 mg, 약 2060 mg, 약 2070 mg, 약 2080 mg, 약 2090 mg, 약 2100 mg, 약 2110 mg, 약 2120 mg, 약 2130 mg, 약 2140 mg, 약 2150 mg, 약 2160 mg, 약 2170 mg 약 2180 mg, 약 2190 mg, 약 2200 mg, 약 2210 mg, 약 2220 mg, 약 2230 mg, 약 2240 mg, 약 2250 mg, 약 2300 mg, 약 2400 mg, 약 2500 mg, 약 2600 mg, 약 2700 mg, 약 2800 mg, 약 2900 mg, 약 3000 mg, 약 3100 mg, 약 3200 mg, 약 3300 mg, 약 3360 mg, 또는 약 3400 mg의 용량으로 투여된다.

[0118] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 약 700 mg, 약 1050 mg, 약 1400 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1750 mg, 약 2100 mg, 약 2240 mg, 약 2400 mg, 또는 약 3360 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 850 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 900 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 950 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1000 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1050 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1150 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1250 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1300 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1350 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1575 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 1750 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 2100 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 2240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 2400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 3360 mg의 용량으로 투여된다.

[0119] 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 미만인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 이상인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여된다.

[0120] 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 이상인 경우에도 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여된다.

[0121] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 약 1050 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 약 1400 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 약 1600 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 약 1750 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 약 2100 mg이 투여된다.

[0122] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 약 1050 mg으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 약 1400 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 약 1600 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 약 1750 mg이 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 약 2100 mg이 투여된다.

[0123] 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 미만인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1575 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 이상인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여된다.

[0124] 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 미만인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 이상인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 4주 동안에는 매주 투여되고 그 후 2주마다 1회 투여된다.

[0125] 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 미만인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체 체중이 80 kg 이상인 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 3주 동안에는 매주 투여되고 그 후 3주마다 1회 투여된다.

[0126] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3주 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 1회 투여된다.

[0127] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여된다.

[0128] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여된다.

[0129] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량이 2일 동안 투여된다. 비제한적 예로서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량은 제1 일(350 mg) 및 제2 일(체중이 80 kg 미만인 경우 700 mg, 또는 체중이 80 kg 이상인 경우 1,050 mg)의 2일로 분할될 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H_2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0131] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 추가 치료제는 1회 이상의 치료 용량 이전에 투여된다.

[0132] 일부 실시형태에서, 글루코코르티코스테로이드는 덱사메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소니드, 코르티손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트리암시놀론이다. 일부 실시형태에서, 글루코코르티코스테로이드는 덱사메타손 또는 메틸프레드니솔론이다. 예를 들어, 글루코코르티코스테로이드는 덱사메타손(10 mg) 또는 메틸프레드니솔론(40 mg)이다.

[0133] 글루코코르티코스테로이드(예컨대, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론)는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 투여하기 대략 45 내지 60분 전에 정맥 주사(IV)로 투여될 수 있다. 대안적으로, 글루코코르티코스테로이드(예컨대, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론)는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 투여하기 60 내지 90분 전에 경구로 투여될 수 있다.

[0134] 일부 실시형태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민, 브롬페니라민, 클로르페니라민, 클레마스틴, 시프로헵타딘, 덱스클로르페니라민 디멘히드리네이트, 독실라민, 히드록시진, 페닌다민, 아젤라스틴, 로라타딘, 세티리진, 데스로라타딘 또는 펙소페나딘이다. 일부 실시형태에서, 항히스타민제는 디펜히드라민이다. 예를 들어, 항히스타민제는 디펜히드라민(약 25 내지 50 mg) 또는 등가물일 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 항히스타민 약물은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 30 내지 60 전에 경구로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항히스타민 약물은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 15 내지 30분 전에 정맥내 투여된다.

[0136] 일부 실시형태에서, 해열제는 아세트아미노펜, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 니메술리드, 아스피린, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 소듐 살리실레이트 또는 페나존(안티피린)이다. 일부 실시형태에서, 해열제는 아세트아미노펜이다. 예를 들어, 해열제는 아세트아미노펜(약 650 mg 내지 1,000 mg) 또는 등가물일 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, 해열제 약물은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 15 내지 30분 전에 정맥내 투여되거나 대략 30 내지 60분 전에 경구 투여된다.

[0138] 일부 실시형태에서, H_2-길항제는 라니티딘, 시메티딘, 파모티딘 또는 니자티딘이다. 일부 실시형태에서, H_2-길항제는 라니티딘이다. 예를 들어, H_2-길항제는 라니티딘(약 50 mg) 또는 등가물일 수 있다.

[0139] 일부 실시형태에서, H2-길항제 약물은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 15 내지 30분 전에 정맥내 투여되거나 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 60분 전에 경구 투여된다.

[0140] 일부 실시형태에서, 항구토제는 온단세트론, 메클리진, 디멘히드리네이트, 프로클로르페라진, 프로메타진, 비타민 B6, 드로페리돌, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 아프레피탄트, 돌라세트론, 팔로노세트론, 롤라피탄트이다. 일부 실시형태에서, 항구토제는 온단세트론이다. 예를 들어, 항구토제는 온단세트론(약 16 mg) 또는 등가물일 수 있다.

[0141] 일부 실시형태에서, 항구토제 약물은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 대략 15 내지 30분 전에 정맥내 투여되거나 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체 투여 약 15 내지 30분 전에 경구 투여된다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 적어도 하나의 추가 치료제는 1회 이상의 치료 용량 후에 투여된다. 임상적으로 제시된 경우, 적어도 하나의 추가 치료제는 1회 이상의 치료 용량의 최대 48시간 후에 투여될 수 있다.

[0143] 비제한적인 예로서, 글루코코르티코스테로이드(예컨대, 덱사메타손(10 mg)), 항히스타민제(예컨대, 디펜히드라민(25 내지 50 mg)), 해열제(예컨대, 아세트아미노펜(650 내지 1,000 mg)) 및/또는 아편제(예컨대, 메페리딘(25 내지 100 mg))는 필요한 경우 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 1회 이상의 치료 용량을 투여한 후 정맥내 또는 경구 투여될 수 있다. 추가로, 필요한 경우 1회 이상의 치료 용량 후 항구토 약물을 대상체에게 정맥내(예컨대, 온단세트론(8 내지 16 mg)) 또는 경구(예컨대, 온단세트론(8 mg)) 투여할 수 있다.

[0144] **이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 생성**

[0145] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 예시적인 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 아미반타맙이다. 아미반타맙은 미국 특허 제9,593,164호에 기재된 IgG1 항-EGFR/c-Met 이중특이성 항체이며, 상기 문헌은 그 전체가 본원에 원용되어 포함된다.

[0146] 아미반타맙은 EGFR 및 MET 수용체에 대해 지향되는 저푸코오스, 완전 인간 면역글로불린 G1(IgG1)-기반 이중특이성 항체이며, 과발현된 야생형 EGFR 및 MET 경로 활성화를 갖는 종양에 대해 전임상 활성을 나타낸다. EGFR의 세포내 부분에 결합하는 EGFR TKI와 달리, 아미반타맙은 EGFR 및 MET 둘 다의 세포외 도메인을 표적으로 한다. 아미반타맙은 1) 리간드-의존성 신호전달 억제, 2) EGFR 및 MET 발현 수준의 하향조절, 및 3) 항체-의존성 세포 독성(ADCC)의 개시를 포함하여 적어도 3가지 잠재적인 작용 기전을 가질 수 있다. 아미반타맙은 낮은 수준의 푸코실화로 생산되며, 이는 향상된 수준의 ADCC 활성으로 변환된다. ADCC에 중요한 인간 FcγIIIa 수용체는 저푸코오스 항체에 더 단단히 결합하고 결과적으로 표적 암세포에 대한 더 강력하고 효과적인 ADCC 사멸을 매개한다(문헌[Satoh, 2006]). EGFR 및 MET의 세포외 도메인을 표적으로 함으로써 아미반타맙은 EGFR TKI에 대한 1차 저항성(엑손 20 삽입)을 나타내거나 EGFR 저항성 돌연변이(T790M 또는 C797S) 또는 MET 경로의 2차 활성화(MET 증폭)를 획득한 수용체를 억제할 수 있다는 가설이 있다.

[0147] 아미반타맙은 하기 아미노산 서열을 특징으로 한다:

[0148] EGFR 결합 아암(arm)

[0149] >서열 번호 1(HCDR1, EGFR 결합 아암)

[0150] TYGMH

[0151] >서열 번호 2(HCDR2, EGFR 결합 아암)

[0152] VIWDDGSYKYYGDSVKG

[0153] >서열 번호 3(HCDR3, EGFR 결합 아암)

[0154] DGITMVRGVMKDYFDY

[0155] >서열 번호 4(LCDR1, EGFR 결합 아암)

[0156] RASQDISSALV

[0157] >서열 번호 5(LCDR2, EGFR 결합 아암)

[0158] DASSLES

[0159] >서열 번호 6(LCDR3, EGFR 결합 아암)

[0160] QQFNSYPLT

[0161] >서열 번호 7(HCDR1, c-Met 결합 아암)

[0162] SYGIS

[0163] >서열 번호 8(HCDR2, c-Met 결합 아암)

[0164] WISAYNGYTNYAQKLQG

[0165] >서열 번호 9(HCDR3, c-Met 결합 아암)

[0166] DLRGTNYFDY

[0167] >서열 번호 10(LCDR1, c-Met 결합 아암)

[0168] RASQGISNWLA

[0169] >서열 번호 11(LCDR2, c-Met 결합 아암)

[0170] AASSLLS

[0171] >서열 번호 12(LCDR3, c-Met 결합 아암)

[0172] QQANSFPIT

[0173] >서열 번호 13(VH, EGFR 결합 아암)

[0174] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT
MVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSS

[0175] >서열 번호 14 (VL, EGFR 결합 아암)

[0176] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT
KVEIK

[0177] >서열 번호 15(VH, c-Met 결합 아암)

[0178] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRG
TNYFDYWGQGTLVTVSS

[0179] >서열 번호 16 (VL, c-Met 결합 아암)

[0180] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGT

RLEIK

[0181] >서열 번호 17 HC1

[0182] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGIT MVRGVMKDYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0183] >서열 번호 18 LC1

[0184] AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

[0185] >서열 번호 19 HC2

[0186] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLEWMGWISAYNGYTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRG TNYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0187] >서열 번호 20 LC2

[0188] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLIYAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPITFGQGT RLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

[0189] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함한다.

[0190] 일부 실시형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고; c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0191] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형이다.

[0192] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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.

[0193] 일 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 하나 이상의 Fc 침묵 돌연변이를 포함한다.

[0194] 일 실시형태에서, 하나 이상의 Fc 침묵 돌연변이는 Fcɣ 수용체에 대한 친화도를 감소시킨다.

[0195] 일 실시형태에서, 하나 이상의 Fc 침묵 돌연변이는 V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S를 포함한다.

[0196] 일 실시형태에서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조를 포함한다.푸코오스 함량이 감소된 항체는 이분지 복합형의 Fc 올리고당류를 보유하는 비교적 높은 탈푸코실화된 항체의 성공적인 발현을 유발하는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대, 배양물 삼투압의 제어(문헌[Konno et al., Cytotechnology 64:249-65, 2012]);, 숙주 세포주로서 변이체 CHO 주 Lec13의 적용(문헌[Shields et al., J Biol Chem 277:26733-26740, 2002]), 숙주 세포주로서 변이체 CHO 주 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]), 1,6-푸코실트랜스퍼라아제(FUT8) 유전자에 대해 특이적인 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori et al., Biotechnol Bioeng 88:901-908, 2004]), 또는 β-1,4-N-아세틸글루코사미닐트랜스퍼라아제 III 및 골지 α-만노시다아제 II 또는 강력한 알파-만노시다아제 I

저해제인 키푸넨신의 동시발현(문헌[Ferrara et al., J Biol Chem 281:5032-5036, 2006], 문헌[Ferrara et al., Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006]; 문헌[Xhou et al., Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008])을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 항체의 글리칸 내의 푸코오스 함량을 낮추는 것은 항체-매개 세포 독성(ADCC)을 증강시킨다.

[0197] 다른 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 또한 이들이 미국 특허 제9,593,164호에 기재된 바와 같은 아미반타맙과 비교할 때 유사한 특징을 입증하는 한, 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다. 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 또한 EGFR 결합 VH/VL 도메인과 c-Met 결합 VH/VL 도메인을 조합하고, 생성된 이중특이성 항체를 미국 특허 제9,593,164호에 기재된 바와 같이 이의 특징에 대해 시험함으로써 생성될 수 있다.

[0198] 본 개시내용의 방법에 사용된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는, 예를 들어 2개의 단일특이적 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 한다. 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. 야기된 생성물은, 각각 별개의 에피토프, 즉 EGFR 상의 에피토프 및 c-Met 상의 에피토프에 결합하는 2개의 Fab 암 또는 하프 분자를 갖는 이중특이성 항체이다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이성 항체는 국제공개 WO 2011/131746호에 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, Fc 영역 내에 전술된 돌연변이를 갖도록 제1 단일특이성 2가 항체 및 제2 단일특이성 2가 항체가 조작되고, 이들 항체는 힌지 영역 내의 시스테인이 이황화물 결합 이성체화를 거칠 수 있게 하기에 충분한 환원성 조건 하에 함께 인큐베이션되고; Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 환원제는 2-메르캅토에틸아민(2-MEA), 디티오트레이톨(DTT), 디티오에리트리톨(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 디티오트레이톨의 존재 하에서 20℃ 이상의 온도에서 90분 이상 동안의 인큐베이션이 사용될 수 있다.

[0199] 본 발명의 방법에 사용되는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 또한 노브-인-홀(Knob-in-Hole) 또는 노브-인투-홀(knob-into-hole)(Genentech), CrossMAb(Roche) 및 정전기 정합(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.

[0200] "노브-인-홀" 전략에서(예컨대, 국제공개 WO 2006/028936호 참조), 인간 IgG 내의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 선택된 아미노산은 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.

[0201] Fab 아암 교환을 촉진하기 위해 "노브-인-홀" 전략을 이용하는 것 이외에, CrossMAb 기술은 야기된 이중특이성 항체의 정확한 경쇄 쌍을 보장하기 위해 하나의 하프 아암에서 CH1/CL 도메인 교환을 이용한다(예컨대, 미국 특허 제8,242,247호 참조).

[0202] 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, 국제공개 WO 2009/080254호, WO 2009/080251호, WO

2009/018386호 및 WO 2009/080252호에 기재된 바와 같이 VH-CH1을 VL-CL로, VH를 VL로, CH3을 CL로 그리고 CH3을 CH1로 교환하는 것을 포함한다.

[0203] 하나의 CH3 표면에서 양성 하전된 잔기 및 제2의 CH3 표면에서 음성 하전된 잔기를 치환함으로써 정전기 상호작용을 사용하여 중쇄 이종이량체화를 촉진하는 것과 같은 다른 전략이 사용될 수 있으며, 이는 미국 특허출원공개 US 2010/0015133호; US 2009/0182127호; US 2010/028637호, 또는 US 2011/0123532호에 기재된 바와 같다. 다른 전략에서는, 미국 특허출원공개 US 2012/0149876호 또는 US 2013/0195849호에 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.

[0204] 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 특허출원공개 US 20070287170호에 기재된 바와 같다.

[0205] 돌연변이는 전형적으로 표준 방법을 사용하여 항체의 불변 도메인과 같은 분자에 대해 DNA 수준에서 이루어진다.

[0206] **예시적인 실시형태**

[0207] 1. 위암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 위암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0208] 2. 실시형태 1에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체가 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는, 방법.

[0209] 3. 실시형태 2에 있어서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

[0210] 4. 실시형태 2 또는 실시형태 3에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형인, 방법.

[0211] 5. 실시형태 1 내지 실시형태 4 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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.

[0212] 6. 실시형태 1 내지 실시형태 5 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조를 포함하는, 방법.

[0213] 7. 실시형태 1 내지 실시형태 6 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여되는, 방법.

[0214] 8. 실시형태 7에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0215] 9. 실시형태 8에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0216] 10. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0217] 11. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0218] 12. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0219] 13. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0220] 14. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0221] 15. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0222] 16. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0223] 17. 실시형태 9에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0224] 18. 실시형태 10 내지 실시형태 15 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 4주 동안에는 매주 투여되고 그 후 2주마다 1회 투여되는, 방법.

[0225] 19. 실시형태 16 또는 실시형태 17에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 3주 동안에는 매주 투여되고 그 후 3주마다 1회 투여되는, 방법.

[0226] 20. 실시형태 10 내지 실시형태 19 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 피하 투여되는, 방법.

[0227] 21. 실시형태 18에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 정맥내 투여되는, 방법.

[0228] 22. 실시형태 1 내지 실시형태 6 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내 투여되는, 방법.

[0229] 23. 실시형태 22에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 피하 또는 피내 투여되는, 방법.

[0230] 24. 실시형태 1 내지 실시형태 23 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여되는, 방법.

[0231] 25. 실시형태 24에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여되는, 방법.

[0232] 26. 실시형태 25에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량은 2일에 걸쳐서 투여되는, 방법.

[0233] 27. 실시형태 1 내지 실시형태 26 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 위암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현하는, 방법.

[0234] 28. 실시형태 1 내지 실시형태 27 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

[0235] 29. 실시형태 28에 있어서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0236] 30. 실시형태 29에 있어서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0237] 31. 실시형태 30에 있어서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈인, 방법.

[0238] 32. 실시형태 30에 있어서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴인, 방법.

[0239] 33. 실시형태 29에 있어서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함하는, 방법.

[0240] 34. 실시형태 33에 있어서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함하는, 방법.

[0241] 35. 실시형태 34에 있어서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함하는, 방법.

[0242] 36. 실시형태 1 내지 실시형태 27 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.

[0243] 37. 실시형태 1 내지 실시형태 36 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0244] 38. 실시형태 37에 있어서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

[0245] 39. 실시형태 1 내지 실시형태 38 중 어느 하나에 있어서, 위암은 진행성 또는 전이성 암인, 방법.

[0246] 40. 실시형태 1 내지 실시형태 39 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

[0247] 41. 식도암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 식도암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 이중특이성 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0248] 42. 실시형태 41에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하며, 제1 도메인은 서열 번호 1의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), 서열 번호 5의 LCDR2 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고, c-Met에 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는, 방법.

[0249] 43. 실시형태 42에 있어서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

[0250] 44. 실시형태 42 또는 실시형태 43에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 IgG1 동종형인, 방법.

[0251] 45. 실시형태 41 내지 실시형태 44 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 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.

[0252] 46. 실시형태 41 내지 실시형태 45 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 이분지 글리칸 구조를 포함하는, 방법.

[0253] 47. 실시형태 41 내지 실시형태 46 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 정맥내 또는 피하 투여되는, 방법.

[0254] 48. 실시형태 47에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg 내지 약 2000 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0255] 49. 실시형태 48에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 약 350 mg, 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 900 mg, 950 mg, 1000 mg, 1050 mg, 1100 mg, 1150 mg, 1200 mg, 1250 mg, 1300 mg, 1350 mg, 1400 mg, 1450 mg, 1500 mg, 1550 mg, 1600 mg, 1650 mg, 1700 mg, 1750 mg, 1800 mg, 1850 mg, 1900 mg, 1950 mg, 2000 mg, 또는 2100 mg, 2200 mg, 2240 mg, 2300 mg, 2400 mg, 2500 mg, 2600 mg, 2700 mg, 2800 mg, 2900 mg, 3000 mg, 3100 mg, 3200 mg, 3300 mg, 3360 mg, 또는 3400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0256] 50. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0257] 51. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0258] 52. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1600 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0259] 53. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 1750 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0260] 54. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2100 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0261] 55. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2240 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0262] 56. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 2400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0263] 57. 실시형태 49에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 3360 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

[0264] 58. 실시형태 50 내지 실시형태 55 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 4주 동안에는 매주 투여되고 그 후 2주마다 1회 투여되는, 방법.

[0265] 59. 실시형태 56 또는 실시형태 57에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 처음 3주 동안에는 매주 투여

되고 그 후 3주마다 1회 투여되는, 방법.

[0266] 60. 실시형태 58에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 정맥내 투여되는, 방법.

[0267] 61. 실시형태 59에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 피하 투여되는, 방법.

[0268] 62. 실시형태 50 내지 실시형태 59 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 피하 투여되는, 방법.

[0269] 63. 실시형태 41 내지 실시형태 57 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에게 피하 또는 피내 투여되는, 방법.

[0270] 64. 실시형태 63에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 대상체에서 치료 효과를 달성하기에 충분한 용량으로 피하 또는 피내 투여되는, 방법.

[0271] 65. 실시형태 41 내지 실시형태 64 중 어느 하나에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 3주 1회 또는 4주 1회 투여되는, 방법.

[0272] 66. 실시형태 65에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 4주 동안 주 1회 그리고 그 후에 2주 1회 투여되는, 방법.

[0273] 67. 실시형태 66에 있어서, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 최초 용량은 2일에 걸쳐서 투여되는, 방법.

[0274] 68. 실시형태 41 내지 실시형태 67 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 식도암 세포는 EGFR 및/또는 cMet를 발현하는, 방법.

[0275] 69. 실시형태 41 내지 실시형태 68 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

[0276] 70. 실시형태 69에 있어서, 이전의 치료는 화학요법, 표적 요법, 면역요법, 수술, 방사선 요법, 화학방사선 요법, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0277] 71. 실시형태 70에 있어서, 화학요법은 플루오로피리미딘계 화학요법, 백금계 화학요법, 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

[0278] 72. 실시형태 71에 있어서, 플루오로피리미딘은 5-플루오로우라실 또는 카페시타빈인, 방법.

[0279] 73. 실시형태 71에 있어서, 백금계 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴 또는 네다플라틴인, 방법.

[0280] 74. 실시형태 70에 있어서, 표적 요법은 항-HER2 요법 또는 항-VEGF/VEGFR 요법을 포함하는, 방법.

[0281] 75. 실시형태 74에 있어서, 항-HER2 요법은 트라스투주맙을 포함하는, 방법.

[0282] 76. 실시형태 74에 있어서, 항-VEGF/VEGFR 요법은 베바시주맙 또는 라무시루맙을 포함하는, 방법.

[0283] 77. 실시형태 41 내지 실시형태 68 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.

[0284] 78. 실시형태 41 내지 실시형태 77 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0285] 79. 실시형태 78에 있어서, 추가 치료제는 글루코코르티코스테로이드, 항히스타민제, 해열제, H2-길항제, 항구토제, 아편제 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

[0286] 80. 실시형태 41 내지 실시형태 79 중 어느 하나에 있어서, 식도암은 진행성 또는 전이성 암인, 방법.

[0287] 81. 실시형태 41 내지 실시형태 80 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

[0288] **실시예**

[0289] 하기 실시예는 본 명세서에 개시된 실시형태 중 일부를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 실시예는 개시된 실시형태를 예시하고자 하는 것으로서, 이를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0290] **실시예 1. 이전에 치료된 진행성 또는 전이성 위암 또는 식도암을 갖는 환자에서의 아미반타맙의 2상 공개 시험**

[0291] **연구의 근거**

[0292] 위암(GC) 및 식도암(EC)은 EGFR 및 cMet을 발현하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 단백질의 발현은 불량한 예후와 상관관계가 있다. EGFR을 표적으로 하는 다수의 작용제가 다수의 종양 유형에 대한 표준 치료법의 일부이지만, 어떠한 항-EGFR 또는 항-cMet 요법도 GC 또는 EC에서 승인되어 있지 않다. EGFR 및 cMet 수용체 둘 다의 세포외 도메인에 결속할 수 있는 이중특이성 듀오바디로서, 아미반타맙은 EGFR-발현 및/또는 cMet-발현 GC 및 EC 환자를 통제할 수 있는 잠재력이 있음을 시사하는 고유한 작용 기전을 가지고 있다. 아미반타맙은 EGFR 또는 cMet 증폭 GC 및 EC 모델이 있는 종양에 대해 시험관내 및 생체내 전임상 활성을 나타내었다(문헌 [Vijayaraghavan 2020]). 또한, NSCLC에서 아미반타맙의 임상 경험은 EGFR 단백질 과발현 및 cMet 증폭을 포함한 광범위한 EGFR 및 cMet 이상에 대한 임상적 이점을 나타내었다.

[0293] 본 연구는 적어도 2개의 이전 차수(GC/GEJ 참가자) 또는 1개의 이전 차수(EC 참가자)의 표준 요법을 투여받은 GC(GEJ 암 포함) 및 EC 환자에서 단독요법으로서 아미반타맙의 임상 활성을 평가하는 것을 목표로 한다. 2a상 코호트는 먼저 면역조직화학(IHC)에 의해 평가한 EGFR, cMet 또는 둘 다의 발현이 문서화된 참가자에서 아미반타맙의 항종양 활성을 조사하는 것을 목표로 한다. EGFR, cMet 또는 두 단백질의 임의의 발현 수준이 있는 대략 30명의 참가자를 2a상 코호트 각각에 등록한다. 그러나 위식도암에서 항-EGFR 및 항-cMet 항체를 조사한 이전 경험에 기초하여, IHC 2+ 이상을 발현하는 적어도 20명의 참가자(EGFR IHC 2+ 이상 및/또는 cMet IHC 2+ 이상을 발현하는 참가자로 정의)를 등록한다. 2a상 코호트에서의 추가 등록은 이러한 최소 등록을 달성하기 위해 허용될 수 있다. 또한, 아미반타맙 활성에서 cMet의 기여를 더 양호하게 특징규명하기 위해 임의의 수준의 cMet 단백질을 발현하는 적어도 10명의 참가자를 2a상 코호트 각각에 등록한다. 2a상 코호트에서 활성이 입증되면 EGFR 및 cMet 발현이 없는 참가자를 조사하는 2a상 확장 코호트가 등록을 위해 개방될 수 있다. 2b상 코호트는 2a상 데이터에 기초하여 선택된 환자 집단에서 아미반타맙의 임상 활성을 조사한다.

[0294] [표 1]

연구 절차/평가에 대한 활성의 일정

단계	스크리닝		치료 (28일/주기)									EOT	FU[1]
연구 기간	사전 스크리닝	전체 스크리닝	주기 1					주기 2		주기 3+		마지막 용량 후 30D	Q12W
일수	C1D1의 -28		1	2	8	15	22	1	15	1	15	--	
방문 기간 (Visit Window) (일수)			-	-	±1	±1	±1	±1	±1	±3	±3	+7	±14
연구 절차 치료 주기는 28일 기간이다. 달리 명시되지 않는 한, 임상내 투여일 동안의 평가는 연구 치료제의 투여 전에 수행된다. 주기 2의 제1 일부터: 투여 중단 또는 투여 누락으로 인해 투여가 지연되는 경우, 샘플링 일정(길환 평가 제외)은 아미반타맙 용량 투여와 관련하여 샘플링을 보장하기 위해 그에 따라 지연된다. 추적관찰 단계에서는 참가자가 사망하거나 추적관찰되지 못하거나 동의를 철회하지 않는 한 연구가 끝날 때까지 데이터를 수집한다.												
효능 평가													
CT/MRI 종양 영상화[b]		X	첫 번째 평가의 경우 6주(±1주) 그 후 첫 12개월 동안은 6주(±1주)마다, 그 후 최초 용량을 기준으로 12주(±1주)마다										
뇌 영상화		X	임상적으로 제시된 바와 같음										
생존 및 이후 항암 치료													X

약어: AE=이상사례; C=주기; ctDNA=순환 종양 DNA; CT=컴퓨터 단층촬영; cMet=티로신-단백질 키나아제 증간엽-상피 전이; D=일; ECG=심전도; ECOG=동부 종양학 협력 그룹; EGFR= 표피 성장 인자 수용체; EoT=치료 종료; FU = 추적관찰; HBV=B형 간염 바이러스; HCV=C형 간염 바이러스; HIV=인간 면역결핍 바이러스 h=시간; ICF=시험대상자 동의서; IHC=-면역조직화학; IV = 정맥내; MRI=자기 공명 영상 Q12W=12주마다; wk = 주

[0295]

[0296] **이익/위험 평가**

[0297] 연구 참가에 대한 위험

[0298] 아미반타맙 단독요법의 안전성 및 내약성은 NSCLC 환자에서의 1상 시험 61186372EDI1001에서 입증되었다. 아미반타맙은 일반적으로 용량 제한 독성(DLT)의 임의의 발생이 없고 내약성이 양호하다. 그러나 사용 가능한 임상

데이터가 NSCLC 참가자에게 제한되어 있기 때문에 연구 치료제 관련된 예상치 못한 안전 위험이 GC 또는 EC 참가자에게 발생할 수 있다. 본 연구 프로토콜은 연구 참가자의 위험을 완화하기 위해서 다음 요소를 포함한다:

[0299] • 참가자는 활성의 일정(표 1)에 설명된 예정된 평가에 따라 시험 전체에서 안전을 위해 면밀히 모니터링 된다(안전성 평가 섹션 참조).

[0300] • 주입 관련 반응(IRR), 발진, 간질성 폐질환(ILD), 간 검사 비정상 또는 손톱 주위염에 대한 특정 지침을 포함한 시험 중에 발생하는 독성을 관리하기 위한 용량 조정 지침이 제공된다(용량 지연 지침 섹션 및 용량 조정 지침 섹션 참조).

[0301] 아미반타맙은 상기에 언급된 데이터에 기초하여 일반적으로 안전하고 내약성이 양호하다.

[0302] 연구 참가에 대한 이익

[0303] EGFR을 표적으로 하는 다수의 작용제가 승인되어 있고, 이들은 다수의 종양 유형에 대한 표준 치료법의 일부이지만, 어떠한 항-EGFR 또는 항-cMet 요법도 GC 또는 EC에서 승인되어 있지 않다. 아미반타맙은 NSCLC 치료를 위한 단독요법으로서 상당한 활성을 나타내었으며, 백금계 화학요법으로의 이전의 치료 후 EGFR Exon20ins 질환이 있는 대상체에서 41%의 전체 반응률을 기준으로 미국 FDA 및 중국 약물 평가 센터에서 혁신적 요법 지정(Breakthrough Therapy Designation)을 받았다. 아미반타맙의 고유한 작용 기전과 일관되게, 다양한 EGFR 돌연변이를 갖는 대상체뿐만 아니라 MET 증폭 및 EGFR 과발현을 갖는 대상체에서 활성이 관찰되었다.

[0304] 진행성 GC(GEJ 암 포함) 또는 EC 참가자에서 아미반타맙을 단일 작용제로 사용하는 이러한 치료적 표적 접근 방식을 사용하면 이러한 참가자에게 혜택이 제공될 수 있을 것으로 예상된다.

[0305] 연구 참가에 대한 혜택/위험 평가

[0306] 본 연구 참가자의 위험을 최소화하기 위해 취한 조치를 고려할 때(연구 참가 위험 섹션 참조), 아미반타맙의 잠재적 위험은 진행성 GC 또는 EC 참가자에게 제공될 수 있는 예상된 혜택에 의해 정당화된다(연구 참여 혜택 섹션 참조).

[0307] [표 2]

목적 및 평가변수

목적	평가변수
1차	
• 위암(GC) 및 식도암(EC) 참가자에서 아미반타맙의 활성을 연구함(2a상) • 선택된 GC 및 EC 집단에서 아미반타맙의 예비 항종양 활성을 특징규명함(2b상)	• 시험자가 고형 종양 반응 기준(RECIST) 버전 1.1에 따라 결정한 객관적 반응률.
2차	
• 아미반타맙을 사용한 임상적 혜택에 대한 추가 척도를 평가함	• 질환 통제율(DCR), 반응 지속 기간(DoR), 무진행 생존율(PFS) 및 전체 생존율(OS; 2b상 단독).
• 위암 또는 식도암(EC) 참가자에서 아미반타맙의 안전성을 확인함	• 아미반타맙으로 치료받은 참가자의 국립암연구소 이상사례 표준 용어 기준(NCI-CTCAE) 버전 5.0에 의해 정의된 이상사례
• 다중 정맥내 주사 투여 후 아미반타맙의 약동학(PK) 및 면역원성을 평가함	• 최대 혈청 농도(C_{max}), 최대 혈청 농도 도달 시간(T_{max}), 곡선하 면적$(AUC)_{(t1-t2)}$, AUC_{tau}, 다음 연구 치료제 투여 직전의 혈장/혈청 농도(Ctrough), 및 축적 비율을 포함하지만 이에 제한되지 않는 혈청 PK 매개변수; 항-아미반타맙 항체의 발생률
탐색	
• 혈액 및 종양 조직에서 아미반타맙에 대한 임상 반응 및 저항성을 예측하는 바이오마커를 조사함 • 혈청 PK 마커와 약력학적(PD) 마커(예컨대, 가용성 EGFR와 cMet) 사이의 관계를 조사함 • 아미반타맙이 항종양 면역 반응 또는 미세환경에 영향을 미칠 수 있는지를 결정함	

[0308]

[0309] 가설

[0310] 아미반타맙은 EGFR, cMET 또는 두 단백질의 임의의 수준을 발현하는 GC 또는 EC 참가자에서 항종양 활성을 나타낼 것으로 예상된다.

[0311] **연구 설계**

[0312] 전체 설계

[0313] 이것은 20세 이상(또는 연구가 진행되는 관할권의 법적 동의 연령)인 이전에 치료받은 진행성 또는 절제 불가능한 GC 또는 EC가 있는 참가자에서 공개 라벨, 다기관, 다군 2상 개입 연구이다. IHC에 의해 국소 또는 중앙에서 결정된 바와 같이 EGFR, cMet 또는 둘 다를 다양한 정도로 발현하는 위/GEJ 또는 EC가 있는 일본인 참가자를 GC 코호트 또는 EC 코호트에 등록한다. 2a상 코호트에서 활성이 입증되면 EGFR 및 cMet 발현이 없는 참가자를 조사하는 2a상 확장 코호트가 등록을 위해 개방될 수 있다. 2a상 코호트 내에서 활성이 관찰되면 상응하는 2b상 GC 또는 EC 확장 코호트가 2a상 동안 IHC의 전향적 평가에 따라 선택된 GC 및 EC 참가자에서 아미반타맙의 항종양 활성을 평가하기 위해 개시될 수 있다(도 1).

[0314] 두 2a상 코호트에서 관찰된 효능이 각각의 2b상 코호트에 대한 전체 등록을 보증하는 경우, 합쳐진 2a상 및 2b상 집단에 최대 대략 282명의 참가자를 등록한다. 대략 30명의 반응 평가 가능 참가자를 2a상 GC 및 EC 군의 각각에 등록한다. 그러나 위식도암에서 항-EGFR 및 항-cMet 항체를 조사한 이전 경험에 기초하여, IHC 2+ 이상을 발현하는 적어도 20명의 참가자(EGFR IHC 2+ 이상 또는 cMet IHC 2+ 이상을 발현하는 참가자로 정의)를 등록한다. 또한, 아미반타맙 활성에서 cMet의 기여를 더 양호하게 특징규명하기 위해 임의의 수준의 cMet 단백질(IHC1+ 이상)을 발현하는 적어도 10명의 참가자를 2a상 코호트 각각에 등록한다. 이러한 기준이 초기 30명의 평가 가능 대상체에서 충족되지 않으면, 이러한 최소 등록을 달성하기 위해 2a상 코호트에서 추가 등록이 허용될 수 있다. 2a상 코호트에서 활성이 입증되면 EGFR 및 cMet의 임의의 발현이 없는 최대 11명의 참가자를 조사하는 2a상 확장 코호트가 등록을 위해 개방될 수 있다. 2b상 GC 확장 또는 EC 확장 코호트는 2a상 결과에 따른 바이오마커 선택을 사용하여 GC 및 EC 환자에서 아미반타맙의 항종양 활성을 평가한다. 활성화되면 대략 100명의 참가자를 2b상 코호트 각각에 등록한다.

[0315] 연구는 스크리닝 단계(스크리닝 단계(사전 및 전체 스크리닝) 섹션), 치료 단계(치료 단계 섹션) 및 추적관찰 단계(추적관찰 단계(2b상에만 적용 가능) 섹션)를 포함한다.

[0316] 스크리닝 단계(사전 및 전체 스크리닝)

[0317] 전체 스크리닝 기간 동안 참가자를 연구 참여를 위한 적격성에 대해 평가한다. 참가자는 C1D1의 28 일 이내에 모든 스크리닝 절차를 완료한다. 2a상 및 2b상의 모든 참가자에 대해서 치료전 생검을 수집한다. 28일 스크리닝 기간 내에 중앙 종양 IHC 결과 보고가 완료되지 않으면 스크리닝 기간을 14일 만큼 연장할 수 있다. 그러나 다른 모든 평가는 여전히 C1D1과 관련된 시간 기준을 충족하거나 반복된다.

[0318] 보관된 종양 생검 샘플의 분자적 특징규명을 용이하게 하기 위해 임의적인 사전 스크리닝 기간이 제공된다. 참가자는 이전 요법을 완료하기 전에 보관 샘플을 제출할 수 있다.

[0319] 치료 단계

[0320] 참가자에 대한 치료 단계는 C1D1에 시작하여 연구 치료제를 중단한 후 대략 30일인 치료 종료(EOT) 방문까지 28일 주기로 계속된다. 본 연구는 외래 환자 환경에서 수행된다. 그러나 C1D1에서 C1D8까지의 입원 관찰은 2a상(2a상 확장 코호트 포함)에서 긴밀한 모니터링을 허용한다. 연구 치료는 문서화된 임상적 또는 방사선적(RECIST 버전 1.1) 질환 진행 또는 참가자가 연구 치료 중단에 대한 다른 기준을 충족할 때까지 계속된다.

[0321] 질환 평가는 치료 시작(베이스라인 스크리닝 스캔)에 가능한 한 가까운 시점, 연구 치료제의 최초 용량 후 6주(±1주), 그 후 첫 번째 12개월 동안 6주(±1주)마다, 그 후 객관적인 방사선적 질환 진행 또는 동의 철회까지 12주(±1주)마다 수행된다.

[0322] 치료 단계 동안 각각의 연구 방문 시, 참가자는 신체 검사 및 이상사례(AE), 활력 징후, 병용 약물 사용 및 임상 실험실 매개변수의 평가를 포함한 안전성 평가를 거친다. 참가자는 또한 선택된 방문 시 PK 및 면역원성 매개변수 평가 및 바이오마커 평가를 위해 혈액 샘플이 채취된다. C2D15뿐만 아니라 활 일정 섹션에 따라 치료후 생검, 순환 종양 DNA(ctDNA), 및 바이오마커를 C2D15(+1주)에 2a상의 모든 참가자로부터 수집한다.

[0323] 추적관찰 단계(2b상에만 적용가능)

[0324] 연구 치료를 중단한 참가자를 후속 요법, 질환 상태(진행성 질환이 아닌 다른 이유로 치료를 중단한 참가자에게만 적용가능, 질환 진행 날짜 확인을 위함), 및 추적관찰 단계에서의 생존에 대해 추적관찰한다. 이 단계는 EOT 방문 평가가 연구 치료의 마지막 용량 또는 질환 진행(어느 것이든 먼저 일어나는 것) 후 12주(±14일)마다 수행되는 것으로 시작하여 연구 종료, 사망, 추적관찰 실패 또는 연구 참여에 대한 동의 철회(어느 것이든 먼저 일어나는 것)까지 계속된다.

[0325] 연구 설계 다이어그램이 도 1에 제공된다.

[0326] **용량에 대한 타당성**

[0327] 아미반타맙은 일반적으로 1상 연구(연구 61186372EDI1001)에서 최대 1750 mg의 용량까지 내약성이 양호하며, 용량 증가 중에 용량 제한 독성이 보고되지 않았고 폐암 참가자에서 최대 내약 용량이 확인되지 않았다. 노출, 안전성 및 효능 데이터의 전체에 근거하여, 권장 2상 용량은 체중이 80 kg 미만의 경우 1050 mg, 체중 80 kg 이상인 경우 1400 mg으로 결정되었으며, 28일 주기로 IV 주입으로 투여되었다: 주기 1에서는 주 1회(제1 일 내지 제2 일에 분할 용량으로), 그 다음 후속 주기에서는 2주마다 투여되었다. 권장 2상 용량은 폐암 참가자의 EGFR 및 cMet에 대한 투여 내내 완전한 가용성 표적 포화도를 달성하였다. 관찰된 아미반타맙의 안전성 프로파일은 EGFR 및 cMet 억제와 일치하며, 대부분의 치료 응급 이상사례(TEAE)는 심각도가 1 내지 2등급이었다. 따라서 GC 또는 EC 참가자에게 동일한 투여 레지먼을 투여하는 것이 적절한 것으로 간주된다.

[0328] **연구 집단**

[0329] 적격성 참가자에 대한 스크리닝은 연구 치료제의 투여 전 28일 이내에 수행될 것이다.

[0330] 본 연구에서 참가자를 등록하기 위한 선정 기준 및 제외 기준은 하기에 기재되어 있다.

[0331] 선정 기준

[0332] 각각의 잠재적 참가자는 본 연구에 등록되기 위해 하기 기준 모두를 충족시킨다:

[0333] 1. 참가자는 20세 이상(또는 본 연구가 실시되고 있는 관할구역에서의 법적 동의 연령)이다.

[0334] 2. 참가자 종양은 국소 또는 중앙 IHC 검정(IHC 1+ 이상)에 의해 결정되는 경우 EGFR, cMet 또는 둘 다를 발현한다. 자격 결정에 국소 IHC 검사가 사용된 경우 스크리닝 기간 동안 IHC 분석을 위한 익명 병리 보고서 사본을 제출한다. 2a상 확장 코호트: 참가자 종양은 국소 또는 중앙 IHC 평가에 의해 결정되는 경우 EGFR 및 MET 발현이 부족하다. 자격 결정에 국소 IHC 검사가 사용된 경우 스크리닝 기간 동안 IHC 분석을 위한 익명 병리 보고서 사본을 제출한다.

[0335] 3. 참가자는 조직학적 또는 세포학적으로 확인된 위(GEJ 포함) 또는 국소적으로 진행되었거나 절제 불가능하거나 전이성이며 치료적 치료에 적합하지 않은 EC를 갖는다.

[0336] 위 또는 GEJ 암만 해당: 참가자는 적어도 2개의 이전 차수의 표준 치료 전신 요법에 불응성이거나 자격이 없다. 이전 요법은 플루오로피리미딘 및 백금계 화학요법을 포함한다. HER2 발현이 알려진 참가자는 이전 요법의 일부로 HER2 표적 요법을 투여받았다. 이전의 아주번트 또는 신규 아주번트 화학요법이 24주 이내에 진행된 경우, 이 요법은 적격 기준을 충족하기 위해 1개의 이전 차수의 전신 요법으로 간주된다.

[0337] 식도암만 해당: (a) 참가자는 적어도 1개의 이전 차수의 전신 요법에 불응성이거나 내약성이 없다. 이전 요법은 플루오로피리미딘계 및 백금계 화학요법(4 단계 설정으로 시행된 화학방사선 요법 포함)을 포함한다. (b) 신규 아주번트/아주번트 요법 및 화학방사선을 포함한 화학요법과 함께 근치적 절제술을 받은 참가자(잔류 종양이 존재하는 경우 화학방사선을 받은 후 구제 수술을 받은 참가자를 포함)가 마지막 화학요법 투여 후 24주 이내에 영상화에 의해 재발이 확인된 경우 적격 기준을 충족하기 위해 1개의 이전 차수의 전신 요법을 투여받은 것으로 간주된다. AE로 인해 이전 병용 요법을 중단한 후 작용제 중 하나를 계속 사용한 경우 이는 "1개의 이전 차수"로 간주되며 "2개의 이전 차수"로 간주되지 않는다. 진행 없이 투여 형태(IV 투여, 경구 투여)를 변경하거나 용량을 감소시킨 경우는 "1개의 이전 차수"로 간주되며 "2개의 이전 차수"로 간주되지 않는다.

[0338] 4. 참가자는 RECIST 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질환을 갖는다. 측정 가능한 병변이 하나만 있는 경우, 베이스라인 종양 평가 스캔이 생검 후 7일 이상 후에 수행되는 경우 이것은 스크리닝 생검에 사용될 수 있다.

[0339] 5. 참가자는 동부 종양학 협력 그룹(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 0 또는 1(ECOG 성

능 상태)을 갖는다.

[0340] 6. 참가자는 다음과 같이 적절한 장기 및 골수 기능을 가지고 있으며, 실험실 검사일 전 7일 이내에 적혈구 수혈 또는 혈소판 수혈의 병력이 없다.

[0341] a. 헤모글로빈 ≥8 g/dL

[0342] b. 절대 호중구 수치 ≥1500/mm^3, 검사일 전 10일 이내에 과립구 집락 자극 인자(G-CSF)를 사용하지 않음

[0343] c. 혈소판 ≥75,000/mm^3

[0344] d. 알라닌 아미노트랜스퍼라아제(ALT) 및 아스파트산 아미노트랜스퍼라아제(AST)

[0345] ≤3×정상 상한(ULN). 간 전이가 있는 경우, ≤5×ULN

[0346] e. 총 빌리루빈 ≤1.5×ULN(길버트 증후군이 있는 참가자는 직접 빌리루빈이 정상 한계 내에 있는 경우 등록 가능)

[0347] f. MDRD(Modified Diet in Renal Disease) 방정식을 사용하여 계산 또는 측정된 사구체 여과율 ≥40 mL/min(eGFR에 대한 MDRD 식 참조)

[0348] 7. 참가자는 생검에 순응성인 종양 병변을 가지며, 프로토콜에 정의된 필수 생검에 동의한다.

[0349] 제외 기준

[0350] 다음 기준 중 임의의 것을 충족하는 임의의 잠재적 참가자는 연구 참여에서 제외된다:

[0351] 1. 참가자가 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 제어되지 않는 질병이 있음:

[0352] a. 당뇨병

[0353] b. 진행중 또는 활성 박테리아 감염(항미생물제 요법으로의 치료가 필요한 감염 포함[참가자는 등록 1주일 전에 항생제를 완료해야 함]), 증상이 있는 바이러스 감염 또는 기타 다른 임상적으로 중요한 감염

[0354] c. 활성 출혈 소인

[0355] d. 연구 요건 준수를 제한할 수 있는 정신 질환/사회적 상황

[0356] 2. 참가자가 연구 치료제의 최초 투여 전 2주 또는 4 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 이내에 이전 화학요법, 표적 암 요법, 면역요법, 또는 연구 항암제를 이용한 치료로 치료되었거나, 4주 이내에 방사선 요법이 수행되었다. 긴 반감기를 갖는 작용제의 경우, 마지막 용량 이후 최대 필요 시간은 28일이다. 이전 항암 치료로 인한 독성은 베이스라인 수준 또는 1등급 이하로 해소되어야 한다(탈모 또는 방사선 치료후 피부 변화[모든 등급], 2등급 ≤2 말초신경병증, 호르몬 대체 요법에 안정적인 2등급 ≤2 갑상선 기능 저하증 제외).

[0357] 3. 참가자가 치료되지 않은 뇌 전이(확실히 국소적으로 치료된 전이가 있고 임상적으로 안정적이며 무증상이며 연구 치료제의 첫 투여 전 적어도 2주 동안 코르티코스테로이드 치료를 받은 참가자가 적격임), 수술 또는 방사선으로 확실하게 치료되지 않은 뇌막 질환 또는 척수 압박의 병력이 있다. 뇌 전이가 스크리닝 영상화에서 진단된 경우 참가자는 확실한 치료 후 적격성을 위해 재스크리닝될 수 있다.

[0358] 4. 참가자는 스테로이드가 필요했던 (비감염성) ILD/폐렴의 병력이 있거나 현재 ILD/폐렴이 있거나 스크리닝 시 영상화에 의해서 의심되는 ILD/폐렴을 배제할 수 없다. 완전히 해결된 방사선 폐렴의 병력이 있는 식도암 참가자(등록 전 3개월 동안 임의의 치료 필요 없이 방사선학적으로 안정된 것으로 정의)는 등록될 수 있다.

[0359] 5. 참가자가 연구 중인 질환이 아닌 활성 악성 종양(즉, 지난 12개월 동안 진행성이거나 치료 변경이 필요한 경우)을 갖는다. 허용되는 유일한 예외는 다음과 같다:

[0360] a. 지난 24개월 이내에 치료를 받았고 완전히 완치된 것으로 간주되는 비근육 침습성 방광암.

[0361] b. 완치된 것으로 간주되는 지난 24개월 이내에 치료된 피부암(비흑색종 또는 흑색종);

[0362] c. 완치된 것으로 간주되는 지난 24개월 이내에 치료된 비침습성 자궁경부암.

[0363] d. 국소 전립선암(NOMO):

[0364] • 글리슨 점수가 6점이며, 지난 24개월 이내에 치료를 받았거나, 또는 치료를 받지 않고 감시 하에 있음,

[0365] • 글리슨 점수가 3+4이며, 전체 연구 스크리닝 전 6개월 초과의 시점에서 치료받았으며, 매우 낮은 재발 위험을 갖는 것으로 간주됨,

[0366] • 또는 안드로겐 박탈 요법을 제공받고 매우 낮은 재발 위험을 갖는 것으로 간주되는 국소 전립선암의 병력.

[0367] e. 유방암

[0368] • 적절하게 치료된 상피내 소엽암종 또는 상피내 관암종;

[0369] • 또는 항호르몬제를 제공받고 매우 낮은 재발 위험을 갖는 것으로 간주되는 국소 유방암의 병력.

[0370] f. 최소한의 재발 위험이 있어 완치된 것으로 간주되는 악성 종양.

[0371] g. 2a상 참가자만 해당: 두 번째 악성종양이 있는 참가자는 등록 후 적어도 6개월 동안 임의의 체계적인 치료가 필요하지 않다고 간주되는 경우 등록할 수 있다.

[0372] 6. 참가자가 하기를 포함하지만 이로 한정되지 않는 임상적으로 유의한 심혈관 질환의 이력을 가짐:

[0373] a. 연구 치료제의 최초 용량 전 4주 이내의 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증, 또는 연구 치료제의 최초 용량 전 6개월 이내의 하기 중 임의의 것의 진단: 심근 경색, 불안정성 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 관상/말초 동맥 우회 이식술, 또는 임의의 급성 관상동맥 증후군. 임상적으로 유의하지 않은 혈전증, 예컨대 비폐색성 카테터-관련 혈병은 배제되지 않는다.

[0374] b. 연장된 QTcF 간격 > 480 msec 또는 임상적으로 유의한 심장 부정맥 또는 전기생리학적 질환(예를 들어, 이식가능한 심율동 제세동기의 배치 또는 제어되지 않은 속도를 갖는 심방 세동). 암상적으로 안정적인 심박 박동 조절기를 사용하는 참가자는 적격이다.

[0375] c. 제어되지 않는(지속성) 고혈압: 수축기 혈압 > 180 mmHg; 이완기 혈압 > 100 mmHg.

[0376] d. 시험 등록 6개월 이내에 뉴욕 심장 협회(NYHA) 분류 III-IV로 정의된 울혈성 심부전 또는 울혈성 심부전으로 인한 입원(임의의 NYHA 분류에 해당)(뉴욕 심장 협회 기준).

[0377] e. 심막염/임상적으로 유의한 심장막 삼출액.

[0378] f. 심근염

[0379] 7. 참가자가 아미반타맙의 부형제에 대해 알려진 알레르기, 과민증, 또는 불내약성을 갖는다.

[0380] 8. 참가자는 제외 기준 2번에 설명된 항암 요법을 제외하고 등록 전 6주 이내에 연구 치료제(조사 백신 포함)를 투여받았다.

[0381] 9. 참가자는 다음 중 하나를 받았거나 받을 것으로 예상된다.

[0382] a. C1D1 전 4주 이내 또는 완전히 회복되지 않은 상태에서, 체강 내로 도입되는 침습적 수술 절차. 필요한 경우 베이스라인 종양 조직 샘플에 대한 흉강천자술 및 경피적 생검은 시험자의 임상적 판단에 따라 참가자가 연구 치료제의 최초 용량 전에 절차에서 적절히 회복되는 한 C1D1 전 4주 이내에 수행할 수 있다.

[0383] b. C1D1 시작 전 3주 이내에 심각한 외상성 손상(제1 일 전에 모든 상처가 완전히 치유되지 않는 한)

[0384] c. 조사 약물을 투여하는 동안 또는 연구 치료제의 마지막 투여 후 6개월 이내에 예상되는 대수술

[0385] 10. 참가자가 스크리닝 시에 하기를 갖는다:

[0386] a. 양성 B형 간염(B형 간염 바이러스[HBV]) 표면 항원(HBsAg). 양성 B형 간염 핵심 항체로 입증된 이전 HBV 병력이 있는 참가자는 스크리닝 시 1) 음성 HBsAg와 2) 지역 검사에서 정량 하한선 미만의 HBV DNA(바이러스 부하)를 가진 경우 적격하다. 최근 백신 접종으로 인해 양성 HBsAg를 가진 참가자는 지역 검사에서 HBV DNA(바이러스 부하)가 정량 하한선 미만인 경우 적격하다.

[0387] b. 양성 C형 간염 항체(항-HCV[C형 간염 바이러스]). 항바이러스 치료를 완료하고 이후 지역 검사에서 정량

하한선 미만의 HCV RNA를 문서화한 이전 HCV 병력이 있는 참가자는 적격하다.

[0388] c. 기타 임상적으로 활성인 감염성 또는 비-감염성 간 질환

[0389] 11. 참가자는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV)에 양성이며 다음 중 하나 이상을 갖는 것으로 알려져 있다:

[0390] a. 고도로 활성인 항레트로바이러스 요법(ART)을 제공받지 않음

[0391] b. 스크리닝 시작 후 6개월 이내에 ART에 변화가 있었음

[0392] c. 연구 치료제에 방해가 될 수 있는 ART를 제공받음

[0393] d. 스크리닝 시 CD4 수치 <350

[0394] e. 스크리닝 시작 후 6개월 이내에 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 정의하는 기회감염. ART의 개시와 ART의 4주 초과의 실시에 동의하지 않음, 또한 4주 기간 종료시의 HIV 바이러스 부하가 400개 카피/mL 미만임(ART가 내약성이고 HIV가 통제되는지 확인하기 위함).

[0395] 12. 참가자가 이전 EGFR 또는 cMet-지향 요법을 받은 적이 있음.

[0396] 활성

[0397] 참가자는 태양 보호 조치(예컨대, 모자, 선글라스, 보호복, 선스크린)를 사용하고, 자연 태양광에 장시간 노출되는 것을 제한하고, 베이스라인부터 연구 치료제의 마지막 용량까지 인공 태양광(태닝 베드 또는 광선요법)을 피하는 데 동의한다. 피부 보호 지수가 15 이상인 광범위 선스크린(이산화티타늄 또는 산화아연 함유)을 사용한다.

[0398] **투여된 연구 치료제**

[0399] 아미반타맙은 본 연구에서 7 mL 바이알에 50 mg/mL 농도의 350 mg/바이알을 함유한 유리 바이알로 공급된다. IV 주입은 250 mL 희석제로 현장에서 준비한다.

[0400] 아미반타맙의 초기 투여량은 스크리닝 시 참가자의 체중을 기준으로 한다: 1,050 mg(체중이 80 kg 미만인 경우) 또는 1,400 mg(체중이 80 kg 이상인 경우). 아미반타맙은 다음과 같이 28일 주기로 IV 주입으로 투여된다:

[0401] **주기 1:** 주 1회(최초 용량은 제1 일[350 mg]과 제2 일[체중이 80 kg 미만인 경우 700 mg 또는 체중이 80 kg 이상인 경우 1,050 mg]로 분할함).

[0402] **주기 2+:** 각각의 주기의 제1 일 및 제15 일.

[0403] 아미반타맙은 체중에 기초하여 더 높은 용량으로(체중이 80 kg 미만인 경우 1750 mg, 체중이 80 kg 이상인 경우 2100 mg), 다음과 같이 28일 주기로 IV 주입으로서 투여될 수 있다:

[0404] **주기 1:** 주 1회(최초 용량은 제1 일[350 mg]과 제2 일[체중이 80 kg 미만인 경우 1400 mg 또는 체중이 80 kg 이상인 경우 1,750 mg]로 분할함).

[0405] **주기 2+:** 각각의 주기의 제1 일 및 제15 일.

[0406] 아미반타맙은 증량 주입 속도 레지먼을 사용하여 정맥내 투여된다. 제품은 모든 주기 1 용량에 대해 말초 정맥을 통해 주입된다; C2D1 용량부터 시작하여 후속 용량에는 중심 라인을 통한 주입이 허용된다.

[0407] 아미반타맙은 임상 프로토콜에 따라 투여된다. 추가 지침은 아래에 제공된다:

[0408] • 각 주기의 제1 일에 연구 치료제를 투여하기 전에 혈액학 및 화학 실험실 평가 결과를 검토한다.

[0409] • 아미반타맙은 주입 전에 희석된다.

[0410] • 아미반타맙은 다른 약물과 혼합하거나 희석하지 않는다.

[0411] • 아미반타맙은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여하지 않는다.

[0412] 본 연구 동안 용량 및 투여 일정을 조정할 수 있다.

[0413] **조제/취급/저장/수불관리(accountability)**

[0414] 조제/취급/보관

[0415] 모든 연구 치료제는 라벨의 요구 사항에 따라 제어된 온도에서 보관된다. 아미반타맙은 사용 전에 광으로부터 보호된다.

[0416] **편향을 최소화하기 위한 조치: 무작위배정 및 맹검**

[0417] 처리 배정

[0418] 무작위 배정 절차: 본 연구에서는 무작위 배정을 사용하지 않는다. 참가자는 본 연구에 적합한 순서대로 치료에 배정된다.

[0419] 맹검

[0420] 이는 공개-라벨 연구이기 때문에, 맹검 절차가 적용되지 않는다.

[0421] **용량 지연 지침**

[0422] 치료 지연이 제시된 경우, 아미반타맙 치료는 독성이 요법을 계속할 수 있는 수준으로 회복될 때까지 지연될 수 있다. 치료가 지연된 참가자는 적절한 지지 치료가 투여되도록 보장되고 독성의 개선에 대해 평가하기 위해 적어도 매주 평가된다. 임상적으로 중요한 대부분의 독성에 대해서, 아래에 설명된 지침(용량 조정 지침 섹션)에 따라 용량을 보류하고 용량을 조정할 수 있다.

[0423] 다음 섹션에서는 아미반타맙으로 보고된 독성의 예방, 모니터링 및 관리에 대한 추가 지침을 제공한다.

[0424] 주입-관련 반응

[0425] 주입 관련 반응은 아미반타맙 치료 중에 흔히 관찰되었으며, 주로 C1D1에서 첫 노출 시, 그리고 전형적으로 주입 후 처음 90분 이내에 나타났다. 대부분의 IRR은 1등급 또는 2등급이다. 본원에 기재된 지침은 초기 투여 중 아미반타맙의 안전한 투여와 관련이 있다.

[0426] 아미반타맙 주입 중에 참가자는 규칙적 간격으로 임상적으로 모니터링된다(주입 시작 전의 평가를 포함함). 모니터링에는 심박수, 혈압, 체온, 호흡수, 및 산소 포화도 측정이 포함된다.

[0427] 아미반타맙 주입전 및 주입후 약물

[0428] *아미반타맙 주입전 약물*

[0429] IRR에 대한 필수 및 선택적 아미반타맙 주입전 약물을 표 3에 요약한다.

[0430] [표 3]

아미반타맙 주입전 약물

약물	용량	투여 경로	주입 전의 권장 투여기간	주기/일
필수 주입전 약물[a,b]				
글루코코르티코이드	덱사메타손(10 mg) 또는 메틸프레드니솔론(40 mg)	IV	45 내지 60분	C1D1 C1D2
항히스타민제	디펜히드라민(25 내지 50 mg) 또는 등가물	IV	15 내지 30분	모두
		경구	30 내지 60분	
해열제	파라세타몰 (아세트아미노펜 650 내지 1,000 mg) 또는 등가물	IV	15 내지 30분	모두
		경구	30 내지 60분	
선택적 주입전 약물[a]				
글루코코르티코이드[c]	덱사메타손(10 mg) 메틸프레드니솔론(40 mg)	IV	45 내지 60분	C1D8 및 그 이후
		경구	60 내지 90분	
H_2-길항제	라니티딘(50 mg) 또는 등가물	IV	15 내지 30분	임의의 것
항구토제	온단세트론(16 mg) 또는 등가의 온단세트론(8 mg) 또는 등가물	IV 경구	15 내지 30분 15 내지 30분	임의의 것

C=주기; D=X일; IV=정맥내.

a. 이 표에 나타낸 약물은 현지에서 입수 가능 하지 않은 경우, 유사한 약물 및 용량으로 대체하여 현지 지침에 따라 투여할 수 있다.

b. 필요한 약물이 금기인 참가자는, 연구 의사와 함께 대체 약물을 검토할 수 있다. 대체 약물이 상기 의도에 적합하지 않은 경우, 참가자는 해당 약물을 복용할 필요가 없다.

c. C1D8부터 시작하여, C1D1 또는 C1D2에서 주입 관련 반응을 경험한 참가자에 대해 임상적으로 제시된 경우, 선택적인 투여전 스테로이드를 투여할 수 있다.

[0431]

[0432] *아미반타맙 주입후 약물*

[0433] 표 4에 기재된 바와 같이 임상적으로 제시된 경우, 선택적 아미반타맙 주입후 약물이 처방되고, 주입 후 최대 48시간 동안 지속될 수 있다.

[0434] [표 4]

아미반타맙 주입후 약물

약물	용량	투여 경로	투여 지침	주기/일
선택적 주입후 약물[a]				
글루코코르티코이드	덱사메타손(10 mg) 또는 대등한 코르티코스테로이드	IV 또는 경구	임상적으로 제시된 바와 같음	임의의 것
항히스타민제	디펜히드라민(25 내지 50 mg) 또는 등가물	IV 또는 경구	임상적으로 제시된 바와 같음	임의의 것
해열제	파라세타몰(아세트아미노펜)(650 내지 1,000 mg)	IV 또는 경구	임상적으로 제시된 바와 같음	임의의 것
아편제	메페리딘(25 내지 100 mg)	IV 또는 경구	임상적으로 제시된 바와 같음	임의의 것
항구토제	온단세트론(8 내지 16 mg) 또는 등가물 장기 또는 단기 작용제	IV	임상적으로 제시된 바와 같음	임의의 것
	온단세트론(8 mg) 또는 등가물 장기 또는 단기 작용제	경구		

IV=정맥내.

a. 선택적 약물은 임상적으로 제시된 바와 같이 예방적으로 사용될 수 있다. 이 표에 나타낸 약물은 현지에서 입수 가능하지 않은 경우, 유사한 약물 및 용량으로 대체하여 현지 지침에 따라 투여할 수 있다.

[0435]

[0436] 금지 또는 제한된 약물 및 요법

[0437] 다음 병용 약물 및 요법은 본 연구 동안 사용되지 않는다.

[0438] • 임의의 화학요법, 전신 항암 요법 또는 실험 요법(연구 치료제 제외). 제외 5에 명시된 바와 같이 호르몬 치료는 허용된다.

[0439] • 방사선학적 진행 전에 종양 반응을 평가하는 종양 병변에 대한 방사선 요법

[0440] • 생백신 또는 생약독화 백신 사용은 금지된다

[0441] • EGFR 억제제와 관련된 저마그네슘혈증의 가능성으로 인해 혈청 마그네슘을 감소시킬 수 있는 병용 약물은 가능하면 회피된다.

[0442] **연구 평가 및 절차**

[0443] 개요

[0444] 활성 섹션의 일정은 본 연구에 적용 가능한 측정의 빈도 및 시기를 요약한다.

[0445] 연구를 위해 수집된 총 혈액 부피는 대략 25 mL(스크리닝), 105 mL(주기 1), 75 mL(주기 2), 및 30 mL(주기 3 및 EOT 이후의 각각의 주기)이다.

[0446] 안전성 이유 또는 샘플에 관련된 기술적 문제로 반복되거나 예정되지 않은 샘플을 채취할 수 있다.

[0447] 효능 및 면역원성 평가

[0448] *질환 평가*

[0449] 질환 평가는 어떠한 용량 조정과도 관계없이 활성의 일정(표 1)에 기재된 바와 같이 수행한다. 임상적으로 제시된 경우 더 빈번한 방사선 평가가 허용된다.

[0450] 임상적으로 제시된 경우 흉부(쇄골 상부 부위를 포함), 복부, 골반 및 임의의 다른 질환 위치(들)의 컴퓨터 단층촬영 스캔을 IV 조영제를 사용하여 수행한다. IV 조영제를 사용하여 CT 검사를 받을 수 없는 참가자(예컨대, 알레르기 또는 신부전으로 인해)는 베이스라인에서 그리고 연구 중에 흉부의 비조영제 CT 및 IV 조영제를 사용하여 복부 및 골반의 MRI를 수행할 수 있다. 베이스라인에서, 그리고 연구 과정 전체에 걸쳐, 각각의 확인되고 보고된 병변을 특징규명하여 질환 상태를 문서화하기 위해 질환 평가에 동일한 방법론을 사용한다. CT 또는

MRI 이외의 기술은 국소 표준 치료 및 이러한 대체 기술 사용에 대한 RECIST 버전 1.1 지침에 따라 사용할 수 있다.

[0451] 베이스라인 질환 평가는 치료 시작에 가능한 한 가까운 시기에 수행되지만, 최초 용량 전 28일을 넘지 않아야 한다. 후속 평가는 연구 치료제 투여를 시작한 후 6주(±1주)에 수행한 다음, 처음 12개월 동안 6주(±1주)마다 수행한 후 객관적인 방사선학적 질환 진행까지 12주(±1주)마다 수행한다. 각각의 질환 평가 시기는 용량 조정과 관계없이 연구 치료제 투여의 최초 용량을 기준으로 하며, 질환이 진행될 때까지 계속된다. 새로운 질환이 의심되는 다른 부위도 영상화한다.

[0452] 참가자가 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)을 달성한 경우, 반응은 사전정의된 6주 대신에 PR 또는 CR에 진입하고 나서 4주(단, 가능한 한 가까운 시기) 후에 확인된다.

[0453] 진행이 발생했는지 여부가 불분명한 경우, 특히 비표적 병변에 대한 반응 또는 새로운 병변의 출현과 관련하여, 치료는 다음 예정된 평가(또는 임상적으로 제시된 경우 더 빨리)까지 계속되고 참가자의 상태를 재평가한다. 반복된 스캔이 진행을 확인하면 초기 스캔 날짜를 진행 날짜로 선언한다. 비표적 병변에 기초하여 "명확한 진행"을 달성하기 위해서는, 비표적 병변에서 전반적으로 상당한 악화가 존재해야 하며, 표적 병변에서 안정적인 질환 또는 PR이 있는 경우에도 전체 종양 부담이 요법을 중단할 만큼 충분히 증가해야 한다. 1개 이상의 비표적 병변 크기가 약간 "증가"하는 것은 일반적으로 명확한 진행에 대한 자격을 갖추기에 충분하지 않다. 증상적 악화(건강 상태의 전반적인 악화에 기초함)가 질환 진행을 결정하는 기준으로 기록되는 경우, 결정하는 데 사용된 임상적 소견이 명시된다. 방사선학적 진행은 증상적 악화에 대한 치료를 중단한 후에도 기록되지만, 가능한 경우 후속 요법을 시작하기 전에 기록된다. 독성 또는 객관적 진행성 질환이 아닌 이유로 인해서 연구 치료제가 중단된 참가자의 경우, 방사선학적 진행성 질환이 기록될 때까지 일정에 따라 종양 평가를 계속한다.

[0454] 참가자는, 임의의 치료되지 않은 뇌 전이를 확인하기 위해, 스크리닝 시 뇌 MRI 스캔(MRI가 금기인 경우 조영제를 사용한 CT 스캔이 또한 뇌 병변의 존재를 결정하는 데 사용될 수 있음)을 받는다(제외 기준 #3). 뇌 스캔은 이전 뇌 전이 병력과 관계없이 모든 후속 질환 평가에 필요한 것은 아니며, 임상적으로 제시된 경우 지역 지침 및 관행에 따라 수행한다.

[0455] 참가자가 임상적 이익을 얻고 문서화된 질환 진행을 넘어서는 치료가 승인된 경우 질환 평가는 예정대로 계속되고 각각의 질환 평가 후 임상적 이익을 검토한다.

[0456] **안전성 평가**

[0457] 연구 종료/조기 중단 시에 지속되는 임의의 임상적으로 유의미한 비정상은 해결될 때까지 또는 임상적으로 안정적인 상태에 도달할 때까지 추적된다.

[0458] 본 연구는 활성 섹션의 일정에 제공된 시점에 따라 안전성 및 내약성의 하기 평가를 포함한다.

[0459] *신체 검사*

[0460] 스크리닝 신체 검사는 최소한, 참가자의 신장, 체중, 및 일반적인 외관, 및 피부, 귀, 코, 목구멍, 폐, 심장, 복부, 사지, 근골격계, 림프계, 및 신경계의 검사를 포함한다. 각각의 주기의 제1 일에, 제시된 바와 같이 관련 장기 및 기타 신체 시스템에 대한 지시된 신체 검사를 수행하고 보정된 저울을 사용하여 참가자의 체중을 수득한다.

[0461] *활력 징후*

[0462] 활력 징후 측정은 활성의 일정(표 1)에 제시된 바와 같이 다음 평가를 포함한다.

[0463] • 체온

[0464] • 심박수

[0465] • 호흡수

[0466] • 산소 포화도

[0467] • 혈압

[0468] 혈압 및 심박수 측정은 완전 자동화된 장치를 사용하여 앉은 자세에서 평가한다. 자동화 장치가 이용 가능하지

않은 경우에만 수동 기법을 사용한다.

[0469] 혈압 및 심박수 측정 전에는 산만함(예컨대, 텔레비전, 휴대폰) 없이 조용한 상태로 적어도 5분 동안 휴식한다.

[0470] *심전도*

[0471] 현지에서 수행한 3회 심전도(ECG)를 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 시 수집한다. ECG의 수집 동안, 참가자는 산만함(예컨대, 텔레비전, 휴대폰) 없이 조용한 상태로 있는다. 참가자는 ECG 수집 전 적어도 5분 동안 누운 자세로 쉬고, 말을 하거나 팔 또는 다리를 움직이지 않도록 한다. 혈액 샘플링 또는 활력 징후 측정이 ECG 기록과 동일한 시점에 대해 예정되는 경우, 절차는 하기 순서로 수행된다: ECG(들), 활력 징후, 혈액 채취.

[0472] 3개의 개별 ECG 추적은 가능한 한 가깝게 연속적으로 얻지만 대략 2분 간격이다. ECG 형태를 포함하는 ECG를 즉각적인 관리를 위해 검토한다.

[0473] QTcF는 Fridericia의 식을 사용하여 계산한다: QTcF = QT/(RR)^0.33.

[0474] *ECOG 수행 상태*

[0475] 동부 종양학 협력 그룹 수행 상태 점수를 적격성을 결정하기 위해 스크리닝 단계 동안 평가한다.

[0476] *임상 안전성 실험실 평가*

[0477] 임상 실험실 평가를 현지에서 수행한다. 임상 실험실 시험을 표 5에 제시된 바와 같이 수행한다.

[0478] [표 5]

임상 실험실 평가

실험실 평가	매개변수	
혈액학적 검사	헤모글로빈 혈소판 수치	절대 호중구 수치 감별을 통한 백혈구(WBC) 절대 수치
임상 화학	알칼리 포스파타아제 크레아티닌 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제 알라닌 아미노트랜스퍼라아제 감마- 글루타밀 트랜스퍼라아제 빌리루빈(전체, 직접, 간접) 젖산 탈수소효소 알부민	총 단백질 혈중 요소 질소 마그네슘 인 나트륨 칼륨 칼슘
응고 (스크리닝 시에만)	프로트롬빈 시간(초 단위) 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간	국제 표준화 비율
소변검사 (스크리닝	딥스틱 요 비중 pH 글루코오스 단백질 혈액 케톤 빌리루빈 유로빌리노겐 니트라이트 백혈구 에스테라제	침전물 (딥스틱 결과가 비정상인 경우) 적혈구 세포 WBC 상피 세포 결정 캐스트(Cast) 세균
혈청학	항-인간 면역결핍 바이러스(항-HIV) 항체 B형 간염 표면 항원(HBsAg), B형 간염 표면 항체(HBsAb), 및 B형 간염 핵심 항체(HBcAb) (B형 간염 바이러스(HBV) 병력이 있는 참가자도 HBV DNA 정량화 검사를 받아야 한다.) 항-C형 간염 바이러스(항-HCV) 항체 HCV 병력이 있는 참가자는 HCV-RNA 정량화 검사를 받아야 한다.	

[0479]

[0480] 참가자의 전반적인 임상 상태 또는 더 빈번한 모니터링을 필요로 하는 비정상에 의해서 제시된 바와 같이 더 빈번한 임상 실험실 시험을 수행할 수 있다.

[0481] 약동학

[0482] 혈액 샘플을 사용하여 아미반타맙의 PK를 평가한다. PK를 위해 수집된 혈청을 연구 기간 중에 또는 그 후에 발

생하는 문제를 다루는 안전성 또는 효능 양상을 평가하기 위해 추가로 사용할 수 있다.

[0483] *평가*

[0484] 혈액 샘플을 PK 분석을 위해 혈청 아미반타맙을 측정하기 위해 수집한다. 아미반타맙의 PK 프로파일은 2a상에서 각각의 암 유형의 적어도 10명의 참가자로부터 수집된 첫 번째 및 다섯 번째 용량 투여를 둘러싼 시점에 얻은 혈청 농도 데이터에 기초한다. 또한, 2a상 및 2b상 참가자로부터의 모든 다른 용량 투여 후, 주입 시작 전 및 주입 종료 후에 모든 참가자로부터 희소 PK에 대한 혈액 샘플을 얻는다.

[0485] *분석 절차*

[0486] 약동학: 혈청 샘플을 분석하여 검증된 특이적이고 민감한 효소 결합 면역 흡착 검사(ELISA) 방법을 사용하여 아미반타맙의 농도를 결정한다.

[0487] 또한, 혈청 PK 샘플을 다른 공동 투여 치료제에 대한 향후 분석을 위해 보관할 수 있다.

[0488] *약동학 매개변수 및 평가*

[0489] 1차 PK 평가변수는 최대 혈청 농도(C_{max}), T_{max}, AUC($_{t1-t2}$)(예컨대, AUC_{Day1-8}), AUC_{tau}, 다음 연구 치료제 투여 직전의 혈장/혈청 농도(C_{trough}), $t_{1/2}$, CL, 항정 상태 분포 부피(V_{SS}) 및 축적 비율을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 집단 PK 모델링을 수행하여 아미바나타맙의 PK에 대한 내재적 인자 및 외재적 인자의 잠재적 효과를 평가할 수 있다.

[0490] 바이오마커

[0491] 수집된 종양 조직 샘플을 사용하여 중앙에서 수행된 IHC 검정에 의해 EGFR 및 cMET 단백질 발현의 종양 표면 수준을 평가하여 환자 적격성을 결정하지만, 이전에 수행된 현장 IHC 결과의 문서를 연구 수행 적격성을 입증하는 목적으로 제출할 수 있다. 그러나 모든 통계 및 바이오마커 분석은 중앙에서 수행된 IHC 결과의 결과를 활용하여 EGFR 또는 cMet의 가장 높은 염색을 기준으로 환자를 0, 1+, 2+ 또는 3+로 분류한다. 스크리닝 시 수집된 종양 조직을 또한 종양 차세대 시퀀싱을 통해 분석하여 분자적 변형을 평가하고 치료에 대한 반응을 추적할 수 있다. 치료후 및 진행후에 수집된 종양 샘플을 또한 IHC 및 차세대 시퀀싱을 통해 평가하여 아미반타맙에 대한 반응을 추적할 수 있다. 조직을 또한 사용하여 GC/EC와 관련된 바이오마커를 결정하고/하거나 분석하여 ctDNA 결과를 확인할 수 있다.

[0492] 모든 참가자로부터의 혈액 샘플의 스크리닝은 ctDNA 분석을 거쳐 EGFR, cMet 및 기타 주요 종양 유전자의 치료전 돌연변이 상태를 평가하여 종양을 특징규명한다. 연구 동안 추가 혈액 샘플을 수집하고 ctDNA를 평가하여 시간이 경과에 따라 관찰된 유전자 변형 수준 또는 유형의 변화를 평가하고 아미반타맙에 대한 내성의 잠재적 마커의 출현을 모니터링할 수 있다.

[0493] 혈액 샘플을 또한 시간 지점에서 수집하여 질환 생물학과 관련된 순환 인자(예컨대, 간세포 성장 인자)에 대해 분석할 수 있다.

[0494] 혈액 샘플을 또한 선택된 시간 지점에서 각각의 암 유형의 적어도 10명의 참가자로부터 수집하여 아미반타맙에 노출되기 전과 후에 채취한 샘플에서 PD 마커(예컨대, 가용성 EGFR 및 cMet)를 분석하여 투여 전체에서 완전한 가용성 표적 포화가 달성되었는지를 탐색한다.

[0495] 생검 조직 샘플 제공을 위해 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE) 조직 샘플이 필요하고 암과 관련된 바이오마커(DNA, RNA 및/또는 단백질)에 대해 평가한다.

[0496] 면역원성 평가

[0497] 혈청 샘플을 아미반타맙(아미반타맙에 대한 항약물 항체)의 면역원성 평가를 위해 수집한다. 아미반타맙에 대한 항체의 검출 및 특징규명을 검증된 면역 검정법을 사용하여 수행한다.

[0498] 혈청 샘플을 아미반타맙에 결합하는 항체에 대해 스크리닝하고 혈청 역가를 양성 샘플에서 결정한다. 항체를 연구 치료제의 활성을 중화하는 능력에 대해 추가로 특징규명 및/또는 평가할 수 있다. 면역 반응 분석을 위해 수집된 모든 샘플을 또한 면역원성 데이터의 적절한 해석을 보장하기 위해 아미반타맙 혈청 농도에 대해서 평가한다. 생성되는 임의의 면역 반응을 추가로 특성화하기 위해 다른 면역원성 분석이 수행될 수 있다.

[0499] **통계적 고려 사항**

[0500] 효능 및 안전성 데이터를 분석하는 데 사용되는 통계적 방법에 대한 전반적인 설명이 하기에 개략적으로 기술되어 있다.

[0501] 통계적 가설

[0502] 2a상에서는 가설을 검정할 계획이 없다.

[0503] 2b상에서의 통계적 가설은 아미반타맙 단독요법이 EGFR, cMET 또는 둘 다의 발현을 기준으로 선택된 GC 또는 EC 환자에서 15% 이상(즉, H_0 ≤15% 대 H_a >15%)의 객관적 반응률(ORR)을 생성한다는 것이다. 이러한 임계값은 GC에 대한 승인된 3L 레지먼(11.2% 내지 13.6%) 및 EC에 대한 승인된 2L 레지먼의 보고된 효능(대략 15%)에 대한 과거 연구를 기반으로 한다.

[0504] 샘플 크기 결정

[0505] 2a상에서, 중앙 IHC에 의해 결정된 바와 같이 EGFR, cMet 또는 둘 다를 발현하는 종양을 갖는 대략 30명의 반응 평가 가능 참가자를 GC 및 EC 코호트에 등록한다. 20명의 참가자를 IHC 2+/3+에 등록하며, 이는 하위 집단에 대한 ORR이 30%라고 가정할 때 (ORR >22.5%) ≥40%의 사후 확률을 관찰하는 대략 90%의 확률을 제공한다(ORR ≥ 20%와 유사함). IHC 1+인 10명의 참가자를 등록함으로써 사후 확률(ORR >22.5%) ≥40%를 관찰할 확률은 80%이다. 각각의 2a상 확장 코호트에 최대 11명의 참가자를 등록할 수 있다. 각각의 2a상 확장 코호트에서 무의미성에 대한 첫 6명의 참가자 중 반응이 없거나 6주 이상의 안정적인 질환이 관찰되지 않으면 등록이 철회된다. 각각의 2a상 확장 코호트에서 2개 이상의 반응이 관찰되는 경우 추가 참가자를 등록하여 추가 특징규명을 수행할 수 있다.

[0506] 2b상 코호트에서 대략 100명의 참가자를 GC 및 EC 확장 코호트에 각각 등록한다. 적격 참가자는 2a상 부분의 결과에 따라 결정된다. 아미반타맙에 대한 전체 ORR을 30%로 가정하면 2b상 부분의 100명의 참가자는 알파=0.05에서 양측 z 검정을 사용하여 귀무 가설을 기각할 대략 90%의 검정력, 15%의 ORR을 제공한다.

[0507] 분석 세트를 위한 집단

[0508] 분석의 목적을 위해, 하기 집단이 정의된다:

[0509] (1) 모든 치료 집단: 연구 치료제를 적어도 1회 용량 복용한 모든 참가자;

[0510] (2) 반응 평가 가능 집단: 다음 기준을 충족하는 모든 참가자:

[0511] • 연구 치료제를 적어도 1회 투여받음;

[0512] • 베이스라인 후의 효능 질환 평가를 적어도 2회 받았거나, 임의의 이유로 인한 치료 중단했거나, 제2 베이스라인 후의 질환 평가 이전에 질환이 진행/사망한 경우;

[0513] (3) 안전성 집단: 연구 치료제를 적어도 1회 용량 복용한 모든 참가자;

[0514] (4) 약동학 집단: 연구 치료제를 적어도 1회 용량 복용하고, 베이스라인 후의 평가 가능 측정을 적어도 1회 받은 모든 참가자;

[0515] (5) 면역원성 집단: 연구 치료제를 적어도 1회 용량 복용하고, 베이스라인 후의 평가 가능 측정을 적어도 1회 받은 모든 참가자.

[0516] *일반 고려사항*

[0517] 모든 연속 변수는 참가자 수(n), 평균, 표준 편차(SD), 중앙값, 최소값 및 최대값을 사용하여 요약한다. 이산 변수는 숫자 및 백분율로 요약한다. Kaplan-Meier 곱 한계법은, 생존 시간 중앙값을 포함한 사건발생까지의 시간 변수를 추정하는 데 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 상 및 군은 별도로 분석한다.

[0518] ORR 및 질환 통제율(DCR) 분석을 반응 평가 가능 집단에서 수행한다. 다른 효능 분석을 모든 치료 집단에서 수행한다. 중앙 IHC 데이터를 통계 분석 목적을 위해서 사용한다.

[0519] 2a상 부분 말미에 결과를 검토하고 2b상 부분에 포함될 하위 집단을 결정한다.

[0520] *1차 평가변수*

[0521] 객관적 반응률. 1차 추정치:

[0522] • 집단: EGFR 및/또는 MET를 발현하는 GC 또는 EC가 있는 참가자

[0523] • 변수: 전체 반응; CR 또는 PR

[0524] • 연구 약물: 아미반타맙 단독요법

[0525] • 병발 사건: 후속 항암 요법. 치료 중 정책: 이 병발 사건 이후의 반응은 포함되지 않는다.

[0526] • 요약: ORR

[0527] 1차 효능 척도는 ORR이다. 객관적 반응률은 RECIST 버전 1.1을 사용하여 시험자 평가에 의해 결정된 CR 또는 PR을 달성한 참가자의 비율로 정의된다. 시험자 평가 ORR의 확인은 2b상에서 IRC를 통해 수행할 수 있다.

[0528] 2a상 부분의 경우 공식적인 가설 검정이 없다. ORR은 설명적으로 반응 평가 가능 모집단에 대해 계산된다.

[0529] 2b상 부분의 경우, 정규 근사를 사용한 z 검정을 사용하여 ORR을 15%와 비교한다. 중간 분석에서 하위집단 선택에 의해 유발된 다중성(중간 분석 섹션 참조)은 폐쇄형 검정 절차 및 가중 통계에 의해 제어된다. ORR 및 95% 신뢰 구간(CI)을 또한 계산한다.

[0530] *2차 평가변수*

[0531] 질환 통제율: 질환 통제율은 RECIST Version 1.1에서 정의된 바와 같이 적어도 6주 동안 완전 또는 부분 반응 또는 안정적인 질환을 달성하는 참가자의 백분율로 정의된다. DCR 및 Clopper-Pearson 방법을 사용한 95% CI를 또한 계산한다.

[0532] 반응 지속 기간: 반응 지속 기간(DoR)은 첫 번째 문서화된 반응(CR 또는 PR)일부터 문서화된 진행 또는 사망일까지(먼저 도래하는 날짜) 시간으로 정의된다. 반응 종료는 PFS 종료점에 사용된 임의의 원인으로 인한 진행 또는 사망일과 일치한다. 참가자가 반응 후 진행되지 않으면 참가자의 반응 지속 기간은 PFS 검열 시간을 사용한다. Kaplan-Meier 플롯 및 95% 신뢰 구간이 있는 DoR 중앙값(Kaplan-Meier 추정치로부터 계산)이 제시된다. 시험자가 평가한 DoR의 확인은 2b상에서 IRC를 통해 수행할 수 있다.

[0533] 무진행 생존율: 무진행 생존율은 최초 용량으로부터 객관적인 질환 진행 또는 사망(진행이 없는 경우 임의의 원인으로 인한 것)일(먼저 도래하는 날짜)까지의 시간으로 정의되며, RECIST 버전 1.1을 사용한 시험자 평가에 기초한다. 분석 시점에 진행되지 않았거나 사망하지 않은 참가자는 마지막으로 평가 가능 RECIST 버전 1.1 평가에서 가장 늦은 평가 날짜에 검열한다. PFS는 DoR 분석과 동일한 방법론을 사용하여 분석한다.

[0534] 전체 생존율: 전체 생존율은 최초 용량의 일자로부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의한다. 분석 시점에 사망한 것으로 알려지지 않은 임의의 참가자는 참가자가 살아 있는 것으로 알려진 마지막 기록 날짜를 기준으로 검열한다. OS는 DoR 분석과 동일한 방법론을 사용하여 분석한다.

[0535] *다른 분석*

[0536] 약동학적 분석

[0537] PK 분석은 PK 집단을 사용한다. 혈청 아미반타맙 농도는 각각의 암 유형 및 전체 집단에 대해 적절한 경우 평균, SD, 중앙값 및 시간 경과에 따른 범위의 표로 요약된다. PK 매개변수는 개인에 대해 추정되고 기술 통계는 각각의 암 유형 및 전체 집단에 대해 계산된다.

[0538] 참가자는 PK를 정확하게 평가할 수 없는 데이터(예컨대, 연구 치료제의 불완전한 투여, 투여 및 샘플링 시간의 누락 정보; PK 매개변수 계산에 충분하지 않은 농도 데이터)가 있는 경우 PK 분석에서 제외된다.

[0539] 약동학/약력학 분석

[0540] 데이터가 허용하는 경우 아미반타맙 노출과 주요 효능 및 안전성 매개변수 간의 노출-반응 관계를 탐색할 수 있다. 또한 노출-반응 모델을 사용하여 관계를 특징규명할 수 있다.

[0541] 면역원성 분석

[0542] 항-아미반타맙 항체의 발생률을 면역원성 집단에 대해 요약한다.

[0543] 혈청 샘플을 아미반타맙에 결합하는 항체에 대해 스크리닝하고 확인된 양성 샘플의 수를 보고한다. 아미반타맙

의 면역원성을 추가로 특징규명하기 위해 다른 분석을 수행할 수 있다.

[0544] 약력학 및 바이오마커 평가

[0545] 바이오마커 분석은 바이오마커 집단을 사용한다. 분석은 약물의 작용 기전을 나타내거나 효능을 예측할 수 있는 PD 및 기타 바이오마커뿐만 아니라 아미반타맙에 대한 내성의 잠재적 기전을 탐색하기 위해 계획된다.

[0546] 바이오마커 양성도와 임상 반응 또는 사건발생까지의 시간 평가변수의 연관성은 각각의 평가변수에 적합한 통계적 방법(예를 들어, 분산분석, 범주형 분석 또는 생존 모델 분석)을 사용하여 평가한다. 베이스라인 바이오마커 발현 수준과 임상 반응 또는 관련 사건 발생까지의 시간 평가변수의 상관관계는 반응성(또는 내성) 하위군을 식별하기 위해 수행된다.

[0547] GC/EC와 관련된 추가 바이오마커(DNA, RNA 및/또는 단백질)를 또한 연구 중에 수집한 혈액 및 조직 샘플에서 평가하여 질환과 아미반타맙에 대한 반응 또는 내성 기전을 더 잘 이해할 수 있다.

[0548] 중간 분석

[0549] 2b상에서 50명의 참가자가 첫 번째 주입을 투여받은 후 대략 12주 후에 GC 및 EC 군 각각에서 중간 무익성 분석을 계획한다. 중간 무익성 분석은 2a상의 말미에 선택되고 2b상을 시작하기 전에 미리 지정된 각각의 하위집단(예를 들어, IHC 2+/3+ 및 IHC 1+)에 대한 최상의 반응률에 기초한다. 사후 확률(ORR >22.5%)이 <40%인 경우 각각의 하위집단의 등록은 무익성으로 인해 종료될 수 있다.

[0550] **결과.**

[0551] 2a상 위암(GC) 및 식도암(EC) 코호트의 참가자에게 28일 주기로 체중 기반 용량의 아미반타맙을 정맥내(IV) 주입으로 투여하였다. 체중이 80 킬로그램(kg) 미만(<)인 참가자는 아미반타맙 1,050 밀리그램(mg)을 IV 주입으로 투여받았고 체중이 80 kg 이상(≥)인 참가자는 주기 1에서 주 1회, 그 후 후속 주기에서는 2주마다(각 주기의 제1 일 및 제15 일) 아미반타맙 1,400 mg을 IV 주입으로 투여받았다. 등록 상태를 **표 6**에 제시한다. 인구통계와 질환의 특징을 **표 7**에 제시한다. 치료로 인한 이상사례(treatment emergent adverse event: TEAE)의 전반적인 안전성 요약을 **표 8**에 제시한다. 3등급 이상과 관련된 TEAE를 **표 9**에 제시한다.

[0552] [표 6]

등록 상태

	위암	식도암
모든 치료 환자	29	30
IHC 결과	IHC≥2: 20, IHC 1: 5, NA: 4	IHC≥2: 27, IHC 1: 1, NA: 2
진행중인 대상체	0	2 (6.7%)
중단된 연구 치료제	29 (100%)	28 (93.3%)
중단 이유		
진행성 질환	24 (82.8%)	22 (73.3%)
이상사례	1 (3.4%)	2 (6.7%)
추가 연구 치료제를 거부한 대상체	3 (10.3%)	2 (6.7%)
의사의 결정	0	1 (3.3%)
사망	1 (3.4%)	0
기타	0	1 (3.3%)

[0553]

[0554] [표 7]

인구통계와 질환의 특징

	위암 N=29	식도암 N=30
연령 중앙값, 세	66.0	60.0
남성/여성	24 (82.8%) / 5 (17.2%)	24 (80.0%) / 6 (20.0%)
조직학		
선암종	29 (100%)	1 (3.3%)
편평세포암종	0	29 (96.7%)
기타	0	0
질환의 위치		
림프절	26 (89.7%)	26 (86.7%)
간	16 (55.2%)	11 (36.7%)
뇌	0	0
뼈	1 (3.4%)	2 (6.7%)
복막	10 (34.5%)	2 (6.7%)
폐	6 (20.7%)	15 (50.0%)
부신	2 (6.9%)	0
기타	3 (10.39%)	5 (16.7%)
이전 차수의 수 중앙값(범위)	3.0 (2-6)	3.0 (1-9)
백금계 화학요법	29 (100%)	30 (100%)
플루오로피리미딘	29 (100%)	30 (100%)
면역 관문 억제제	21 (72.4%)	25 (83.3%)
HER2 표적 요법	7 (24.1%)	1 (3.3%)

[0555]

[0556] [표 8]

TEAE 의 전체 안전성 요약

	위	식도
모든 치료 집단(안전성 분석 세트)	29	30
다음 중 하나 이상을 갖는 대상체:		
AE	29 (100.0%)	30 (100.0%)
관련 AE	27 (93.1%)	29 (96.7%)
SAE	9 (31.0%)	7 (23.3%)
관련 SAE	0	2 (6.7%)
사망으로 이어지는 AE	3 (10.3%)	1 (3.3%)
사망으로 이어지는 관련 AE	0	1 (3.3%)
연구 약제의 중단으로 이어지는 AE	1 (3.4%)	1 (3.3%)
연구 약물의 중단으로 이어지는 관련 AE	1 (3.4%)	1 (3.3%)
연구 치료제 중단으로 이어지는 AE	15 (51.7%)	18 (60.0%)
연구 치료제 중단으로 이어지는 관련 AE	15 (51.7%)	15 (50.0%)
용량 감소로 이어지는 AE	2 (6.9%)	4 (13.3%)
용량 감소로 이어지는 관련 AE	2 (6.9%)	4 (13.3%)
투여 지연으로 이어지는 AE	0	2 (6.7%)
투여 지연으로 이어지는 관련 AE	0	1 (3.3%)

[0557]

[0558] [표 9]

등급 3 이상의 관련 TEAE

	위	식도
등급 3 이상의 관련 AE 와 관련된 것 중 하나 이상을 갖는 대상체:	2 (6.9%)	4 (13.3%)
선호 용어		
저알부민혈증	2 (6.9%)	2 (6.7%)
호중구감소증	0	1 (3.3%)
간질성 폐질환	0	1 (3.3%)

[0559]

[0560] 관찰된 주입 관련 반응(IRR) 발생률은 다른 아미반타맙 단독요법 연구와 유사하였다. 위 코호트에서 저알부민혈증 발생률은 식도 코호트보다 약간 높았다:

[0561] 위(n=29): 모든 등급: 12(41.4%), ≥ 등급 3: 3(10.3%)

[0562] 식도(n=30): 모든 등급: 10(33.3%), ≥ 등급 3: 3(10.0%)

[0563] 다음으로, 치료에 대한 반응을 평가하였다. "모든 치료" 환자 집단은 연구 치료제를 적어도 1회 용량 복용한 환자였다. "반응 평가 가능" 환자 집단은 (1) 연구 치료제를 적어도 1회 투여받고, (2) 연구에 대한 모든 적격 기준을 충족하고, (3) 베이스라인 및 베이스라인 후의 효능 질환 평가를 적어도 1회 받았거나, 제1 베이스라인 후의 질환 평가 이전에 질환 진행으로 인해서 질환 진행/사망이 발생한 환자였다. **표 10**은 반응 평가 가능 집단에서 사전 스크리닝 IHC 점수(중앙)에 의한 RECIST 버전 1.1 기준에 따른 객관적 반응률 요약을 나타낸다. **표 11**은 모든 치료 집단에서 사전 스크리닝 IHC 점수(중앙)에 의한 RECIST 버전 1.1 기준에 따른 객관적 반응률

요약을 나타낸다.

[0564] [표 10]

사전 스크리닝 IHC 점수(중앙)에 의한 RECIST 버전 1.1 기준에 기초한 객관적 반응률 요약 - 시험자 판단(반응 평가 가능 집단)

	위암						식도암					
	IHC 점수						IHC 점수					
	3+	2+	1+	0	NA	총계	3+	2+	1+	0	NA	총계
분석 세트: 반응 평가 가능	9	11	4	0	0	24	17	10	1	0	0	28
최고 전체 반응												
N	9	11	4	0	0	24	17	10	1	0	0	28
완전 반응(CR)	0	0	0	-	-	0	0	0	0	-	-	0
부분 반응(PR)	1 (11.1%)	0	0	-	-	1 (4.2%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	-	3 (10.7%)
안정적인 질환(SD)[a]	3 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	-	5 (20.8%)	9 (52.9%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)	-	-	16 (57.1%)
진행성 질환(PD)	5 (55.6%)	9 (81.8%)	2 (50.0%)	-	-	16 (66.7%)	6 (35.3%)	3 (30.0%)	0	-	-	9 (32.1%)
평가 불가(NE)	0	1 (9.1%)	1 (25.0%)	-	-	2 (8.3%)	0	0	0	-	-	0
객관적 반응률(CR+PR)	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	-	-	**1 (4.2%)**	**2 (11.8%)**	**1 (10.0%)**	**0**	-	-	**3 (10.7%)**
95% CI[b]	(0.3%, 48.2%)	(0.0%, 28.5%)	(0.0%, 60.2%)	-	-	(0.1%, 21.1%)	(1.5%, 36.4%)	(0.3%, 44.5%)	(0.0%, 97.5%)	-	-	(2.3%, 28.2%)
사후 확률(ORR > 22.5%)[c]	0.305	0.047	0.280	-	-	0.014	0.195	0.254	0.601	-	-	0.082
질환 통제율(CR+PR+SD)	**4 (44.4%)**	**1 (9.1%)**	**1 (25.0%)**	-	-	**6 (25.0%)**	**11 (64.7%)**	**7 (70.0%)**	**1 (100.0%)**	-	-	**19 (67.9%)**
95% CI[b]	(13.7%, 78.8%)	(0.2%, 41.3%)	(0.6%, 80.6%)	-	-	(9.8%, 46.7%)	(38.3%, 85.8%)	(34.8%, 93.3%)	(2.5%, 100.0%)	-	-	(47.6%, 84.1%)

주요 용어: CI = 신뢰구간

[a] 반응이 안정적인 질환에 부합하기 위해서는, 추적관찰 측정이 연구 약물의 최초 용량 후 최소 6주 이상의 간격으로 적어도 1회 안정적인 질환 기준을 충족해야 한다.

[b] 정확한 Clopper-Pearson 95% CI가 사용된다.

[c] 사후 확률(ORR >22.5%)은 베타 분포에 기초하여 계산된다.

주석: PR 또는 CR의 반응은 초기 관찰로부터 4주 이상 반복 평가함으로써 확인되어야 한다.

주석: IHC 점수는 EGFR 또는 cMet의 최대 염색으로서 정의된다.

[0565]

[0566] [표 11]

사전 스크리닝 IHC 점수(중앙)에 의한 RECIST 버전 1.1 기준에 기초한 객관적 반응률 요약 - 시험자 판단; (모든 치료 집단)

	위암						식도암					
	IHC 점수						IHC 점수					
	3+	2+	1+	0	NA	총계	3+	2+	1+	0	NA	총계
분석 세트: 모두 치료	9	11	5	0	4	29	17	10	1	0	2	30
최고 전체 반응												
N	9	11	5	0	4	29	17	10	1	0	2	30
완전 반응(CR)	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-	0	0
부분 반응(PR)	1 (11.1%)	0	0	-	0	1 (3.4%)	2 (11.8%)	1 (10.0%)	0	-	0	3 (10.0%)
안정적인 질환(SD)[a]	3 (33.3%)	1 (9.1%)	1 (20.0%)	-	1 (25.0%)	6 (20.7%)	9 (52.9%)	6 (60.0%)	1 (100.0%)	-	2 (100.0%)	18 (60.0%)
진행성 질환(PD)	5 (55.6%)	9 (81.8%)	2 (40.0%)	-	3 (75.0%)	19 (65.5%)	6 (35.3%)	3 (30.0%)	0	-	0	9 (30.0%)
평가 불가(NE)	0	1 (9.1%)	2 (40.0%)	-	0	3 (10.3%)	0	0	0	-	0	0
객관적 반응률(CR+PR)	**1 (11.1%)**	**0**	**0**	-	**0**	**1 (3.4%)**	**2 (11.8%)**	**1 (10.0%)**	**0**	-	**0**	**3 (10.0%)**
95% CI[b]	(0.3%, 48.2%)	(0.0%, 28.5%)	(0.0%, 52.2%)	-	(0.0%, 60.2%)	(0.1%, 17.8%)	(1.5%, 36.4%)	(0.3%, 44.5%)	(0.0%, 97.5%)	-	(0.0%, 84.2%)	(2.1%, 26.5%)
사후 확률(ORR > 22.5%)[c]	0.305	0.047	0.217	-	0.280	0.005	0.195	0.254	0.601	-	0.465	0.059
질환 통제율(CR+PR+SD)	**4 (44.4%)**	**1 (9.1%)**	**1 (20.0%)**	-	**1 (25.0%)**	**7 (24.1%)**	**11 (64.7%)**	**7 (70.0%)**	**1 (100.0%)**	-	**2 (100.0%)**	**21 (70.0%)**
95% CI[b]	(13.7%, 78.8%)	(0.2%, 41.3%)	(0.5%, 71.6%)	-	(0.6%, 80.6%)	(10.3%, 43.5%)	(38.3%, 85.8%)	(34.8%, 93.3%)	(2.5%, 100.0%)	-	(15.8%, 100.0%)	(50.6%, 85.3%)

주요 용어: CI = 신뢰구간

a 반응이 안정적인 질환에 부합하기 위해서는 추적관찰 측정이 연구 약물의 최초 용량 후 최소 6주 이상의 간격으로 적어도 1 회 안정적인 질환 기준을 충족해야 한다.

b 정확한 Clopper-Pearson 95% CI 가 사용된다.

c 사후 확률(ORR >22.5%)은 베타 분포에 기초하여 계산된다.

주석: PR 또는 CR 의 반응은 초기 관찰로부터 4주 이상 반복 평가함으로써 확인되어야 한다.

주석: IHC 점수는 EGFR 또는 cMet 의 최대 염색으로서 정의된다.

[0567]

[0568] 반응 평가 가능 집단에서 위암 환자에 대한 전체 반응이 도 6에 나타난다. 모든 치료 집단에서 위암 환자에 대한 전체 반응이 도 7에 나타난다. 반응 평가 가능 집단에서 식도암 환자에 대한 전체 반응이 도 8에 나타난다. 모든 치료 집단에서 식도암 환자의 전체 반응이 도 9에 나타난다.

[0569] 요약하면, 위암/식도암 코호트의 안전성 프로파일은 다른 아미반타맙 단독요법 연구의 보고된 경험과 일치한다. 위암 코호트는 24명의 반응 평가 가능 환자 중에서 1명의 부분 반응 및 5명의 안정적인 질환 환자(질환 통제율(DCR): 25.0%)를 가졌다. 식도암 코호트는 28명의 반응 평가 가능 환자 중 3명의 부분 반응과 16명의 안정적인 질환 환자(DCR: 67.9%)를 보유하였다.

[0570] 식도암 환자 3명에서 더 높은 용량의 1,750 mg 아미반타맙을 평가했다. 모든 참가자 3명은 체중이 80 kg 미만(<)이었고, 1주기에서 주 1회 아미반타맙 1,750 mg을 정맥 주입했으며, 1차 용량을 제1 일과 제2 일에 각각 350 mg과 1400 mg으로 분할한 다음, 이후 후속 주기에서 2주마다(각 주기의 제1 일과 제15 일) 투여했다. **표 12**는 1,750 mg 아미반타맙으로 치료한 환자의 인구 통계적 데이터와 질환 특징을 나타낸다. **표 13**은 1,750 mg 아미반타맙으로 치료한 환자의 TEAE에 대한 전반적인 안전성 요약을 나타낸다. 1,750 mg 아미반타맙 집단에서 3등급 이상의 TEAE는 관찰되지 않았다.

[0571] [표 12]

인구통계와 및 질환의 특징

	식도암 N=3
연령 중앙값, 세	60.0
남성/여성	3 (100%)/0
조직학	
선암종	0
편평세포암종	2 (66.7%)
기타	1 (33.3%)
질환의 위치	
림프절	3 (100%)
간	1 (33.3%)
뇌	1 (33.3%)
뼈	0
복막	0
폐	1 (33.3%)
부신	1 (33.3%)
기타	1 (33.3%)
이전 차수의 수 중앙값(범위)	5.0 (3-5)
백금계 화학요법	3 (100%)
플루오로피리미딘	3 (100%)
면역 관문 억제제	3 (100%)
HER2 표적 요법	0

[0572]

[0573] [표 13]

TEAE 의 전체 안전성 요약

	1750 mg 아미반타맙-치료 환자
모든 치료 집단(안전성 분석 세트)	3
다음 중 하나 이상을 갖는 대상체:	
AE	3 (100.0%)
관련 AE	3 (100.0%)
SAE	0
관련 SAE	0
사망으로 이어지는 AE	0
사망으로 이어지는 관련 AE	0
연구 약제의 중단으로 이어지는 AE	0
연구 약물의 중단으로 이어지는 관련 AE	0
연구 치료제 중단으로 이어지는 AE	2 (66.7%)
연구 치료제 중단으로 이어지는 관련 AE	1 (33.3%)
용량 감소로 이어지는 AE	0
용량 감소로 이어지는 관련 AE	0
투여 지연으로 이어지는 AE	0
투여 지연으로 이어지는 관련 AE	0

[0574]

[0575] 1750 mg의 아미반타맙으로 치료된 3명의 환자에서 효능을 평가하였다. 1명은 안정적인 질환을 가졌고, 1명은 부분 반응을 가졌고, 1명은 진행성 질환을 가졌다. **도 10**은 반응 평가 가능 환자에서 최고 전체 반응을 나타낸다.

[0576] **실시예 2. 야생형 EGFR을 발현하는 식도 환자 유래 이종이식(PDX) 모델에서 아미반타맙의 평가**

[0577] 야생형 EGFR을 보유하는 일련의 식도 PDX 모델(n=12, CrownBio 제공)에서 아미반타맙의 효능을 평가하기 위해, 스톡 종양을 보유하는 마우스의 종양 단편을 수거하여 지정된 실험 마우스에 접종하였다. 각각의 마우스의 오른쪽 옆구리에, 종양 발달을 위해, 지정된 종양 단편(직경 2 내지 3 mm)을 피하 접종하였다. 자세한 식도 PDX 접종 정보를 **표 14**에 열거한다.

[0578] [표 14]

번호	모델 ID	암 유형	마우스 계통
1	ES0026	식도 암종	BALB/c 누드
2	ES0110	식도 암종	BALB/c 누드
3	ES0136	식도 암종	BALB/c 누드
4	ES0148	식도 암종	BALB/c 누드
5	ES0176	식도 암종	BALB/c 누드
6	ES0178	식도 암종	BALB/c 누드
7	ES11062	식도 암종	NOD/SCID
8	ES11079	식도 암종	BALB/c 누드
9	ES11082	식도 암종	NOD/SCID
10	ES2267	식도 암종	BALB/c 누드
11	ES3431	식도 암종	BALB/c 누드
12	ES3862	식도 암종	BALB/c 누드

[0579]

[0580] 촉진 가능한 병변의 확립 후, 종양 성장을 주 2회 측정하였다. 평균 종양 부피가 대략 150 mm^3에 도달하면, 동물을 군당 8마리의 마우스로 관련 연구군에 무작위로 배정하였다. 무작위 배정은 각각의 군의 종양 크기에 따

라 수행하였고, 무작위 배정일은 제0 일로 표시하였다. 치료는 **표 15**의 연구 설계에 따라 무작위 배정과 같은 날에 시작되었다.

[0581] [표 15]

군	N	치료	투여(mg/kg)	투여 경로	투여 빈도
1	8	동종형 대조군	10	*i.p.*	BIW
2	8	아미반타맙	10	*i.p.*	BIW

i.p.: 복강내(로); BIW: 주 2 회(매주 제 0 일, 제 3 일).

[0582]

[0583] 연구 평가변수는 치료 종료 시의 각각의 군의 종양 성장과, 투여 중단 후의 후속적 종양 과성장을 비교하는 것이었다. 종양 크기를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 주 2회 측정하였고, 종양 부피는 식 $V = 0.5 \times L \times W^2$를 사용하여 mm3 단위로 나타내었으며, 상기 식에서 V는 종양 부피이고, L은 종양 길이(종양의 가장 긴 치수)이고, W는 종양 너비(L에 수직인 종양의 가장 긴 치수)이다. 시간에 따른 종양 성장 곡선(평균 ± SEM으로 표현)을 **도 2a 내지 도 21**에 도시한다.

[0584] 종양 성장 억제율(TGI%)은 항종양 활성의 지표였으며, TGI% = (1-(T-T0)/(C-C0)) × 100%로 계산하였고, T와 C는 연구 설계에 따라 대조군의 평균 종양 부피(TV)가 종료된 날의 각각 치료군 및 대조군의 평균 TV였다. 종양 성장 억제율을 **표 16**에 요약한다.

[0585] [표 16]

번호	모델 ID	아미반타맙 TGI%*
1	ES3431	112.68%
2	ES0178	100.40%
3	ES0110	90.76%
4	ES11079	94.47%
5	ES0026	58.57%
6	ES3862	49.36%
7	ES11062	45.51%
8	ES0176	2.97%
9	ES11082	-26.05%
10	ES0136	-17.16%
11	ES2267	35.48%
12	ES0148	-5.59%

*: TGI%는 다음과 같이 계산됨:

$$TGI\% = [1 - \frac{(Ti - T0)}{(Ci - C0)}] \times 100\%$$

C (i 또는 0): 지정된 연구 일에서의 대조군의 평균 종양 부피.

T (i 또는 0): 지정된 연구 일에서의 치료군의 평균 종양 부피.

[0586]

[0587] **도 2a 내지 도 21** 및 **표 16**에 나타난 바와 같이, 12개의 식도 PDX 종양 중 7개가 아미반타맙 단일치료에 반응하였다. 이 중 아미반타맙은 ES3431(TGI% 112.7%) 및 ES0178(TGI% 100.4%)에서 종양 퇴행을 유도하였고, ES0110(TGI% 90.8%) 및 ES11079(TGI% 94.5%)에서 종양 성장을 강력히 억제했으며, ES0026, ES3862 및 ES11062(각각 TGI% 58.6%, 49.4% 및 45.5%)에서 중간 반응을 나타내었다.

[0588] **실시예 3. 위 PDX 종양 치료에 있어서 아미반타맙 단일제 또는 화학요법 약물 또는 캅마티닙과 병용 투여의 평가**

[0589] 아미반타맙의 항종양 활성을 평가하기 위해, 위 PDX 모델 패널은 아미반타맙 단독 또는 c-Met 억제제 캅마티닙(Selleck)과 병용하여 뿐만아니라 5-FU(Shanghai Xudong Haipu Pharm)와 시스플라틴(Qilu Pharm) 또는 팍슬리탁셀(Beijing Union Pharm)과 같은 위 화학 레지먼을 이용한 치료를 위해 선택된다.

[0590] 스톡 종양 보유 마우스로부터의 종양 단편을 수거하고, BALB/c 누드 마우스에게 접종하였다. 각각의 마우스의 오른쪽 옆구리에, 종양 발달을 위해, 지정된 종양 단편(직경 2 내지 3 mm)을 피하 접종하였다. 상세한 위 PDX

정보를 **표 17**에 열거한다.

[0591] [표 17]

[0592]

번호	모델 ID	암 유형	마우스 계통
1	GA0046	위 암종	BALB/c 누드
2	GA0075	위 암종	BALB/c 누드
3	GA0152	위 암종	BALB/c 누드
4	GA2254	위 암종	BALB/c 누드
5	GA3121	위 암종	BALB/c 누드
6	GA3236	위 암종	BALB/c 누드

[0593] 촉진 가능한 병변의 확립 후, 종양 성장을 주 2회 측정하였다. 평균 종양 부피가 대략 150 mm^3에 도달하면, 동물을 군당 8마리의 마우스로 관련 연구군에 무작위로 배정하였다. 무작위 배정은 각각의 군의 종양 크기에 따라 수행하였고, 무작위 배정일은 제0일로 표시하였다. 적절한 경우 치료를 **표 18**의 투여 레지먼에 따라서 무작위 배정과 같은 날에 시작하였다.

[0594] [표 18]

군*	N	치료	투여(mg/kg)	투여 경로	투여 빈도
1	8	동종형 대조군	10	*i.p.*	BIW
2	8	아미반타맙	10	*i.p.*	BIW
3	8	5-FU	10	*i.p.*	QD, 5 일/주*
		시스플라틴	4	*i.p.*	QW
4	8	5-FU	10	*i.p.*	QD, 5 일/주
		시스플라틴	4	*i.p.*	QW
		아미반타맙	10	*i.p.*	BIW
5	8	파클리탁셀	10/15	*i.v.*	QW
6	8	파클리탁셀	10/15	*i.v.*	QW
		아미반타맙	10	*i.p.*	BIW
7	8	캅마티닙	10	*p.o.*	BID
8	8	아미반타맙	10	*i.p.*	BIW
		캅마티닙	10	*p.o.*	BID

i.p.: 복강내(로); i.v.: 정맥내(로) 주사; *p.o.*: 경구 투여.
QW: 주 1 회; BIW: 주 2 회(매주 제 0 일, 제 3 일); BID: 12 시간 간격으로 1 일 2 회; QD, 5 일/주: 주당 제 0 일 내지 제 5 일에 매일 1 회.
*: GA0046 을 군 1,2,7,8 로 치료하였고; GA0075 및 GA0152 를 군 1 내지 6(15 mg/kg 파클리탁셀)으로 치료하였고; GA3121 을 군 1,2,5,6(10 mg/kg 파클리탁셀)으로 치료하였고; GA2254 및 GA3236 을 군 1 및 2 로 치료하였다.

[0595]

[0596] 연구 평가변수는 치료 종료 시의 각각의 군의 종양 성장과, 투여 중단 후의 후속적 종양 과성장을 비교하는 것이었다. 종양 크기를 캘리퍼를 사용하여 2차원으로 주 2회 측정하였고, 종양 부피는 식 $V = 0.5 \times L \times W^2$를 사용하여 mm3 단위로 나타내었으며, 상기 식에서 V는 종양 부피였고, L은 종양 길이(종양의 가장 긴 치수)였고, W는 종양 너비(L에 수직인 종양의 가장 긴 치수)였다. 시간에 따른 종양 성장 곡선(평균 ± SEM으로 표현)은 **도 3a 내지 도 3f**에 표시된다.

[0597] 종양 성장 억제율(TGI%)은 항종양 활성의 지표였으며, TGI% = (1-(T-T0)/(C-C0)) × 100%로 계산하였고, T와 C는 연구 설계에 따라 대조군의 평균 종양 부피(TV)가 종료된 날의 각각 치료군 및 대조군의 평균 TV였다. 종양 성장 억제율을 **표 19**에 요약한다.

[0598] [표 19]

번호	모델 ID	치료	TGI%*
1	GA0046	동종형 대조군	-
		아미반타맙	121.31%
		캄마티닙	5.93%
		아미반타맙 + 캄마티닙	116.86%
2	GA0075	동종형 대조군	-
		아미반타맙	101.17%
		5-FU/시스플라틴	43.35%
		아미반타맙 + 5-FU/시스플라틴	104.92%
		파클리탁셀	66.09%
		아미반타맙 + 파클리탁셀	111.54%
3	GA2254	동종형 대조군	-
		아미반타맙	52.17%
4	GA3121	동종형 대조군	-
		아미반타맙	-24.54%
		파클리탁셀	-12.99%
		아미반타맙 + 파클리탁셀	-7.50%
5	GA0152	동종형 대조군	-
		아미반타맙	3.84%
		5-FU/시스플라틴	18.35%
		아미반타맙 + 5-FU/시스플라틴	30.25%
		파클리탁셀	27.29%
		아미반타맙 + 파클리탁셀	70.13%
6	GA3236	동종형 대조군	-
		아미반타맙	21.44%

*: TGI%는 다음과 같이 계산됨:

$$TGI\% = [1 - \frac{(Ti - T0)}{(Ci - C0)}] \times 100\%$$

C (i 또는 0): 지정된 연구 일에서의 대조군의 평균 종양 부피.

T (i 또는 0): 지정된 연구 일에서의 치료군의 평균 종양 부피.

[0599]

[0600] **도 3a 내지 도 3f** 및 **표 19**에 나타난 바와 같이, 아미반타맙 단일치료(10 mg/kg BIW)는 6가지 PDX 모델 중 3가지에서 종양 성장을 억제했으며, GA0046(TGI% 121.31%) 및 GA0075(101.17%)에서 강력한 항종양 활성이 관찰되었다.

[0601] GA0046(**도 3a**)에서 아미반타맙 단일제로 완전한 종양 퇴행이 관찰되었다. 이에 비해 c-Met 억제제 캄마티닙(10 mg/kg BID)은 종양 성장에 영향을 미치지 않았다(TGI%: 제28 일에 5.93%).

[0602] 본 연구에서는 표준 치료 화학 레지먼도 평가하였다. **도 3b**에 제시된 바와 같이, 5-FU(10 mg/kg QD 5일/주)와 시스플라틴(4 mg/kg QW), 또는 파클리탁셀(10/15 mg/kg, QW)은 GA0075에서 제28 일에 중간 정도의 활성, 즉 43.35% 및 66.09%를 나타내었다. 놀랍게도, 아미반타맙 조합은 동일한 모델에서 강력하고 오래 지속되는 종양 성장 억제를 도출하였다(각각 104.92% 및 111.54%). 아미반타맙과 팍슬리탁셀 간의 유사한 상승작용적 효과가 다른 모델 GA0152에서 관찰되었으며, TGI%는 27.29%에서 70.13%로 개선되었다(**도 3e**).

[0603] **실시예 4. 식도 및 위 PDX 종양에서 수용체 발현과 아미반타맙의 생체내 효능 간의 관계**

[0604] 아미반타맙 대 수용체 수준에 대한 항종양 활성을 추가로 연구하기 위해 면역조직화학 분석을 수행하여 EGFR과 c-Met의 막 발현을 조사하였다. 파라핀 포매 조직을 4 μm 슬라이드로 절단하여 자동 염색 시스템(Leica 또는 Ventana)에 넣었다. 일련의 사전 설정 절차(Dewax, 과산화물 블록, 1차 항체 인큐베이션, 2차 항체 인큐베이션, DAB 반응) 후 염색된 슬라이드(EGFR 항체, Ventana의 클론 5B7 또는 Abcam의 SP84, 또는 c-Met 항체, Ventana 또는 Abcam의 클론 SP44)를 영상 시스템(NanoZoomer)으로 고해상도 사진으로 추가로 스캔하여 병리학자가 검토하고 점수를 매겼다.

[0605] 각각의 슬라이드의 EGFR 또는 c-Met 막 염색 강도를 4가지 수준, 즉 0, 1+, 2+, 및 3+로 점수를 매겼다. 추가로 H-점수를 아래 방정식을 사용하여 다양한 강도 수준에서 세포의 백분율을 기반으로 계산하였다. 아미반타맙

의 항종양 활성과 함께, 시험된 식도 및 위 PDX 모델에서 상대적인 EGFR 및 c-Met H-점수를 각각 **표 20, 도 4 및 표 21, 도 5**에 열거하였다. 식도 종양에서 높은 EGFR 수준은 종양 성장 억제(TGI%)와 관련이 있는 것으로 보이며, 위 종양에서 높은 수준의 EGFR 및/또는 cMet는 아미반타맙 TGI%와 관련이 있는 것으로 보인다.

[0606] $$\text{H-Score (0-300)} = (\%@0) \times 0 + (\%@1) \times 1 + (\%@2) \times 2 + (\%@3) \times 3$$

[0607] %@0: 강도 0(음성 염색)을 갖는 세포의 백분율.

[0608] %@1: 강도 1+(약하거나 불완전한 막 염색)를 갖는 세포의 백분율.

[0609] %@2: 강도 2+(약하거나 중간 정도의 완전 막 염색)를 갖는 세포의 백분율.

[0610] %@3: 강도 3+(강한 완전한 막 염색)를 갖는 세포의 백분율.

[0611] [표 20]

[0612]

번호	모델 ID	EGFR H-점수	c-Met H-점수	아미반타맙 TGI%
1	ES3431	225	115	112.68%
2	ES0178	270	15	100.40%
3	ES0110	300	130	90.76%
4	ES11079	275	280	94.47%
5	ES0026	290	260	58.57%
6	ES3862	265	165	49.36%
7	ES11062	140	275	45.51%
8	ES0176	270	200	2.97%
9	ES11082	230	250	-26.05%
10	ES0136	230	5	-17.16%
11	ES2267	160	130	35.48%
12	ES0148	140	190	-5.59%

[0613] [표 21]

[0614]

번호	모델 ID	EGFR H-점수	c-Met H-점수	아미반타맙 TGI%
1	GA0046	300	300	121.31%
2	GA0075	290	200	101.17%
3	GA2254	260	300	52.17%
4	GA3121	170	260	-24.54%
5	GA0152	270	140	3.84%
6	GA3236	190	120	21.44%

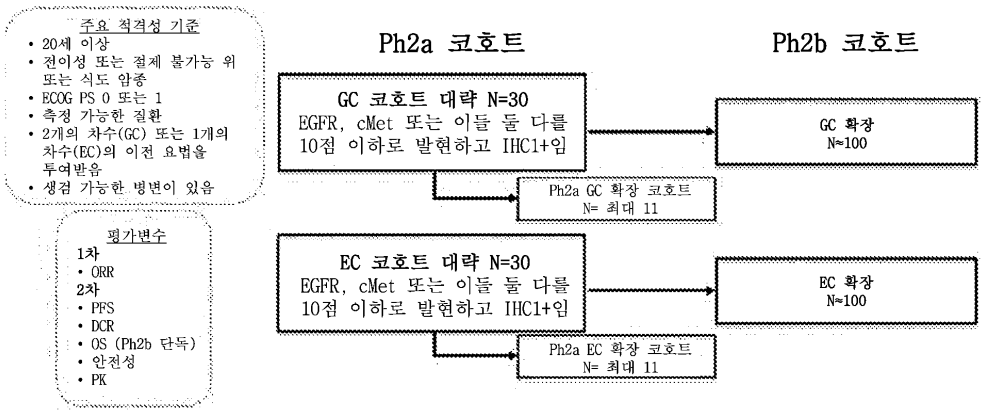
[0615] * * *

[0616] 본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 실시형태에 의해 범주에 있어서 제한되지 않아야 한다. 실제로, 본 명세서에 기재된 것들에 더하여 본 발명의 다양한 변경은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 그러한 변경은 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

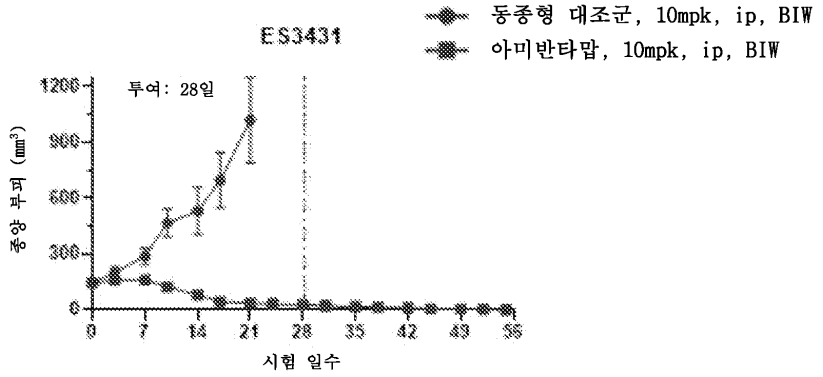
[0617] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 출원, 간행물, 시험 방법, 문헌, 및 기타 다른 자료는 본 명세서에 물리적으로 존재하는 것처럼 그 전체가 본 명세서에 원용되어 포함된다.

도면

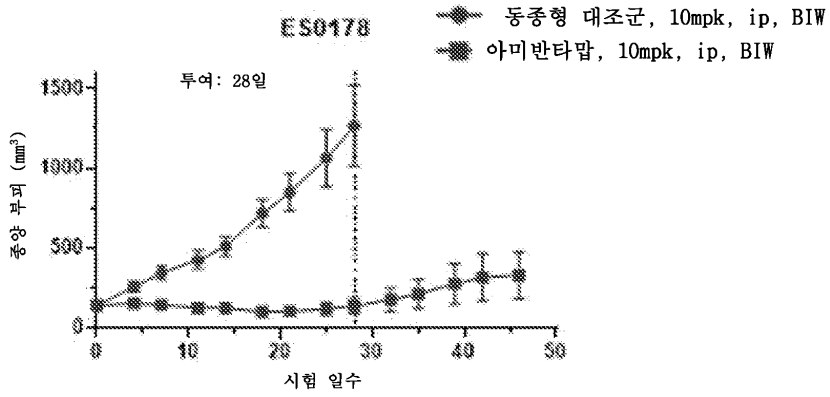
도면1



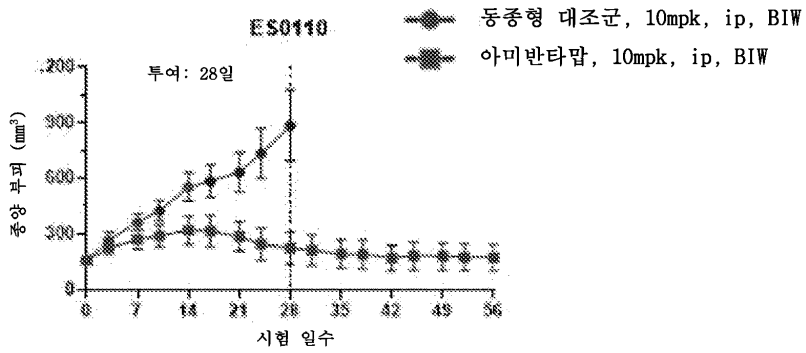
도면2a



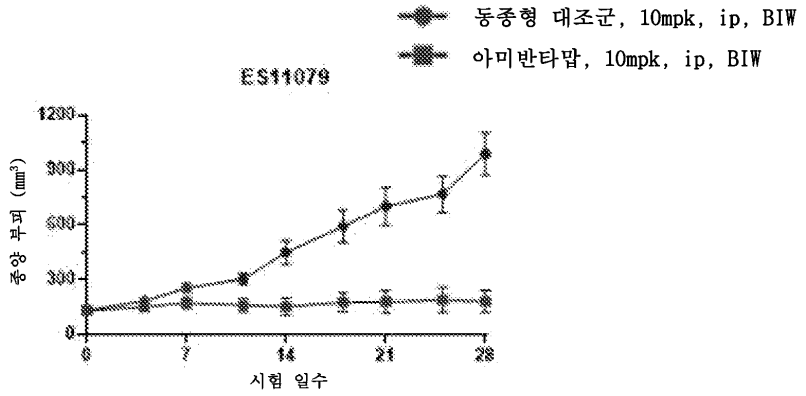
도면2b



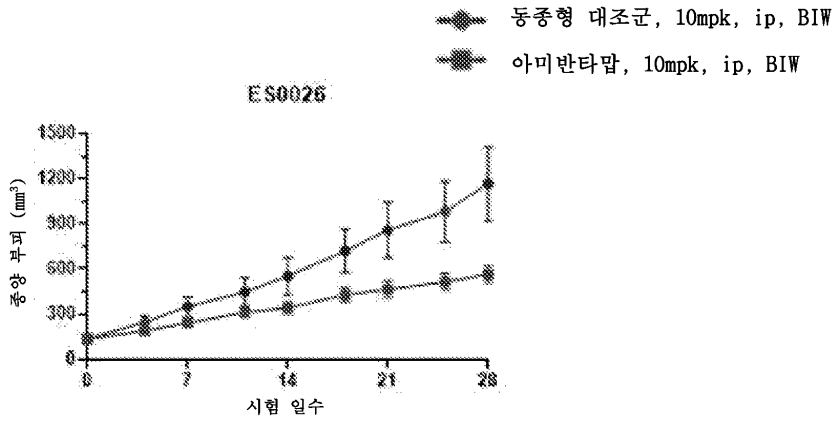
도면2c



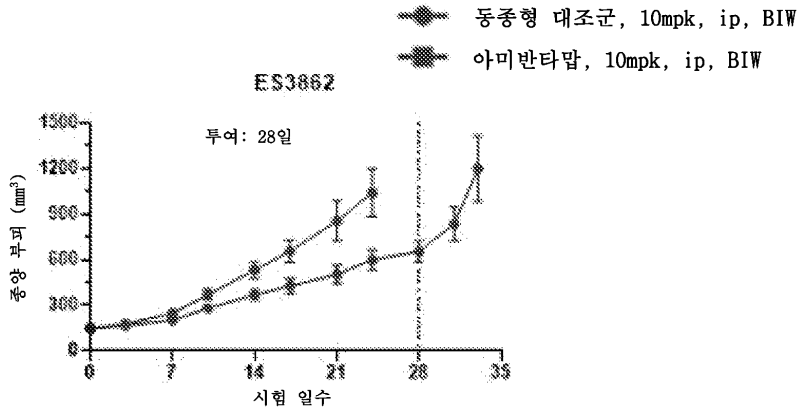
도면2d



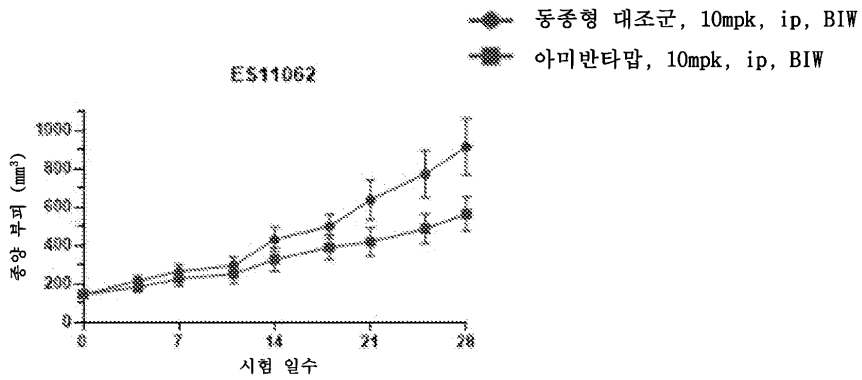
도면2e



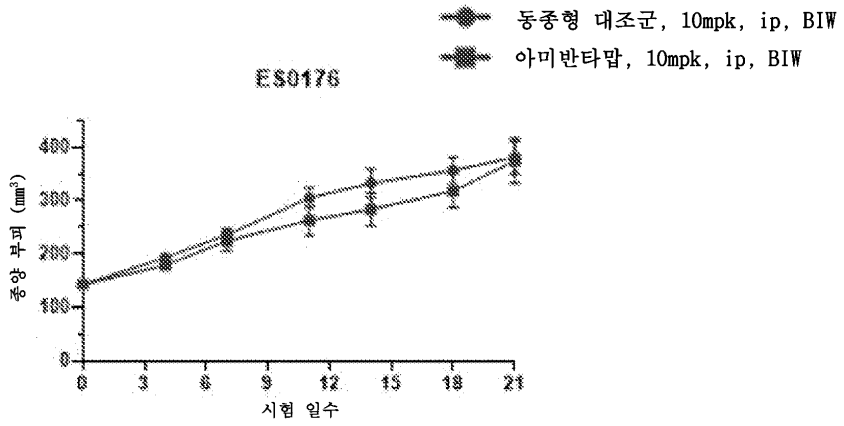
도면2f



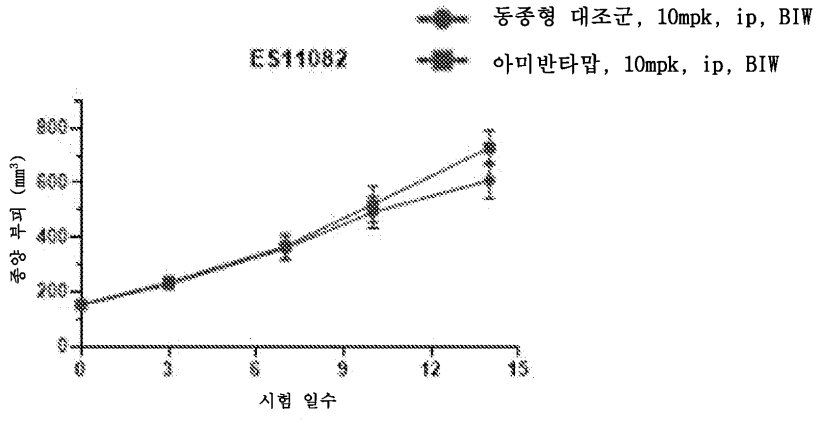
도면2g



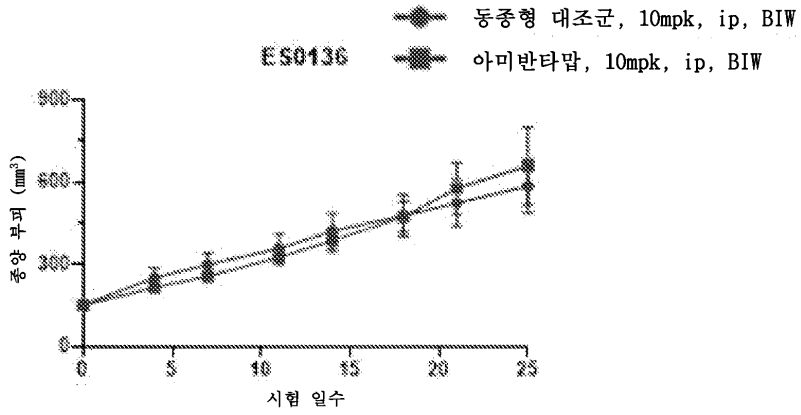
도면2h



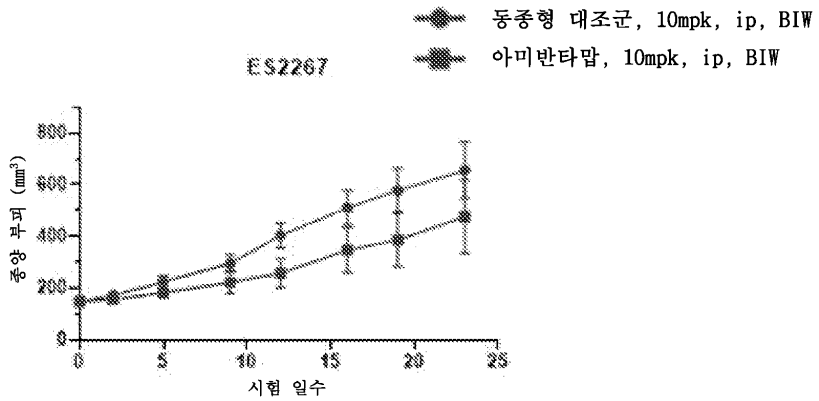
도면2i



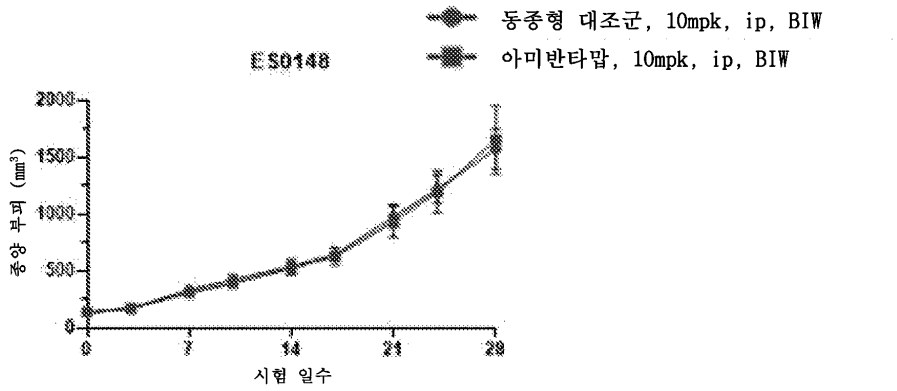
도면2j



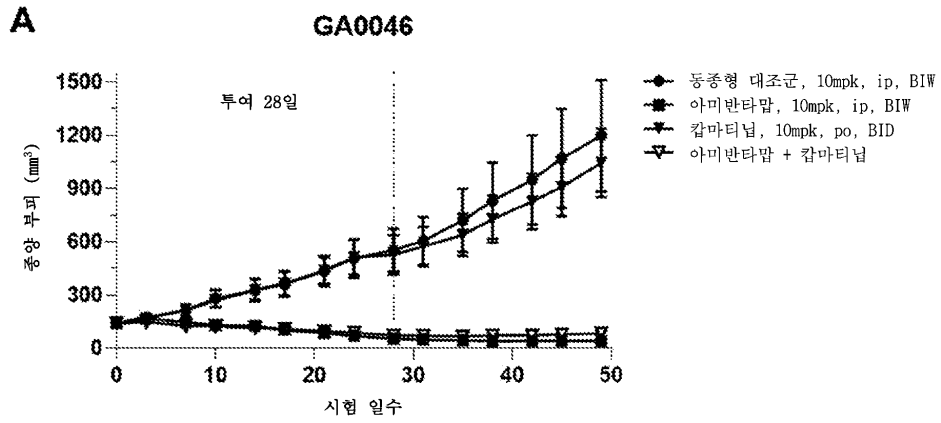
도면2k



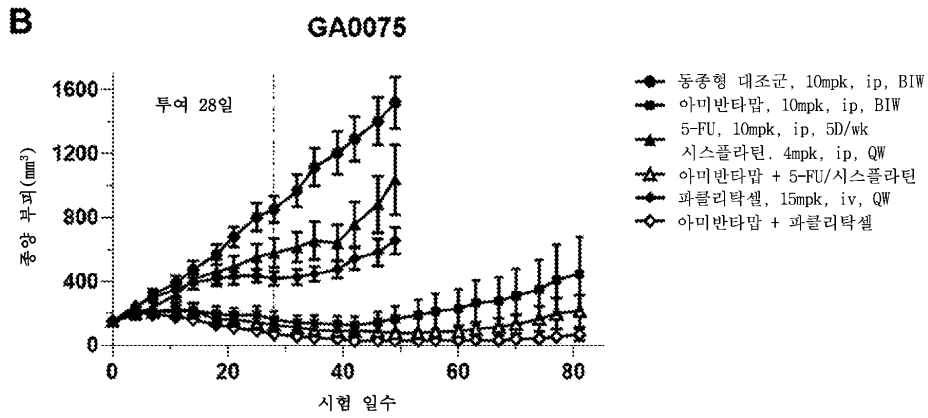
도면21



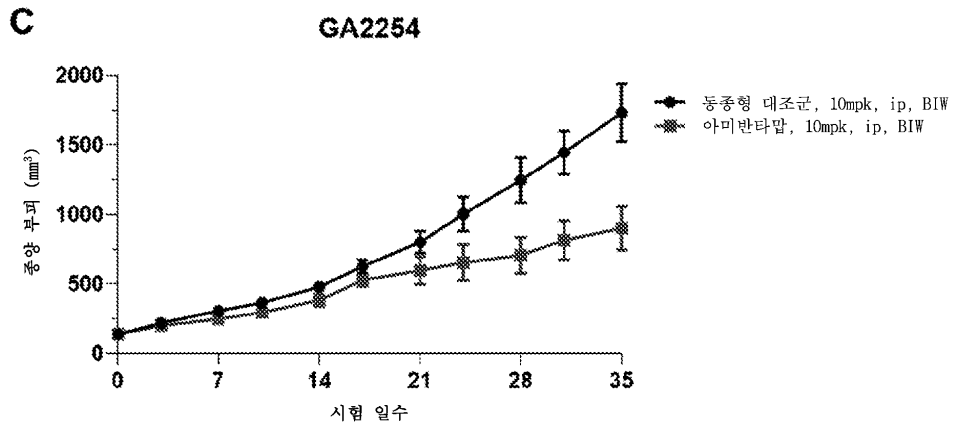
도면3a



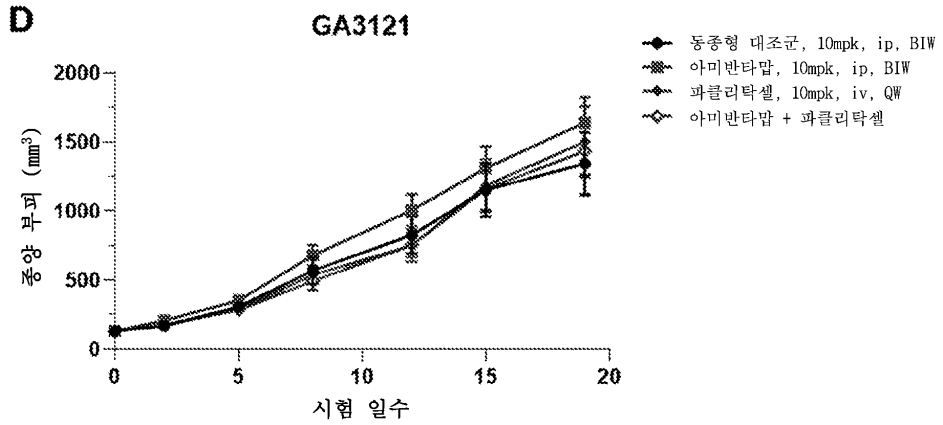
도면3b



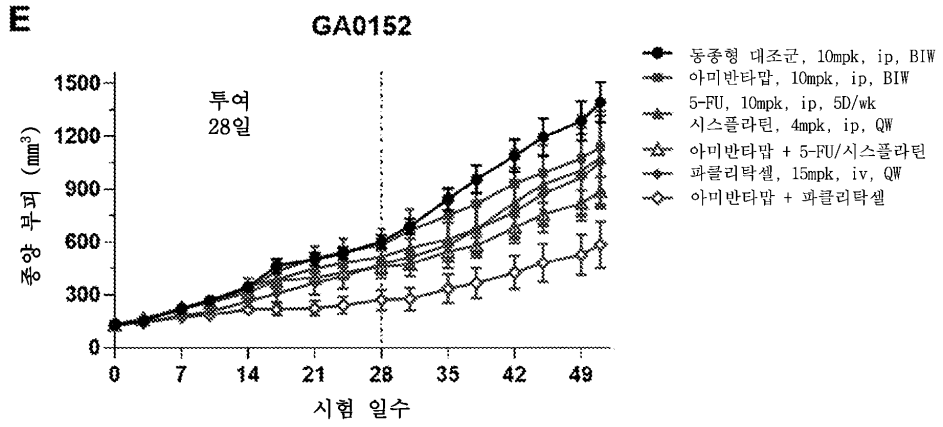
도면3c



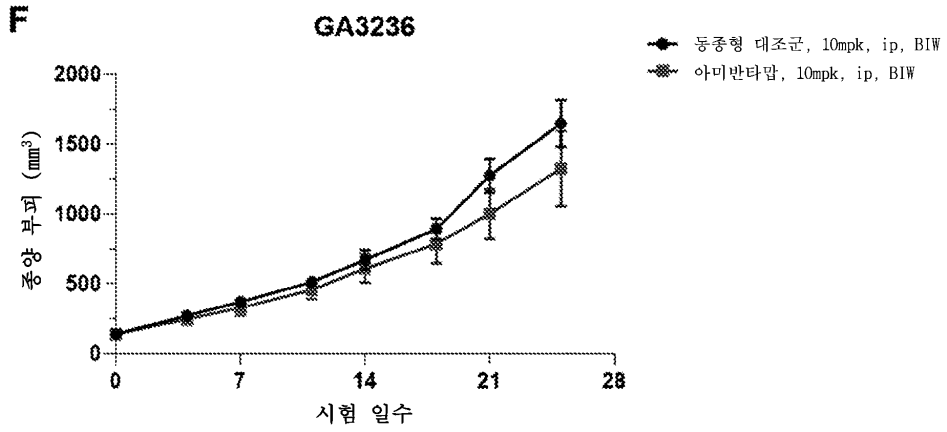
도면3d



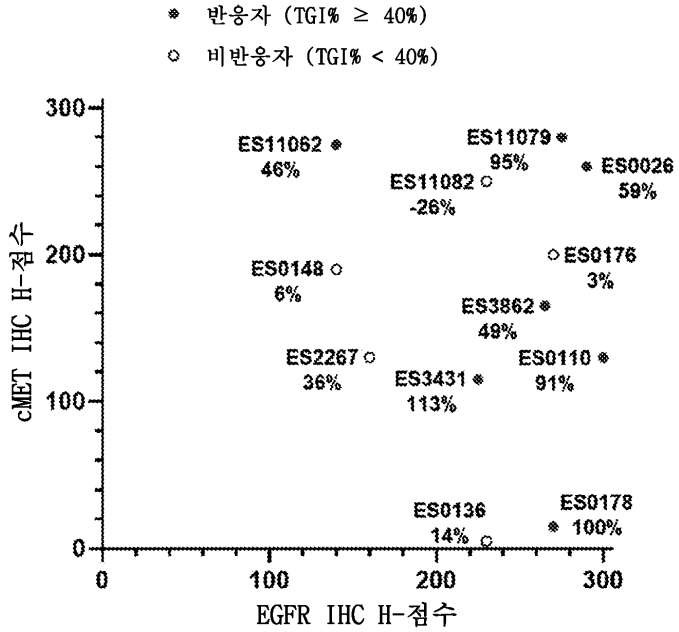
도면3e



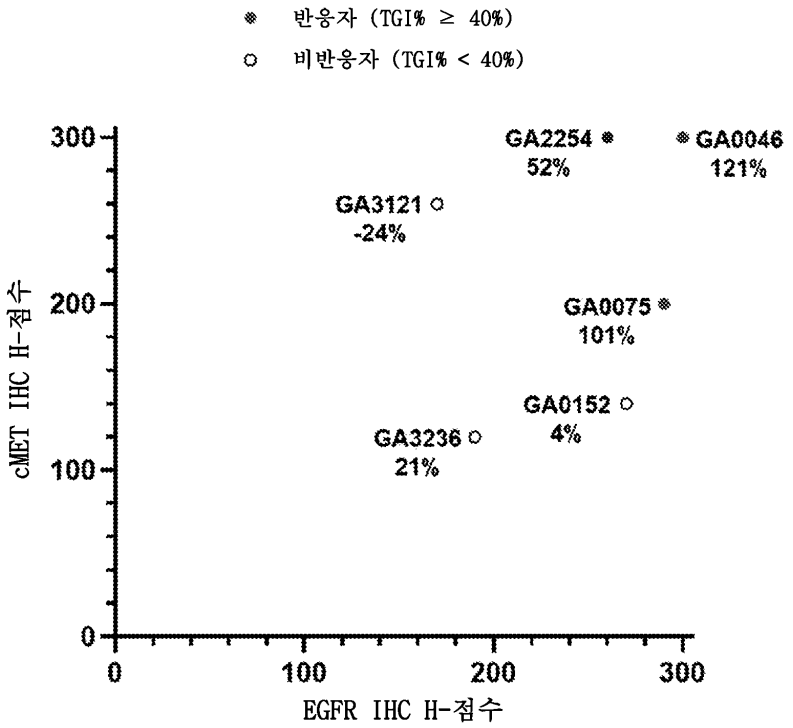
도면3f


F
GA3236
동종형 대조군, 10mpk, ip, BIW
아미반타맙, 10mpk, ip, BIW
종양 부피 (㎣)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
시험 일수

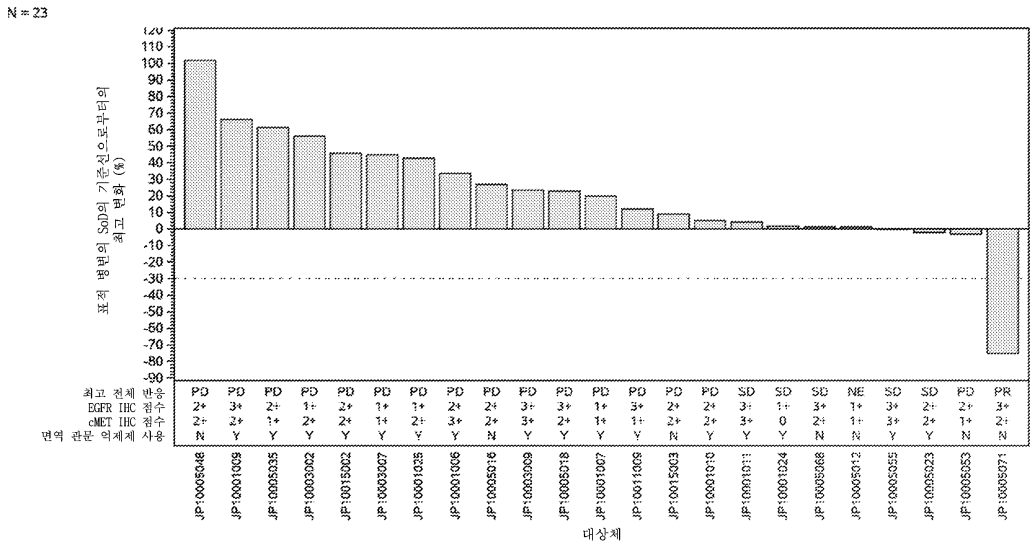
도면4


반응자 (TGI% ≥ 40%)
비반응자 (TGI% < 40%)
cMET IHC H-점수
EGFR IHC H-점수
300
200
100
0
0
100
200
300
ES11062
46%
ES11079
95%
ES0026
59%
ES11082
-26%
ES0148
6%
ES0176
3%
ES3862
49%
ES2267
36%
ES3431
113%
ES0110
91%
ES0136
14%
ES0178
100%

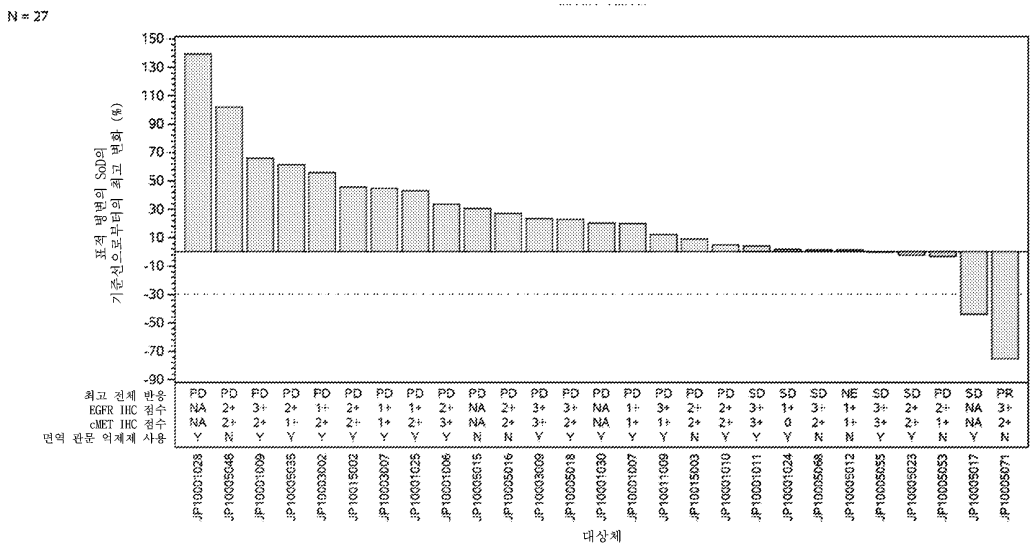
도면5


반응자 (TGI% ≥ 40%)
비반응자 (TGI% < 40%)
GA2254
52%
GA0046
121%
GA3121
-24%
GA0075
101%
GA0152
4%
GA3236
21%
cMET IHC H-점수
EGFR IHC H-점수
0
100
200
300

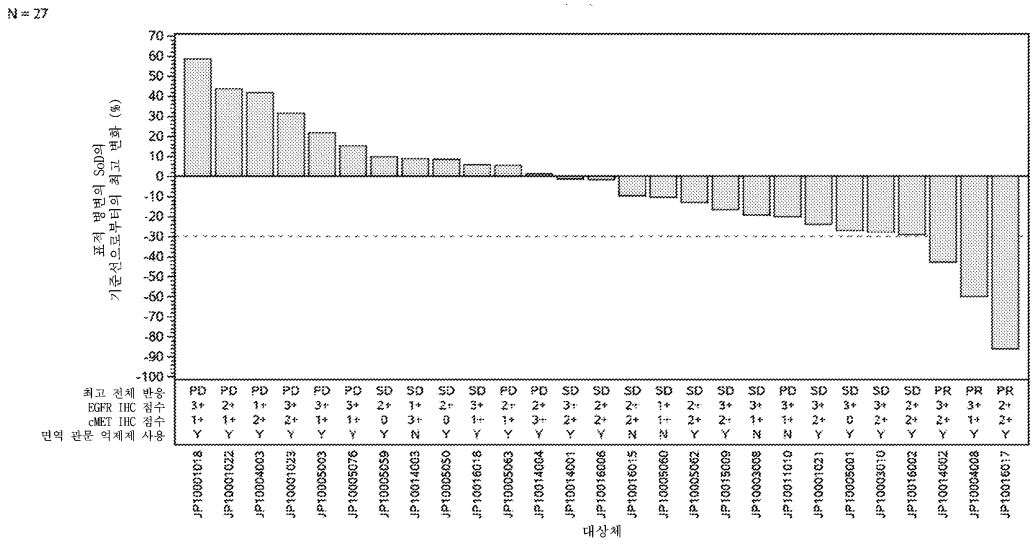
도면6


N = 23
표적 병변의 SoD의 기준선으로부터의 최고 변화 (%)
최고 전체 반응
EGFR IHC 점수
cMET IHC 점수
면역 관문 억제제 사용
대상체

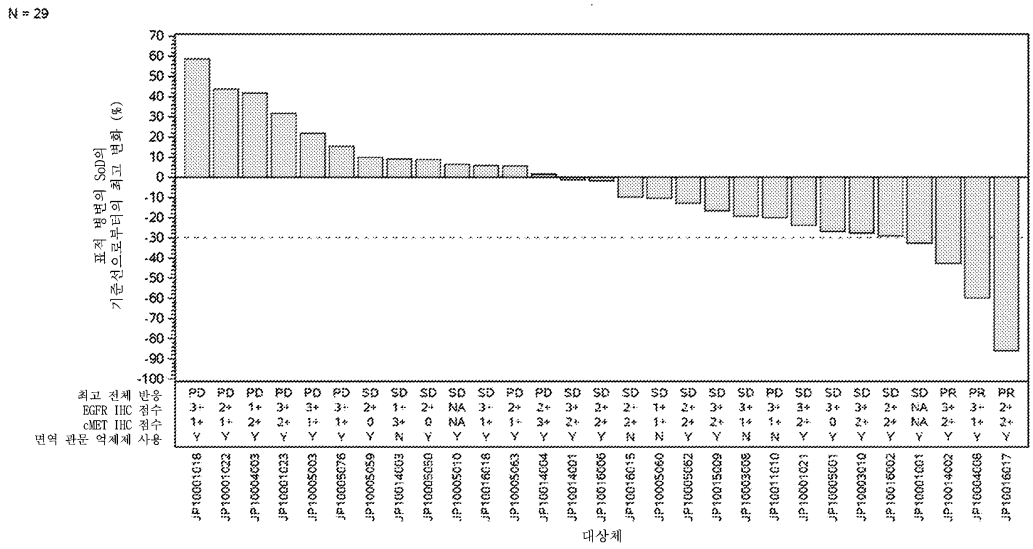
도면7


N = 27
표적 병변의 SoD의
기준선으로부터의 최고 변화 (%)
최고 전체 반응
EGFR IHC 점수
cMET IHC 점수
면역 관문 억제제 사용
대상체

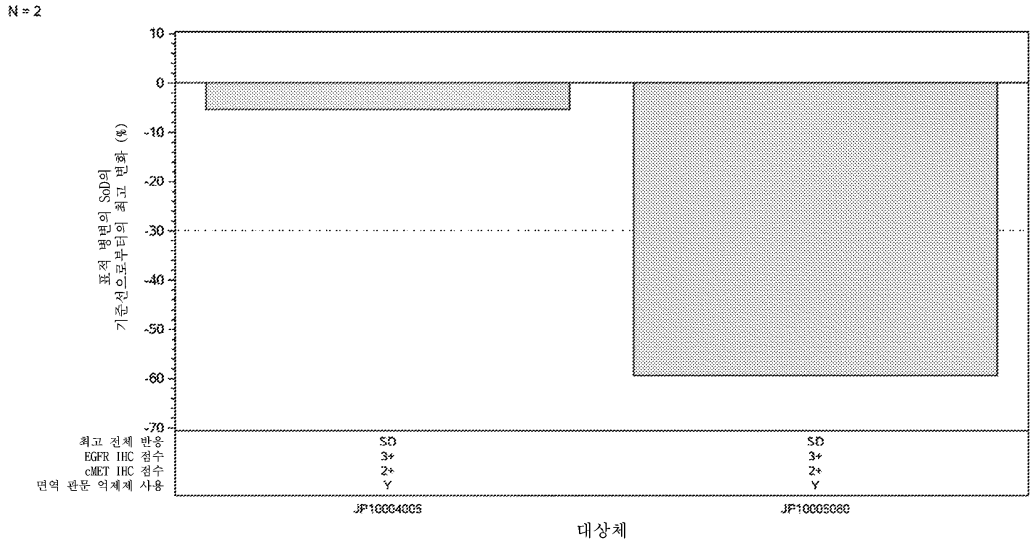
도면8


N = 27
표적 병변의 SoD의
기준선으로부터의 최고 변화 (%)
최고 전체 반응
EGFR IHC 점수
cMET IHC 점수
면역 관문 억제제 사용
대상체

도면9


N = 29
표적 병변의 SoD의 기준선으로부터의 최고 변화 (%)
최고 전체 반응
EGFR IHC 점수
cMET IHC 점수
면역 관문 억제제 사용
대상체

도면10


N = 2
표적 병변의 SoD의 기준선으로부터의 최고 변화 (%)
최고 전체 반응
EGFR IHC 점수
cMET IHC 점수
면역 관문 억제제 사용
대상체

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.