



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0137886
 (43) 공개일자 2017년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7033074
(22) 출원일자(국제) 2016년04월15일
 심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년11월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/027933
(87) 국제공개번호 WO 2016/168730
 국제공개일자 2016년10월20일
(30) 우선권주장
 62/149,271 2015년04월17일 미국(US)

(71) 출원인
 메리맥 파마슈티컬즈, 임크.
 미국 02139-1670 메사추세츠 캠브리지 원 켄달 스
 퀘어 스위트 비7201
(72) 발명자
 아디위자야 밤방
 미국 02478 메사추세츠주 벨몬트 브라이턴 스트리
 트 15
 크지베레 아코스
 미국 02155 메사추세츠주 메드포드 아쿠아비아 로
 드 67
 (뒷면에 계속)
(74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 세리반투맙에 의한 병용 치료

(57) 요 약

항-ErbB3 항체(예를 들어, 세리반투맙) 및 제2 항암 치료제의 조합을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 선택된 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 암은 혜례굴린(HRG) 양성 암인 암을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

C07K 16/2863 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

(72) 발명자

네링 레이첼 씨.

미국 02180 메사추세츠주 스톤햄 머틀 로드 12

맥베쓰 게빈

미국 01880 메사추세츠주 웨이크필드 소피아스 웨

이 9

명세서

청구범위

청구항 1

헤레글린(heregulin)(HRG) 양성 비소세포 폐암(NSCLC)을 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 상기 NSCLC를 치료하기 위해 21일 치료 주기의 제1일에 1회

i. 3000mg의 용량의 세리반투맙; 및

ii. 75mg/m²의 용량의 도세탁셀

로 이루어진 항신생물성 치료제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암은 RNA 동일계내 혼성화(RNA-ISH)에 의해 측정하였을 때 HRG mRNA에 대해 양성이고, 상기 HRG RNA-ISH는 1+ 이상의 점수를 발생시키는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 암은 정량적 RT-PCR에 의해 측정하였을 때 HRG에 대해 양성인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자는 국부 진행성 및/또는 전이성 NSCLC에 대한 적어도 하나의 전신 치료에 실패한 것인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대한 3개 이하의 전신 치료에 의한 치료 후 진행하고, 상기 전신 치료 중 하나는 백금 기반 요법을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 도세탁셀은 세리반투맙의 투여 적어도 30분 전에 동시투여되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 항신생물성 치료제는 정맥내로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 치료는 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 완전 관해, 부분 관해, 안정 병변, 전체 반응 속도의 증가 또는 병리학적 완전 관해로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 생성하는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 NSCLC는 EGFR 야생형인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 NSCLC는 편평 세포 암종인 방법.

청구항 11

HRG 양성 비소세포 폐암(NSCLC)을 가지는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에서 상기 NSCLC를 치료하기 위해 21일 치료 주기의 제1일에 1회

i. 3000mg의 용량의 세리반투맙; 및

i.i. 500mg/m²의 용량의 페메트렉시드

로 이루어진 항신생물성 치료제를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 종양은 RNA 동일계내 혼성화(RNA-ISH)에 의해 측정하였을 때 HRG mRNA에 대해 양성이고, 상기 HRG RNA-ISH는 1+ 이상의 점수를 발생시키는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 암은 정량적 RT-PCR에 의해 측정하였을 때 HRG에 대해 양성인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 환자는 국부 진행성 및/또는 전이성 NSCLC에 대한 적어도 하나의 전신 치료에 실패한 것인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 환자는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대한 2개 이하의 전신 치료에 의한 치료 후 진행하고, 상기 전신 치료 중 하나는 백금 기반 요법을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 페메트렉시드는 세리반투맙의 투여 적어도 30분 전에 동시투여되는 것인 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 치료는 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 완전 관해, 부분 관해, 안정 병변, 전체 반응 속도의 증가 또는 병리학적 완전 관해로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 생성하는 것인 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 NSCLC는 EGFR 암생형인 방법.

청구항 19

제11항에 있어서, 상기 NSCLC는 편평 세포 암종인 방법.

청구항 20

제11항에 있어서, 상기 항신생물성 치료제는 정맥내 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 2015년 4월 17일에 출원된 미국 가출원 제62/149,271호(이의 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 포함됨)의 이익을 주장한다.

배경 기술

[0002] 비소세포 폐암(NSCLC)

[0003] 폐암은 세계적으로 암 관련 사망의 주요 원인 중 하나이다. 2014년에만 진단된 224,410개의 새로운 사례가 있는 것으로 예측되어서, 모든 암 진단의 대략 13%를 구성한다. 2003-2009년의 기간 동안 진단된 사례의 경우, 1년 및 5년 생존율은 각각 43% 및 17%였다("American Cancer Society Facts and Figures 2014"). 폐암의 80% 초과는 비소세포 폐암(NSCLC)이고, 이들의 거의 2/3은 진행된 병기에서 진단된다. "제3 세대" 물질(파클리탁셀, 도세탁셀, 켐시타빈, 비노렐빈 또는 페메트렉시드)에 의한 백금 기반 이중 요법은 진행성 NSCLC의 치료에 대해 세

계적으로 치료 표준으로 생각된다. 그러나, 이 요법을 받은 환자의 오직 1/3이 제1선 치료 동안 객관적인 반응에 도달하고, 또 다른 20-30%는 질환의 안정화를 달성한다. 불행하게도, 거의 모든 이러한 환자는 최종적으로 이의 질환의 진행을 겪는다.

[0004] NSCLC에 대한 현재의 치료

[0005] 불응성(재발성, 즉, 제2선 치료) 진행성 NSCLC의 치료를 위해 현재 승인된 3개의 물질은 도세탁셀, 페메트렉시드 및 에를로티닙이다.

[0006] 브랜드 명칭 TAXOTERE(등록상표), DOCECAD(등록상표) - IUPAC 명칭 $1,7\beta,10\beta$ -트라이하이드록시-9-옥소-5 β ,20-에폭시탁스-11-엔-2 $\alpha,4,13\alpha$ -트리틸 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{(2R,3S)-3-[tert-뷰톡시카보닐]아미노]-2-하이드록시-3-페닐프로파노에이트}인 도세탁셀은 10회 이상의 주기에 걸쳐 3주마다 1시간 점적주사를 통해 통상적으로 투여되는 세포분열저지 탁산 항암 치료제이다. NSCLC의 제2선 치료에서 도세탁셀의 승인된 용량은 3주마다 1회 60분에 걸쳐 정맥내 75mg/m²이다. 도세탁셀은 세리반투맙 투약 전에 투여되어야 한다.

[0007] 브랜드 명칭 ALIMTA(등록상표) - IUPAC 명칭(2S)-2-{[4-[2-(2-아미노-4-옥소-1,7-다이하이드로 피롤로[2,3-d]페리미딘-5-일)에틸]벤조일]아미노}펜탄다이온산)인 페메트렉시드는 흉막 중피종 및 비소세포 폐암의 치료에 대해 현재 승인된 엽산 항대사물질이다. 이것은 통상적으로 각각의 21일 주기의 1일에 10분에 걸쳐 정맥내 500mg/m²의 용량으로 투여된다.

[0008] 난소암

[0009] 상피 난소암을 포함하는 난소암은 원발성 복막 암종 및 나팔관 암종이면서 암 관련 사망의 주요 원인이다. 난소암이 이의 초기 병기에서 비교적 무증상성이므로, 질환이 진행된 병기에 도달할 때까지 이것은 대개 진단되지 않은 채 있다. 진행성 난소암에 대한 표준 치료는 수술, 이어서 백금 기반 화학치료제, 예를 들어 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴 및 사트라플라틴, 또는 미세소관 억제제, 예컨대 파클리탁셀에 의한 화학치료를 포함한다. 난소암을 치료하기 위해 사용된 다른 약물은 베바시주맙, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 켐시타빈, 올라파립 및 토포테칸을 포함한다. 표준 치료가 대개 성공적이지만, 많은 환자는 대개 백금 기반 요법에 대한 내성의 발현에 의해 질환의 재발을 겪는다.

[0010] 세리반투맙, 항-ErbB3 단일클론 항체 치료제

[0011] 세리반투맙(이전에 MM-121 또는 Ab #6)은 인간 단일클론 항-ErbB3 IgG2이고; 예를 들어, 미국 특허 제7,846,440호; 제8,691,771호 및 제8,961,966호; 제8,895,001호, 미국 특허 공보 제20110027291호, 제20140127238호, 제20140134170호 및 제20140248280호, 및 국제 공보 제W0/2013/023043호, 제W0/2013/138371호, 제W0/2012/103341호, 및 미국 특허 출원 제14/967,158호를 참조한다.

[0012] 세리반투맙은 높은 특이성을 가지는 인간 ErbB3 상의 에피토프에 결합하는 재조합 인간 IgG2 mAb이다. IgG2 분자의 완전한 사합체 구조는 사슬내 및 사슬간 다이설파이드 결합에 의해 함께 연결된 2개의 중쇄(각각 445개의 아미노산) 및 2개의 람다 경쇄(각각 217개의 아미노산)로 이루어진다. 아미노산 서열(하기 참조)은 온전한 글라이코실화 단량체 IgG2에 대한 143kDa의 분자량을 예측한다. 글라이코실화 분석은 세리반투맙의 N 연결 글라이코실화를 입증하고, 이것은 온전한 글라이코실화 세리반투맙 단량체의 분자량에 대략 2.9kDa 기여하는 것으로 예측된다. 146kDa인, 온전한 글라이코실화 세리반투맙의 예측된 분자량은 질량 분광법에 의해 실험으로 결정된 바대로 실제 분자량의 0.2% 내이다. 세리반투맙의 등전점은 대략 8.6(등전점 맞춤 전기영동에 의해 결정된 바대로 주요 아이소폼)이다.

[0013] 세리반투맙은 (예를 들어, 1시간의 과정에 걸쳐) 정맥내 점적주사에 의해 투여되고, 2-8°C에서 저장되는, 약 6.5(6.2 내지 6.8의 범위)의 pH에서 20mM 히스티딘, 150mM 염화나트륨의 수성 용액 중에 25mg/ml의 농도로 10.1ml의 세리반투맙을 함유하는 무균 단일 사용 바이알 내의 깨끗한 액체 용액으로서 제공된다. 세리반투맙은 서열 번호 7의 아미노산 서열을 가지는 중쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 가지는 경쇄를 포함한다. 세리반투맙은 각각 서열 번호 9 및 11에 기재된 핵산 서열에 의해 코딩된 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 세리반투맙은 각각 서열 번호 10 및 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함한다. 세리반투맙은 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함한다.

[0014] 치료 결과의 평가

- [0015] NSCLC, 난소암, 원발성 복막 암종 및 나팔관 암종에 대한 치료 결과는 종양 반응에 대한 표준 측정치를 사용하여 평가된다. 치료에 대한 표적 병변(종양) 반응은 하기한 바대로 분류된다:
- [0016] 완전 반응(CR): 모든 표적 병변의 소실. 임의의 병리학적 림프절(표적이든 또는 비표적이든)은 10mm 미만의 짧은 축의 감소를 가져야 함;
- [0017] 부분 반응(PR): 기준치 합 직경을 기준으로 취하여, 표적 병변의 합의 적어도 30% 감소;
- [0018] 진행성 질환(PD): 연구에서 가장 작은 합을 기준으로 취하여(이것은 연구에서 가장 작은 경우 기준치 합을 포함함), 표적 병변의 합의 적어도 20% 증가. 20%의 상대 증가 이외에, 합은 적어도 5mm의 절대 증가를 또한 나타내야 함. (주의: 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 생각됨); 그리고
- [0019] 안정 병변(SD): 연구에 있으면서 가장 작은 합을 기준으로 취하여, PR에 대한 자격이 주어지도록 충분한 수축도 없고, PD에 대한 자격이 주어지도록 충분한 증가도 없다. (주의: 5mm 이상만큼 직경의 합을 증가시키지 않는 20% 이하의 변화는 안정 병변으로 코딩된다). 안정 병변의 상태가 배정되기 위해, 측정은 6주의 최소 간격으로 연구 진입 후 적어도 1회 안정 병변 기준을 만족시켜야 한다.
- [0020] 치료제에 대한 비표적 병변 반응은 하기로 분류된다:
- [0021] 완전 반응(CR): 모든 비표적 병변의 소실 및 종양 마커 수준의 정상화. 모든 림프절은 크기가 비병리학적이어야 한다(10mm 미만의 짧은 축). 종양 마커가 초기에 상부 정상 한계 초과인 경우, 이것은 완전한 임상 반응에서 고려되는 환자에 대해 정상화되어야 함;
- [0022] $\text{B}_1\text{-CR}/\text{B}_1\text{-PD}$: 하나 이상의 비표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계 초과의 종양 마커 수준의 유지; 그리고
- [0023] 진행성 질환(PD): 하나 이상의 새로운 병변의 출현 및 기존의 비표적 병변의 명백한 진행 중 어느 하나 또는 둘다. 이 문맥에서, 명백한 진행은, 단일 병변 증가가 아니라, 전체 질환 상태 변화를 나타내야 한다.
- [0024] 다른 예시적인 양성 반응
- [0025] 이 방법에 의해 치료된 환자는 NSCLC 또는 난소암, 원발성 복막 암종 및 나팔관 암종의 적어도 하나의 정후의 개선을 경험할 수 있다. 반응은 측정 가능한 종양 병변의 분량 및/또는 크기의 감소에 의해 또한 측정될 수 있다. 측정 가능한 병변은, 적어도 하나의 치수(가장 긴 직경이 기록되어야 함)에서, CT 스캔에 의한 10mm 초과(5mm 이하의 CT 스캔 슬라이스 두께), 임상 실험에 의한 10mm 캘리퍼 측정 또는 흉부 X선에 의한 20mm 초과로서 정확하게 측정될 수 있는 것으로 정의된다. 비표적 병변, 예를 들어 병리학적 림프절의 크기는 개선을 위해 또한 측정될 수 있다. 병변은 예를 들어 x선, CT, 또는 MRI 이미지를 사용하여 측정될 수 있다. 현미경판찰법, 세포학 또는 조직학은 치료에 대한 반응성을 평가하도록 또한 사용될 수 있다. 측정 가능한 종양이 반응 또는 안정 병변에 대한 기준을 달리 만족시킬 때 치료 동안 나타나거나 악화되는 유출물은, 유출물의 신생물성 기원의 세포학적 확인이 있는 경우에만, 종양 진행을 나타내도록 고려될 수 있다.
- [0026] NSCLC 난소암, 원발성 복막 암종 및 나팔관 암종에 대한 현재 승인된 치료가 여러 이익을 제공함에도 불구하고, 특히 진행성 또는 전이성 질환을 가지는 환자에 대한 개선의 여지가 훨씬 더 존재한다. 따라서, 진행성 NSCLC, 난소암, 원발성 복막 암종 및 나팔관 암종을 가지는 환자에 대한 더 효과적인 치료가 필요하다. 본 발명은 이 수요를 해결하고 추가적인 이익을 제공한다.

발명의 내용

- [0027] 항-ErbB3 항체 및 제2 항암 치료제의 복합제를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 선택된 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 조성물 및 방법이 제공된다.
- [0028] 암은 비소세포 폐암(NSCLC), 예를 들어 비평편 NSCLC일 수 있고, 제2 항암 치료제는 예를 들어 도세탁셀 또는 폐메트렉시드일 수 있고, 여기서 복합제는 특정한 임상 투약량 요법에 따라(즉, 특정한 용량 양에서 및 특정한 투약 스케줄에 따라) 투여된다(또는 투여를 위한 것이다). 암은 대신에 난소암(예를 들어, 지속성, 재발성, 내성 또는 불응성 난소암)일 수 있거나, 암은 원발성 복막 암종 또는 나팔관 암종일 수 있고, 이들의 각각에 대해 제2 항암 치료제는 예를 들어 파클리탁셀, 겔시타빈, 이리노테칸, 리포솜 이리노테칸(예를 들어, nal-IRI) 또는 리포솜 독소루비신, 예를 들어 DOXIL(등록상표)일 수 있다. 일 실시형태에서, 암은 유기백금 물질에 의한 이전의 치료 후 진행한(즉, 치료 불응성인) 국부 진행성 또는 전이성 NSCLC이다. 일 실시형태에서, NSCLC는 편평 세포 암종이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 EGFR 야생형이다.

- [0029] 일 양태에서, 성인 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항-ErbB3 항체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 항-ErbB3 항체는 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 제1 단일 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 제1 단일 용량은 적어도 하나의 추가적인 단일 용량이 뒤따르고, 적어도 하나의 추가적인 용량의 각각은 바로 이전 용량 후 3주에 투여되고, 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 투약량으로 투여된다.
- [0030] 제2 양태에서, NSCLC 종양을 가지고; 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2개 이하의 전신 치료(이들 치료 중 하나는 백금 기반 요법임)에 의한 치료 후 진행된 암 환자를 치료하는 방법이 제공되고; 상기 방법은 (1) 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항-ErbB3 항체, 및 (2) 도세탁셀 또는 폐메트렉시드의 각각의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0031] 제3 양태에서, 성인 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 조성물은 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 제1 단일 용량으로서 투여를 위한 것이다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 제1 단일 용량, 이어서 적어도 하나의 추가적인 단일 용량으로서 투여를 위한 것이고, 이들 각각의 적어도 하나의 추가적인 용량은 바로 이전 용량 후 3주에 투여되고, 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 투약량으로 투여된다.
- [0032] 일 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 난소암이다.
- [0033] 일 실시형태에서, 환자는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2개 이하의 전신 치료(이것은 이전의 백금 기반 요법임)에 의한 치료 후 진행한다. 또 다른 실시형태에서, 환자는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대해 3개 이하의 전신 치료(이것 중 하나는 이전의 백금 기반 요법임)에 의한 치료 후 진행한다. 또 다른 실시형태에서, 인간 환자는 항신생물성 치료제(예를 들어, 항암제)에 의한 이전의 치료 후 질환 진행 또는 재발 후 치료된다. 또 다른 실시형태에서, 인간 환자는 항신생물성 치료제의 실패 후 치료된다. 또 다른 실시형태에서, 암은 항신생물성 치료제에 대한 획득 내성을 가진 암으로서 확인된다.
- [0034] 임의의 상기 양태의 예시적인 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법은 항-ErbB3 항체와 함께 유효량의 제2 항암 치료제의 동시투여를 추가로 포함한다. 일 실시형태에서, 제2 항암 치료제는 도세탁셀이고, 도세탁셀의 유효량은 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 이다. 또 다른 실시형태에서, 제2 항암 치료제는 폐메트렉시드이고, 유효량은 $500\text{mg}/\text{m}^2$ 이다. 일 실시형태에서, 유효량의 도세탁셀 또는 폐메트렉시드는 항체의 투여 전 적어도 30분에 동시투여된다.
- [0035] 제4 양태에서, 성인 인간 환자에서 암을 치료하기 위한 조성물이 제공되고, 상기 조성물은 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 조성물은 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 제1 단일 용량으로서 투여를 위한 것이다. 일 실시형태에서, 상기 조성물은 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 제1 단일 용량, 이어서 적어도 하나의 추가적인 단일 용량으로서 투여를 위한 것이고, 이들 각각의 적어도 하나의 추가적인 용량은 바로 이전 용량 후 3주에 투여되고, 환자 몸무게와 무관하게 3000mg의 투약량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 상기 조성물은 $20\text{mg}/\text{kg}$ 의 용량의 투여를 위한 것이다. 일 실시형태에서, 난소암은 지속성, 재발성, 내성 또는 불응성 난소암이다.
- [0036] 제5 양태에서, 난소 종양, 원발성 복막 암종 또는 나팔관 암종을 가지는 암 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 (1) 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항-ErbB3 항체, 및 (2) 파클리탁셀, 이리노테칸, 또는 켐시티빈의 각각의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0037] 임의의 상기 양태의 예시적인 실시형태에서, 항-ErbB3 항체는 세리반투맙이다.
- [0038] 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 치료 방법은 하나 이상의 다른 항신생물성 물질(예를 들어, 다른 화학치

료제, 다른 항암제 또는 다른 소분자 약물)과 조합되어 세리반투맙을 투여하는 단계를 포함한다.

[0039] 일 실시형태에서, 3개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 2개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 1개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항암 치료제가 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항암 치료제는 세리반투맙의 투여와 동시에 또는 이것 전에 또는 후에 투여될 수 있다.

[0040] 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료되는 암은 헤레굴린(HRG) 양성 암인 암을 포함하고, 임의로 HRG 양성성은 HRG RNA-ISH 검정 또는 정량적 RT-PCR 검정에 의해 결정된다. 이러한 검정에서, 샘플은 이러한 검정이 세포마다 적어도 1-3 도트를 보이는 경우 양성인 것으로 결정되고, 세포는 환자 종양 샘플 유래이다. 일 실시형태에서, HRG 양성성은 FDA 승인된 시험에 기초한다. 일 실시형태에서, 암은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 국부 진행 또는 전이성이다. 또 다른 실시형태에서, 환자는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2개 이하의 전신 치료(이들 중 하나는 백금 기반 요법을 포함함)에 의한 치료 후 진행된다.

[0041] 일 실시형태에서, 임의의 상기 양태의 조성물 및/또는 방법을 포함하는 임의 치료는 종양 크기의 감소, 전이의 감소, 완전 관해, 부분 관해, 안정 병변, 전체 반응 속도의 증가 또는 병리학적 완전 관해로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 치료 효과를 생성한다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 시험관내 일련의 NSCLC 세포주에서 종식을 유도하기 위한 헤레굴린(HRG)의 역량이 생체내 세리반투맙에 대한 단일 물질 반응을 나타낸다는 것을 보여준다. 25개 중 9개의 EGFR 야생형 NSCLC 세포주는 HRG에 반응하고; 이것은 3D 회전타원체 배양물을 이용하여 CellTiter-Glo(등록상표)(CTG)에 의해 측정된 바대로 외인성으로 첨가된 HRG에 반응하여 증가한 세포 종식을 나타낸다.

도 2a-2d는 시험관내 HRG에 반응성인 세포가 생체내 세리반투맙에 반응하지만, 시험관내 HRG에 반응성이 아닌 세포주는 생체내 세리반투맙에 반응하지 않는다는 것을 보여주는 4개의 그래프이다. HRG 반응성 세포주 A549(도 2a) 및 H322M(도 2b), 및 HRG 비반응성 세포주 H460(도 2c) 및 HOP-92(도 2d)가 도시되어 있다. 세리반투맙 반응을 표시하는 시간에 따른 종양 용적이 도시되어 있다.

도 3a-3d는 5nM HRG가 96시간 후 복수의 세포주에서 3D 회전타원체 종식 검정에서 도세탁셀(111nM, 도 3a) 및 페메트렉시드(1111nM, 도 3b)에 대한 내성을 유도한다는 것을 보여주는 4개의 그래프이고; 도 3c 및 도 3d는 세리반투맙(1 μ M, "MM-121")에 의한 치료가 NSCLC 세포주(A549, EKX, H358, H322M, Calu-3, H661, H441, H1355, H430)에서 도세탁셀(도 3c) 및 페메트렉시드(도 3d)에 대한 감수성을 복원한다는 것을 보여준다.

도 4는 TCGA 데이터 세트에 기초한 상이한 표시에 걸친 HRG mRNA 발현 수준을 보여주는 일련의 그래프이다.

도 5a 및 도 5b는 MM-121-01-101 II상 연구(도 5a) 및 상업적으로 기원한 생검 견본(도 5b) 둘 다로부터의 NSCLC 조직 샘플에 걸친 HRG mRNA 발현을 보여주는 2개의 그래프이다.

도 6a-6c는 용량 및 간격에 의한 체중 기준 및 고정된 투약 요법에 대한 세리반투맙 약동학을 보여주는 일련의 상자 그림(사분 범위 및 아웃라이어를 나타냄)이다. 도 6a는 세리반투맙 최대 농도(Cmax, mg/l)를 나타내고, 도 6b는 세리반투맙 최소 농도(Cmin, mg/l)를 나타내고, 도 6c는 세리반투맙 평균 농도(AvgConc, mg/l)를 나타낸다. 체중 기반 및 고정된 용량은 y축을 따라 나타난다.

도 7a-7c는 헤레굴린이 화학치료제의 종류와 무관하게 치료에 대한 내성을 매개하고, 세리반투맙("MM-121")과의 동시투여가 이의 내성을 무효화한다는 것을 보여주는 일련의 그래프이다. 난소암의 마우스 OVCAR8 이종이식 모델에서, 종양 보유 마우스를, 단일치료로서 단독으로 또는 세리반투맙의 고정된 용량에 의해, 파클리탁셀(도 7a), 이리노테칸(도 7b) 또는 켐시타빈(도 7c)에 의해 치료하였다. 각각의 경우에, 파클리탁셀, 이리노테칸, 켐시타빈 단일치료에 의해 치료된 종양은 시간이 지남에 따라 진행하기 시작하는 반면, 화학치료제가 세리반투맙과 동시투여될 때 이 효과는 크게 감소하였다. 대조군 마우스는 PBS 단독을 받았다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 세리반투맙 및 탁산(예를 들어, 도세탁셀) 또는 엽산 항대사물질(예를 들어, 페메트렉시드)의 조합을 사용하여 인간 환자에서 백금 불응성 NSCLC(예를 들어, 국부 진행성 또는 전이성 NSCLC)의 효과적인 치료를 위한 방법이

본 명세서에 제공된다. I. 환자 선택

[0044] 치료에 선택된 NSCLC 환자는 국부 진행성 또는 전이성 NSCLC에 대해 적어도 1개, 그러나 3개 이하의 전신 치료에 실패한 성인 환자이고, 전신 치료에 실패한 이들 중 하나는 백금 기반 치료(예를 들어, 이중 치료)이어야 한다. 또 다른 양태에서, NSCLC 환자는, 하기 실시예에 기재된 바대로, RNA-ISH 검정에 의해 평가된 바대로 헤레큘린(HRG) mRNA에 양성인 하나 이상의 NSCLC 종양을 가진다. 일 실시형태에서, NSCLC 종양은 FDA 승인된 시험에 의해 평가된 바와 같이 HRG에 대해 양성이다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이전에 항신생물성 치료제를 받고 항신생물성 치료제에 내성을 발생시킨 이를 필요로 하는 인간 환자에서 암(예를 들어, NSCLC)의 효과적인 치료를 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 상기 방법은 세리반투맙 및 탁산(예를 들어, 도세탁셀) 또는 엽산 항대사물질(예를 들어, 페메트렉시드)을 투여함으로써 이전에 항신생물성 치료제를 받고 항신생물성 치료제에 내성을 발생시킨 이를 필요로 하는 인간 환자에서 암을 치료하는 단계를 포함한다.

II. 병용 치료

[0047] 세리반투맙은 NSCLC를 가지는 선택된 대상체에게 탁산(예를 들어, 도세탁셀) 또는 엽산 항대사물질(예를 들어, 페메트렉시드)과 동시투여될 것이다. 또 다른 실시형태에서, 세리반투맙은 난소암, 원발성 복막 암종 또는 나팔관 암종을 가지는 선택된 대상체에게 파클리탁셀, 이리노테칸 또는 켐시타빈과 동시투여될 것이다.

[0048] "동시투여한다"는 세리반투맙 및 탁산 또는 엽산 항대사물질의 동시 또는 순차적 투여를 의미한다. 순차적일 때, 동시투여는 세리반투맙 및 탁산 또는 엽산 항대사물질 둘 다가 치료된 환자에서 동시에 존재하도록 짧은 기간 내에 발생해야 한다.

[0049] 일 실시형태에서, 세리반투맙은 탁산 도세탁셀과 동시투여된다. 도세탁셀은 유방암 및 NSCLC(후 백금 치료)를 치료하는 데 있어서의 단일 물질 사용에 대해, 및 호르몬 불응성 전립선암, NSCLC(시스플라틴과 조합되어), 위선암 및 두경부의 편평 세포 암종의 치료에 대해 병용 치료에서 승인되었다. NSCLC의 치료에 대한 도세탁셀의 승인된 용량 요법은, 3주마다 1회 1시간에 걸쳐 정맥내 주어진, $75\text{mg}/\text{m}^2$ 이다.

[0050] 또 다른 실시형태에서, 세리반투맙은 상표명 ALIMTA(등록상표) 하에 또한 판매되는 엽산 항대사물질 페메트렉시드와 동시투여된다. ALIMTA는 비편평 세포 NSCLC 및 중피종의 병용 치료 치료에 대해 승인되었다. ALIMTA의 추천된 용량은 각각의 21일 주기의 1일에 $500\text{mg}/\text{m}^2$ i.v.이다. 병용 치료 요법에서 독성이 관찰되는 경우 용량 감소가 필요할 수 있고, 후속하는 주기에서 조정될 수 있다.

[0051] 또 다른 실시형태에서, 3개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 2개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 1개 이하의 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항암 치료제는 치료 주기 내에 세리반투맙과 조합되어 투여되지 않는다. 또 다른 실시형태에서, 다른 항암 치료제는 세리반투맙의 투여 전에 또는 후에 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0052] 본 명세서에 사용된 바대로, "항신생물성 물질"은 인간에서의 신생물, 특히 악성(암성) 병변, 예컨대 암종, 육종, 림프종 또는 백혈병의 발생 또는 진행을 저해하는 기능 특성을 가지는 물질을 의미한다. 전이의 저해는 흔히 항신생물성 물질의 특성이다.

III. 치료 프로토콜

[0054] 진행성 또는 전이성 NSCLC를 가지는 선택된 환자는 적어도 하나의 21일 치료 주기의 제1일에 치료된다. 제1 치료 주기 전에, 환자는 전치료 요법을 겪는다. 요법은 곧 있을 화학치료학적 치료제(예를 들어, 페메트렉시드 또는 도세탁셀)에 특이적이고, 페메트렉시드 또는 도세탁셀 관련 독성을 완화시키도록 설계된다. 도세탁셀 전치료는, 도세탁셀 투여 전에 1일에 시작하여, 3일 동안 코르티코스테로이드, 예컨대 텍사메타손(예를 들어, 1일 2회 8mg)에 의한 전투약을 포함한다. 페메트렉시드 전치료는, 제1의 21일 주기의 시작 전에 적어도 7일에 시작하여, 일일 기반으로 저용량 경구 엽산 제제(또는 엽산을 함유하는 멀티비타민)에 의한 전투약을 포함한다. 각각의 21일 주기의 1일에, 환자는 세리반투맙의 투여 전 적어도 30분에 정맥내 도세탁셀 또는 페메트렉시드의 표준 용량을 받을 것이다. 이후, 세리반투맙은 90분(제1의 21일 주기의 1일에) 또는 60분(임의의 후속하는 21일 주기의 1일에)에 걸쳐 정맥내 투여된다.

[0055] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "고정된 용량"(또한 "플랫 용량" 또는 "플랫-고정된 용량"으로 공지됨)은 환자의 체중 또는 체표면적(BSA)과 관련하여 성인 환자에게 투여되는 측정된 용량을 의미하도록 사용된다. 고정된

용량은 따라서 mg/kg(중량 기반) 용량, 또는 mg/m²(BSA) 용량으로 제공되지 않고, 오히려 단일 투여에서 성인 환자에게 투여되는 물질의 절대 양(예를 들어, 항-ErbB3 항체의 mg)으로 제공된다.

IV. 결과

개시된 프로토콜에 따라 치료된 환자는 표적 병변과 관련하여 CR, PR 또는 SD를 나타낼 수 있다. 또 다른 실시 형태에서, 이렇게 치료된 환자는 종양 수축 및/또는 성장 속도의 감소, 즉 종양 성장의 억제를 경험한다. 또 다른 실시 형태에서, 종양 세포 증식은 감소 또는 저해된다. 대안적으로, 하기 중 하나 이상은 치료에 대한 유리한 반응을 나타낼 수 있다: 암 세포의 수는 감소할 수 있음; 종양 크기는 감소할 수 있음; 말초 장기로의 암 세포 침윤은 저해, 방해, 감속화 또는 중단될 수 있음; 종양 전이는 감속화 또는 저해될 수 있음; 종양 성장은 저해될 수 있음; 종양의 재발은 예방 또는 지연될 수 있음; 암과 연관된 하나 이상의 증상은 어느 정도 경감될 수 있다. 양호한 반응의 다른 표시는 측정 가능한 종양 병변 또는 비표적 병변의 분량 및/또는 크기의 감소를 포함한다.

V. 키트 및 단위 제형

외부 용기(예를 들어, 백, 클램쉘(clamshell) 또는 박스) 내에 함유된 내부 용기(예를 들어, 바이알)에, 이전 방법에서 사용하기 위한, 치료학적 유효 단위 제형에서(예를 들어, 단일 용량으로서), 서열 번호 1(CDRH1), 서열 번호 2(CDRH2) 및 서열 번호 3(CDRH3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 서열, 및 서열 번호 4(CDRL1), 서열 번호 5(CDRL2) 및 서열 번호 6(CDRL3)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 서열을 포함하는 항-ErbB3 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 포함하는 키트가 또한 제공된다. 임의로, 항-ErbB3 항체는 세리반투맙이다. 단위 제형은, 내부 용기로부터 필요한 양의 제거를 수월하게 하도록, 통상적으로 임의로 투약량 양(예를 들어, 3000mg)보다 약간 초과인 약물의 양을 포함할 것이다. 이 투약량 양은 다중 바이알, 예를 들어 12 x 10.1ml 바이알 또는 6 x 20ml 바이알을 포함할 수 있다. 키트 내의 각각의 바이알은 동일한 룻트 번호를 포함해야 한다. 키트는 실행자(예를 들어, 의사 또는 간호사)가, 본 명세서에 교시된 방법에 따라 NSCLC 환자에게 내부에 함유된 항체 조성물(및 있다면 다른 약물)을 투여하도록 허용하도록, 예를 들어 투여 매개변수 및 스케줄을 포함하는 설명서를 임의로 또한 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 키트는 예를 들어 각각 별개의 용기 내에, 임의로 단일 용량 단위 제형 내에 도세탁셀 및/또는 폐메트렉시드를 추가로 포함한다. 키트는 약제학적 조성물(들)을 투여하는 데 필요한 희석제, 기계, 또는 장치, 예를 들어 무균 희석제, 예를 들어 주사용 식염수 또는 엑스트로스 용액의 용기; 주사기 또는 주사기들(예를 들어 프리필드 주사기); 카테터, 피하(IV) 침, IV 인퓨전 세트 중 하나 이상을 추가로 함유할 수 있다.

하기 실시예는 단지 예시적이고, 많은 변경 및 균등물이 본 개시내용을 읽을 때 당해 분야의 당업자에게 명확해지면서, 임의의 방식으로 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 한다.

본 명세서에 인용된 모든 특허, 특히 출원 및 공보는 본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

실시예

방법

헤레굴린(HRG) RNA-ISH를, 실시예 3에서의 중심 침 생검(core needle biopsy) 분석을 제외하고, 하기 및 2014년 12월 29일에 출원된 "Biomarker Profiles for Predicting Outcomes of Cancer Therapy with ErbB3 Inhibitors and/or Chemotherapies"인 계류 중인 국제 출원 제PCT/US2014/072594호에 기재된 바대로 수행한다.

RNA-ISH 검정

이 검정에서, Advanced Cell Diagnostics(등록상표)(“ACD”(캘리포니아주 헤이워드)) RNAscope(등록상표) 검정의 하기 변형을 이용하여, FFPE 종양 샘플을 HRG RNA 수준에 대해 점수 매긴다. 구체적으로, 세포를 투파시키고 HRG에 특이적인 일련의 올리고뉴클레오타이드 “Z” 프로브(예를 들어, US 특허 제7,709,198호 참조)와 항온처리한다. “Z” 프로브를 사용하는 것, 그리고 전사체마다 다중 세트의 프로브를 사용하는 것은 표준 ISH 방법에 비해 검정의 특이성을 증가시킨다. 이 검정에서 사용될 수 있는 일 HRG 프로브 세트는 ACD 파트 311181호이다. ACD에 의해 제조된(그리고 RNAscope(등록상표) 검정에서 사용된) 또 다른 HRG 프로브 세트는, 서열 번호 42의 뉴클레오타이드 442-2977을 포함하는 HRG 전사체의 1919개의 염기의 길이의 영역을 표적화하고, 15개의 별개의 HRG 아이소폼(α , β 1, β 1b, β 1c, β 1d, β 2, β 2b, β 3, β 3b, γ , γ 2, γ 3, ndf43, ndf34b 및 GGF2)을 함께 검출하는, 각각 25개의 염기 길이인, 62개의 프로브(31개의 쌍)를 포함한다. Z 프로브 항온처리 후, 표적 전사체에 결합한 인접한 Z 프로브의 쌍에 오직 혼성화할 수 있는 프리앰플리파이어를 첨가한다. 이것은 비특이적

결합의 증폭을 최소화한다. 이후, 몇몇 순차적 증폭 단계는 프리앰플리파이어에 대한 서열 특이적 혼성화에 기초하여 수행되고, 이후 종양 조직에서의 HRG RNA 수준의 반정량적 측정이 가능하게 하는 효소 매개 발색 검출이 후행한다.

[0067] 단계 1: 내인성 포스파타제 및 페옥시다제를 차단하고 RNA 결합 부위를 벗기도록 FFPE 조직 절편을 탈파라핀화하고 전처리한다. 단계 2: 인접한 서열에서 표적 RNA에 특이적으로 혼성화하는, 표적 특이적 이중 Z 프로브를 적용한다. 단계 3: 표적은 프리앰플리파이어 올리고뉴클레오타이드, 앰플리파이어 올리고뉴클레오타이드, 최종 HRP 접합된 올리고뉴클레오타이드 및 DAB의 순차적 적용에 의해 검출된다. 단계 4: 슬라이드는 광학 현미경을 사용하여 가시화되고, 병리학자에 의해 점수 매겨진다.

[0068] 검정을 점수 매기기 위해, 4개의 세포주의 기준 조직 마이크로어레이(tissue microarray: TMA)를 종양 샘플에 따라 염색한다. 이 세포주는 저로부터 고의 범위의 상이한 수준의 HRG를 발현한다. 이후, 병리학자는 기준 TMA 와의 가시적 비교에 기초하여 환자 샘플에 점수를 배정한다.

1. 샘플 제조 및 염색

[0069] 환자 샘플 제조 및 병리학자 검토 절차는 qIHC 검정과 유사한다. 생검 또는 수술 절제 시, 환자 종양 샘플을 통상적으로 실온에서 20-24시간 동안 고정액(10% 중성 완충 포르말린)에 즉시 위치시킨다. 이후, 샘플을 70% 에탄올로 읊기고, 표준 병원 절차에 따라 파라핀 중에 포매한다. 검정을 수행하기 전에, 샘플의 4 μ m 절편을 준비하고 양으로 하전된 75 x 25mm 유리 슬라이드에 탑재한다. 이것을 개선된 조직 접착을 위해 소성(65°C에서 10-30분)하고, 조직 보존을 위해 파라핀 중에 침지시키고, 질소 하에 실온에서 저장한다. 병리학자가 종양 함량, 품질 및 임상 진단에 대해 검토하는, 일상적 H&E 염색을 위해 절편 중 하나를 사용한다. 병리학자는 종양, 지질 및 고사의 부위를 구별한다. 이 검토에 따라, 인접한 또는 근처의 조직 절편(H&E 절편의 20 μ m 내)을 검정에 사용한다.

[0070] ACD로부터 RNAscope(등록상표) 검정에 대해 전처리 용액, 표적 프로브 및 세척 완충제를 얻는다. 검정을 수동으로, 또는 VENTANA 자동염색장치(Discovery XT)를 사용하여 실행할 수 있다. 수동 검정을 위해, 40°C 항온처리를 HybEZ 오븐(ACD) 내에서 금속 슬라이드 트레이에서 수행한다. 자동화 검정을 위해, 자동염색장치에 의해 항온처리 온도를 제어하였다. ACD 소프트웨어를 사용하여 VENTANA 자동염색장치에서 RNAscope(등록상표) 검정을 실행한다.

[0071] 검정을 시작하기 위해, 샘플을 65°C에서 30분 동안 소성함으로써 탈파라핀화하고, 자일렌(2 x 20분) 및 100% 에탄올(2 x 3분) 중에 순차적으로 액침시킨다. 공기 건조 후, 조직을 내인성 효소(발색 검출 시약에 의해 배경을 생성하는 포스파타제 및 페옥시다제)를 차단하는 Pretreat1 용액에 의해 커버하고, 실온에서 10분 동안 항온처리하고, 이후 dH₂O 중에 액침시킴으로써 2회 세정한다. 이후, 슬라이드를 15분 동안 비등하는 Pretreat2 용액 중에 항온처리하고, 이것은 결합 부위를 벗기고, dH₂O의 용기로 즉시 읊긴다.

[0072] dH₂O(2 x 2분) 중에 액침시킴으로써 세척한 후, 조직을 Pretreat3 용액에 의해 커버하고, HybEZ 오븐에서 40°C에서 30분 동안 항온처리한다. Pretreat3 용액은 프로테아제를 함유하고, 이것은 단백질의 RNA 전사체를 스트립하고 이를 표적 프로브에 노출시킨다. dH₂O 중에 슬라이드를 2 x 2 분 세척한 후, 조직을 상기 기재된 15개의 아이소폼 검출 HRG RNAscope(등록상표) 프로브에 의해 커버한다. 연속 조직 절편을 40°C에서 2시간 동안 양성 대조군 프로브(단백질 포스파타제 1B(PP1B) ACD 파트 313901호), 음성 대조군 프로브(박테리아 유전자 DapB - ACD 파트 310043호) 또는 HRG 프로브와 항온처리한다. 슬라이드를 1x RNAscope(등록상표) 세척 완충제에 의해 세척(2 x 2분)한 후, Amp1 시약과 항온처리한다. Amp1 항온처리 조건(30분, 40°C)은 RNA 전사체에 결합한 인접한 프로브의 쌍에만의 결합을 선호한다. 슬라이드를 RNAscope(등록상표) 세척 완충제 중에 액침에 의해 세척한 후, 후속하는 증폭 시약과 항온처리한다.

[0073] 신호 증폭을 위해, 각각의 순차적으로 적용된 시약은 이전의 시약에 결합하고, 이전의 단계에 존재하는 신호를 증폭시킨다. 증폭 단계는 Amp2(15분, 40°C), Amp3(30분, 40°C), Amp4(15분, 40°C), Amp5(30분, 실온) 및 Amp6(15분, 실온)을 포함할 수 있다. Amp6인, 최종 시약을 겨자무과산화효소(HRP)에 접합할 수 있다. 전사체를 가시화하기 위해, 이후 슬라이드를 실온에서 10분 동안 ACD 염색 시약과 항온처리하고, 이것은 다이아미노벤자린(DAB)을 함유한다. dH₂O에 의해 세정함으로써 색원체 전개를 중단시켰다. 이후, 핵을 회색 염화암모늄에 의해 청색이 된 헤마톡시린에 의해 대조염색한다. 염색된 슬라이드를 80% 에탄올(2 x 5분), 100% 에탄올(2 x 5분) 및 자일렌(2 x 5분) 중에 액침한 후, Cytoseal 비-수성 마운팅 배지(Thermo Scientific, 8312-4)에 의해 카버슬리

평(coverslapping)한다.

[0075] 2. 바이오마커 값의 생성

[0076] 생성되는 바이오마커 값은 병리학자 점수의 복합체이다. 검정을 점수 매기도록, 4개의 상이한 세포주의 플러그를 포함하는 TMA는 각각의 염색 실행에 포함된다. TMA를 생성하기 전에 세포주 플러그를 제조한다. 준포화(sub-confluent) 밀도로 성장한 배양된 세포를 트립신화에 의해 수확하고, PBS 중에 세정하고, 4°C에서 16-24시간 동안 고정한 후, PBS 중에 세정하고, 70% 에탄올 중에 재현탁시킨다. 이후, 세포를 대략 12,000rpm에서 1-2분 동안 원심분리하여 치밀한 세포 펠렛을 생성하고, 이후 이것을 저용점 아가로스에 의해 코팅한다. 아가로스 펠렛을 4°C에서 70% 에탄올 중에 저장하고, 파라핀 중에 포매한 후, TMA를 작제한다.

[0077] 세포 펠렛의 일부를 취하고 이것을 빈 수취 파라핀 블록으로 플러그하기 위해, 0.6mm 편치가 사용된, 예를 들어 Manual Tissue Arrayer(MTA-1, Beecher Instruments)를 사용하여 어레이를 구축한다. 병리학자는 TMA의 이미지를 사용하여 0(검출 불가) 내지 4(높은)의 범위의 점수를 제공한다. 병리학자는 각각의 집단에서의 세포의 백분율에 따라 (이용 가능한 경우) 종양 세포의 상부의 2개 집단에 대해 2의 점수를 제공하고 기질 세포의 상부 집단에 대해 1의 점수를 제공한다. 그래서, 예를 들어 환자 샘플은 3의 점수로 20% 종양, 2의 점수로 40% 종양 및 2의 점수로 60% 기질을 가질 수 있다. 점수는 표적 프로브(HRG), 및 양성 대조군 프로브(PP1B) 및 음성 대조군 프로브(DapB)에 대해 제공된다.

[0078] 실시예 1: 세리반투맙은 헤레골린(HRG)에 반응성인 폐암 세포주의 성장에 대한 시험관내 및 생체내 단일 물질 활성을 보여준다

[0079] RNA-ISH 검정 및 바이오마커 분석을 상기 기재된 바대로 수행하였다. 이 연구는 25개 중 9개의 EGFR 야생형 NSCLC 세포주가 HRG에 반응한다는 것을 나타낸다: 이것은 3D 회전타원체 배양물을 이용하여 CellTiter Glo(등록 상표) 발광 세포 생존능력 검정(Promega)에 의해 측정된 바대로 외인성으로 첨가된 HRG에 반응하여 증가한 세포 증식을 나타낸다(도 1).

[0080] 피하 마우스 이종이식에서 세리반투맙의 단일 물질 활성을 평가하도록 2개의 HRG 반응성 세포주 및 2개의 비반응성 세포주를 선택하였다. 마우스에 3일마다(Q3D) 300μg 세리반투맙을 투약하였다. 도 2a 및 도 2b에 도시된 바대로, HRG 반응성 세포주(각각 A549 및 H322M)는 생체내 단일 물질로서 세리반투맙에 반응하였다. 반대로, 시험관내 HRG에 반응성이 아닌 H460 및 Hop92는 생체내 세리반투맙에 반응하지 않았다(각각 도 2c 및 도 2d). 세리반투맙 반응성 이종이식 종양에서 높은 조직 HRG mRNA 수준이 측정되었다. 흥미롭게도, 자가분비 HRG 신호전달을 나타내는 인간 HRG mRNA 및 기질 유래 근거리분비 신호전달을 나타내는 마우스 HRG mRNA의 둘 다는 HRG 반응성 종양에서 관찰되었다. 이 데이터는 EGFR 야생형 NSCLC 세포주의 하위집단이 HRG에 반응성이고, 이 세포주가 HRG의 제조를 유도하고, 조직에서의 HRG의 존재가 생체내 세리반투맙 반응에 필요한 것으로 보여서, 종양이 HRG를 발현하지 않은 환자의 배제를 추가로 지지한다는 것을 나타낸다.

[0081] 실시예 2: 세리반투맙 치료는 폐암 세포주에서의 폐메트렉시드 및 도세탁셀에 대한 HRG 유도된 내성을 극복할 수 있다

[0082] 도 3a-3d에 도시된 바대로, HRG는 일련의 9개의 폐암 세포주에서 폐메트렉시드 및 도세탁셀에 대한 내성을 유도한다. HRG 추진 ErbB3 신호전달은 PI3K/AKT 경로를 통해 생존 신호전달을 매개하고, 세포독성 화학치료제에 비감작화를 부여하는 일반적인 기전으로서 연루된다. 도 3a 및 도 3b에 도시된 바대로, HRG는 EGFR 야생형 NSCLC 세포주의 하위집단에서 폐메트렉시드 및 도세탁셀에 대한 내성을 유도한다. 3D 회전타원체 배양물을 사용하여 일련의 9개의 세포주에서 HRG의 존재 또는 부재 하에 증식을 측정하였다. 완전 용량 반응 곡선이 얻어지지만, 결과는 화학치료제의 단일 관련 용량에 대해 오직 보여진다. 이 세포주 중 3개(HRG에 가장 반응성인 것)에서, HRG의 첨가 시 도세탁셀 및 폐메트렉시드 둘 다에 의한 세포 생존능력의 저해가 감소하였다. 사실, HRG는 % 저해에 대한 음의 값으로 나타낸 바대로, 심지어 화학치료제의 존재에서 증식을 유도하였다. 중요하게는, 세리반투맙이 HRG 이외에 첨가될 때, 도세탁셀 및 폐메트렉시드 둘 다에 대한 민감성은 이 세포주에서 복원되었다(도 3c 및 도 3d).

[0083] 실시예 3: NSCLC 조직 샘플에서의 HRG mRNA 발현 수준

[0084] 유방암 및 난소암에서의 세리반투맙의 이전의 무작위화 II상 임상 실험으로부터의 종양 샘플의 분석은 (상기 기재된 PCT/US2014/072594에 따라) 정량적 RT-PCR에 의해 측정된 바와 같은 기준 유전자에 대한 -5의 HRG 발현의 CT 수준이 세리반투맙 활성에 대한 한계치 값이라는 것을 나타낸다. 한계치 이상(-5 이상)의 HRG 발현을 가지는 환자에서, 관리 표준 치료제에 의해 동시투여된 세리반투맙에 의해 치료된 환자에서 증가한 PFS가 관찰되었다.

이 한계치가 검출 가능한 HRG 코딩 RNA의 존재에 거의 상응하므로, 매우 다양한 고체 종양에서 검출 가능한 HRG 발현의 보급을 결정하도록 The Cancer Genome Atlas(TCGA; <http://cancergenome.nih.gov/>) 데이터세트는 분석하였다(도 4). 데이터는 NSCLC가 HRG 추진 ErbB3 신호전달이 특히 우세한 표시라는 것을 제시한다.

[0085] 또한, EGFR 야생형 NSCLC(MM-121-01-101)에서의 세리반투맙의 연구에 등록한 환자로부터 얻은 전치료 중심 침생검에서 (또한 PCT/US2014/072594에 따라) RNA 동일계내 혼성화(RNA-ISH) 검정을 이용하여 HRG 발현을 평가하였다. 종합적으로, 샘플의 54%는 1+(즉, 1-3 도트/세포(20-40X 확대에서 가시적) 또는 초파로 점수 매겨진다(도 5a). 더욱이, 분석을 확대하고, Cureline, Inc.(캘리포니아주 샌프란시스코)로부터 구한 추가적인 53개의 기록 병변 및 생검을 분석하였다(도 5b). MM-121-01-101 폐 연구에서의 결과에 필적하게, 1+ 초파의 점수를 가지는 RNA-ISH에 의한 HRG mRNA의 우세가 44-54% 사이에 발견되었고, 세리반투맙의 첨가로부터 증가한 PFS와 상관되었다.

[0086] 실시예 4: 도세탁셀 또는 페메트렉시드와의 조합을 위한 세리반투맙 용량의 결정

[0087] 집단 약동학(PK) 분석은 세리반투맙에 대한 고정된 투약 요법을 이용하는 것을 지지한다.

[0088] **모의에 의한 분석:** 최적 투약 요법을 평가하기 위해, 약동학 매개변수의 가변성 및 점 예상치를 예측하고, 체중과의 관련성을 포함하는 가변성의 소스를 평가하도록 집단 분석을 사용하였다. 생성된 예상치를 이용하여 고정된 투약 및 체중 기반 투약 요법을 비교하였다. 고정된 투약 전력에 대해, 체중 기반 용량 x 집단에서의 체중의 중앙치(72kg)(다음의 500mg(바이알 크기)으로 올림됨)를 추정함으로써 필적하는 용량을 모의한다. 모의 결과는 고정된 투약과 체중 기반 투약 요법의 둘 다 사이의 필적하는 가변성을 나타내어서, 체중 기반 투약에 의한 감소한 PK 가변성의 이익을 제시하지 않는다(오직 다음 500mg으로 용량의 올림으로 인해 더 높은 농도가 10mg/kg 당량의 용량 요법에 예측됨). 예를 들어, 20mg/kg Q2W의 체중 기반 투약 및 1.5g Q2W의 상응하는 고정된 용량은 필적하는 최대, 최소, 및 평균 정상 상태 농도 수준 및 가변성을 가진다. 이 결과는 청소율이 체중에 덜 비례하여 증가한다는 결과로서 설명될 수 있다(즉, 청소율 및 체중의 \log_{10} 사이의 예상된 비례성은 0.203였음). 이 비례성은 체중 기반 요법(청소율 및 체중의 \log_{10} 사이의 1의 비례 상수를 취함)에 의해 과투약된 더 높은 체중의 환자를 발생시킨다.

[0089] 상이한 용량 간격에서 모의된 약동학(평균된 및 최소 농도)을 비교함으로써 수행된, 모의 연구는 3주마다의 요법이 최적이라는 것을 나타낸다. 3g Q3W의 용량 요법은 1) 40mg/kg Q3W에 필적하는 최대 농도(Cmax); 2) 20mg /kg Q2W에 필적하는 최소 농도(Cmin); 및 3) 20mg/kg Q2W(이전의 NSCLC 연구에서 연구된 용량)와 20mg/kg Q1W(이전의 난소암 및 유방암 연구에서 연구된 용량) 사이의 평균 정상 상태 농도를 가지는 것으로 예측된다. 따라서, 이 모의 연구는 3g Q3W의 세리반투맙 용량 요법이, 이전에 연구된 효과적인 세리반투맙 용량(40mg/kg 로딩 + 20mg/kg Q1W 또는 + 20mg/kg Q2W)으로부터 관찰된 노출의 한계 내에 약동학 수준을 유지하면서, 순응도 및 편리성을 유지해야 한다는 것을 제시한다. 로딩 용량의 기여를 평가하기 위해, 로딩 용량을 가지고 갖지 않는 모의된 용량 요법의 농도 궤적을 비교하였다. 로딩 용량은 최대 3g(40mg/kg에 대한 상응하는 고정된 용량)으로 제한된다. 결과는 로딩 용량을 가지고 갖지 않는 필적하는 약동학을 나타내고, 이에 따라 로딩 용량을 갖지 않는 요법을 지지한다.

[0090] **실험:** 세리반투맙에 의해 치료된 499명의 환자로부터의 집단 약동학 분석을 이용하여 세리반투맙의 약동학을 평가하였다. 세리반투맙의 조합된 I상 및 II상 연구로부터의 4925개의 데이터 점을 분석하였다. 이 약동학 데이터는 2구획 모델을 이용하여 기재되고, 예상된 매개변수는 표 1에 제공된다. 공변량 선택은 기준 공변량(성별, 인종, 나이, 체중, 의도된 용량, 및 연구/적응증) 및 분포 용적 및 청소율 사이의 가능한 관계를 평가하였다. 결과는 체중, 성별 및 청소율 사이의 유의미한 관계를 나타내고, 최종 매개변수 예상치는 표 1에 제공된다. 모델은 청소율(CL) 및 체중의 로그 사이의 비례 관계를 추정하고, 0.203의 예상된 비례 상수를 얻는다. 중량과 청소율 사이의 관계의 존재 하에, 용적(V)과 체중(WT) 사이의 상당한 관계가 관찰되지 않았다.

표 1

세리반투맙의 집단 PK 분석으로부터의 최종 매개변수 예상치

매개변수	(예상된) 값	매개변수	(예상된) 값
환자의 수	499	랜덤 효과	
고정된 효과			
CL(L/주)	3.15	오메가 CL(%)	36%
V(L)	3.23	Cov CL 및 V(%)	27%
Q(L/주)	2.92	오메가 V(%)	37%
V2(L)	2.68	시그마	
		상가	25.18
		비례	0.23
		공변량 선택	
		WT-CL	0.203
		SEX-CL	0.255
		WT-V	0.002

[0091]

[0092] 체중 기반 투약의 이익을 평가하기 위해, 체중 기반 및 고정된 용량 요법에 의한 약동학을 비교함으로써 모의 연구를 수행하였다. 각각의 499명의 환자로부터의 PK 매개변수의 사후 예상치를 모의에서 사용하였다. 가장 가까운 500mg 용량 단위까지 올림함으로써 고정된 투약 요법에 대한 모의된 용량을 선택하였다. 모의 결과는 고정된 투약 및 체중 기반 투약 요법의 둘 다 사이의 필적하는 가변성을 나타내어, 체중 기반 투약에 의한 감소한 PK 가변성의 이익을 제시하지 않는다(도 6a-6c). 예를 들어, 20mg/kg Q2W의 체중 기반 투약 및 1.5g Q2W의 상응하는 고정된 용량은 필적하는 최대, 최소, 및 평균 정상 상태 농도 수준 및 가진다. 이 결과는 CL 및 체중의 로그 사이의 예측된 비례성이 0.203이라는 점에서 설명될 수 있고, 이에 따라, 체중 기반 요법(CL 및 체량의 로그 사이의 1의 비례 상수를 취함)은 더 높은 체중의 환자에게 과투약되는 경향이 있다. 개선된 순응도 및 단순성에 대해 세리반투맙 투약 요법의 최적화를 평가하기 위해, 상이한 용량 간격에 의해 모의 약동학(평균된 및 최소 농도)을 비교함으로써 모의 연구를 수행하였다. 결과는 3주마다 1회로 투약 빈도를 최적화할 가능성을 나타냈다. 3000mg Q3W의 용량 요법은 1) 체중 기반 및 주마다의 세리반투맙 투약 요법에 대해 로딩 용량으로서 이전에 사용된 용량 수준인, 40mg/kg Q3W에 필적하는 최대 농도(Cmax); 2) 100mg 예를로티닙과 조합되어 NSCLC에서 이전의 세리반투맙 연구에 사용된 용량인, 20mg/kg Q2W에 필적하는 최소 농도(Cmin); 및 3) 화학치료제와 조합된 40mg/kg 로딩 용량 후, 세리반투맙에 대한 이전에 연구된 정기적인 용량인, 20mg/kg Q2W 내지 20mg/kg Q1W인, 평균 정상 상태 농도를 가지는 것으로 예측된다. 따라서, 이 모의 연구는 3000mg Q3W의 세리반투맙 용량 요법이 이전에 연구된 세리반투맙 용량(40mg/kg + 20mg/kg Q1W 및 20mg/kg Q2W)으로부터 관찰된 노출의 한계 내에 약동학 수준을 유지시키면서, 순응도를 개선할 가능성을 가진다는 것을 제안한다. 또한, 세리반투맙이 페메트렉시드, 파클리탁셀 또는 카바지탁셀의 표준 용량과 동시투여될 때, MTD는 확인되지 않았다. 이 연구에서, 세리반투맙은 로딩 용량으로서 40mg/kg의 화학치료제(페메트렉시드, 파클리탁셀 또는 카바지탁셀)의 완전 용량, 이어서 20mg/kg의 주마다의 용량과 동시투여된다. 40mg/kg의 로딩 용량은 체중이 75kg인 평균 환자에서 3000mg이다. 그러므로, 고정된 용량으로서 3000mg 세리반투맙 Q3W인, 이 연구에 제안된 누적 세리반투맙 용량은 페메트렉시드와 조합되어 세리반투맙에 대해 이전에 시험된 용량 요법을 초과하지 않는다.

[0093]

따라서, 세리반투맙은 하기 연구에서 기재된 화학치료제 요법과 동시에 각각의 21일 주기의 1일에 3g/3000mg의 고정된 용량으로 투여될 것이다.

[0094]

실시예 5: NSCLC의 치료에 대한 연구 설계

[0095]

이 연구는 국부 진행성 또는 전이성 질환에 대해 2개 이하의 전신 치료(이들 중 하나는 백금 기반 이중 치료이어야 함) 후 진행한 NSCLC를 가지는 성인 환자에서의 무작위화, 오픈 라벨, 국제, 다기관, II상 연구이다.

[0096]

동의서 서명 및 초기 적격성 기준의 평가 후, 모든 환자는 HRG 시험에 대한 중앙 실험실 설비에 (연구 실험실

매뉴얼에 기재된 수집 및 프로세싱에 대한 요건을 충족하는) 조직 샘플을 제공할 것이다. 환자의 HRG 상태를 정확히 평가하기 위해 이 연구를 위해 조직 샘플의 획득과 스크리닝의 일자 사이에 전신 치료가 제공되지 않는 것이 중요하다. 적절한 조직이 이용 가능하지 않으면, 환자는 HRG 시험에 필요한 조직을 획득하도록 미세 침 흡입(fine needle aspirate: FNA) 또는 중심 침 생검(CNB)을 겪어야 한다. 이 절차를 위해, 조사자는 조직의 수집과 연관된 임의의 가능한 위험을 최소화하기 위해 쉽게 접근 가능한 종양 병변을 선택하도록 요청된다. 일반적인 가이드라인으로서, 중심 침 생검 또는 FNA의 선택된 절차적 위치가 절차를 완료한 기관에서 2% 초과의 확립된 심각한 합병증을 가지는 경우, 이것은 고위험 절차로 생각되고, 회피되어야 한다. 중앙 실험실에서의 조직 샘플의 수취 시, 기관 사이트는 7일 내에 결과가 통지될 것이다. 양성 HRG 상태를 가지는 환자는 중재 연구 집단에 적격일 것이다. HRG에 대한 염색을 나타내지 않은 종양을 가지는 환자는 추가의 스크리닝 절차를 계속하지 않을 것이고, 하기 기재된 바와 같은 관찰 그룹에 적격일 것이다.

[0097] 관찰 그룹

인구학, 질환 특징 및 이전의 치료제를 포함하는 기준 데이터가 수집될 것이다. 또한, 받은 후속하는 항암 치료제 및 OS와 관한 데이터가 수집될 것이다. 환자는 임의의 연구에 자유로이 참여하고, 적합한 임의의 관리를 추구한다.

[0099] 중재 그룹

모든 스크리닝 절차가 완료되는 때 및 치료 무작위화에 대한 적격성(HRG 양성, 중재 그룹)의 결정까지, 조사자는 현재의 제시 및 의학 병력에 기초하여 각각의 환자에 가장 적절한 화학치료제 근간(도세탁셀 또는 페메트렉시드)을 선택해야 한다. 환자는 대화식 웹 반응 시스템(Interactive Web Response System: IWRS)을 이용하여 2:1 비율(실험 암 대 비교자 암)로 무작위화될 것이다. 무작위화는 화학치료제 근간(도세탁셀 또는 페메트렉시드) 및 국부 진행성 또는 전이성 질환(1 또는 2)에 대한 이전의 전신 치료의 수에 기초하여 계층화될 것이다. 중재 그룹 내에, 환자는 암 A 또는 암 B로 배정될 것이다:

[0101] 중재 암 A(실험 암):

세리반투맙: 각각의 21일 주기의 1일에 3000mg의 고정된 용량(12 x 10.1ml 바이알; 6 x 20ml 바이알) 정맥내(IV)

도세탁셀: 각각의 21일 주기의 1일에 75mg/m² IV

[0104] 또는

세리반투맙: 각각의 21일 주기의 1일에 3000mg의 고정된 용량(12 x 10.1ml 바이알; 6 x 20ml 바이알) IV

페메트렉시드: 각각의 21일 주기의 1일에 500mg/m² IV

[0107] 중재 암 B(비교자 암):

도세탁셀: 각각의 21일 주기의 1일에 75mg/m² IV

[0109] 또는

페메트렉시드: 각각의 21일 주기의 1일에 500mg/m² IV

치료는 무작위화 후 7일 내 시작해야 한다. 환자는 조사자 평가된 진행성 질환 또는 허용 불가 독성까지 치료되는 것으로 예상된다. 종양 평가는 6주(± 1 주)마다 지역 방서선의에 의해 측정되고 기록되며, RECIST 가이드라인(버전 1.1)을 이용하여 평가될 것이다. RECIST 1.1 평가된 진행성 질환 이외의 이유로 치료를 중단한 임의의 환자를 포함하는 모든 환자는 치료 종료 후 6주(± 1 주)에 추가적인 스캔을 가져야 한다. 또한, 2차적 효능 목적을 지지하도록 스캔의 독립적인 중앙 리뷰가 수행될 것이다. 중재 그룹에서의 환자에 대한 모든 이미지는 이 목적을 위해 중앙 영상화 시설로 제출될 것이고, 영상화 협약(Imaging Charter)에 따라 독립적인 검토자에 의해 평가될 것이다. 환자는 치료를 중단한 후, 생존 정보 및 후속하는 치료에 대한 정보는, 어떤 것이 먼저 일어나든, 사망 또는 연구 종료까지 수집될 것이다.

[0112] 안전성은 세리반투맙 + 페메트렉시드의 조합에 대해 확립되고, 세리반투맙은 표준 용량에서 탁산(파클리탁셀 및 카바지탁셀)과 조합되어 투여되고, 최대 관용 용량(maximum tolerated dose: MTD)이 도달되지 않는다. 그러나, 세리반투맙 및 도세탁셀의 조합에 데이터가 이용 가능하지 않으면서, 1/12의 환자가 도세탁셀 또는 세리반투맙 + 도세탁셀에 대해 무작위화되고, 치료의 일의 완전한 주기를 완료한 후 이 근간에 대한 등록은 중단될 것이고,

암의 둘 다에 대한 발생한 안전성 데이터는 조사자, 의학 모니터 및 스폰서의 대표에 의해 검토될 것이다. 계속해서 등록하기 전에 DMC로부터 추가적인 입력이 수집될 수 있다. DMC는 분기 기준으로 DMC 현장에 따라 안전성 데이터를 계속해서 모니터링할 것이다.

[0113] 포함 기준

[0114] 실험에서의 포함을 위해, 모든 환자는 전이성 질환(IV 병기)을 가지는 세포학적으로 또는 조직학적으로 확인된 NSCLC; 치유 의도로 수술에 수정 가능하지 않은 IIIB 병기 질환; 마지막 전신 치료 후 방사선촬영 평가에 의해 입증된 질환 진행 또는 재발성 질환의 증거; 원발성 또는 재발성 질환의 관리에 대한 하나의 이전의 백금 기반 요법을 받음; 조사자의 판단에 따라 3주마다 1회의 의도된 화학치료제, 도세탁셀 또는 페메트렉시드에 임상적으로 적격임; 대부분의 최근의 치료의 완료 후 수집된, 이용 가능한 최근의 종양 견본; 중심 침 생검 또는 미세 침 흡인에 수정 가능한 방법; 18세 이상; 및 동의서를 제공할 수 있거나 법적 대표인이 그렇게 할 수 있음을 가지거나/이렇다.

[0115] 중재 그룹에 포함되기 위해, 환자는 중앙 시험에 의해 결정된 바대로 1+ 이상의 점수를 가지는 혜례율린에 대한 양성 동일계내 혼성화(ISH) 시험; RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질환; 0 또는 1의 ECOG 성능 상태(PS); 임상적으로 유의미한 비정상이 없는 스크리닝 ECG; $1,500/\mu\text{l}$ 초과의 ANC, $100,000/\mu\text{l}$ 초과의 혈소판 수 및 9g/dl 초과의 혈모글로빈으로 입증된 바대로, 적절한 골수 보류; 도세탁셀을 받는 환자에 대해, 혈청/혈장 크레아티닌 < $1.5 \times \text{ULN}$ 및 페메트렉시드를 받는 환자에 대해, 크레아티닌 청소율 $\geq 45\text{ml}/\text{분}$ 으로 입증된 바대로, 적절한 신장 기능; 페메트렉시드를 받는 환자의 경우: 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (간 전이가 존재하는 경우, $\leq 5 \times \text{ULN}$ 이 허용 가능); 도세탁셀을 받는 환자의 경우: 정상 기관 한계 내에 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 일칼리 포스파타제(AP) < 2.5 ULN 및 혈청/혈장 전체 빌리루빈을 가지거나/이렇다.

[0116] 임신 가능성의 여성, 및 가임 남성 및 이의 파트너는, 도세탁셀/페메트렉시드에 대한 라벨 요건 또는 기관 가이드라인에 따라, 성교를 자제하거나 연구 동안 및 연구 약물(들)의 마지막 용량 후 90일 또는 초과 동안 피임의 효과적인 형태(피임의 효과적인 형태는 경구 피임제 또는 이중 장벽 방법임)를 사용하려고 해야 한다.

[0117] 배제 기준

[0118] 환자는 상기 기재된 포함 기준을 모두 충족시키고, 하기 배제 기준 중 어느 것도 충족시키지 않을 것이다:

[0119] a) 공지된 퇴행성 텁프종 키나제(Anaplastic Lymphoma Kinase: ALK) 유전자 재배열, 또는 EGFR 유전자의 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환의 존재,

[0120] b) 임신 또는 수유,

[0121] c) 골수 보유 부위의 25% 초과로 이전의 방사선 치료,

[0122] d) 국부 진행성 질환에 대해 2 초과의 이전의 전신 항암 약물 요법을 받음,

[0123] • IIIB 병기 또는 IV 병기 질환에 대한 제1선 치료 후 페메트렉시드에 의한 유지 치료는 치료의 하나의 라인으로 계산됨,

[0124] e) 진행성/전이성 질환에 대해 이전의 도세탁셀을 받은 환자는 도세탁셀 함유 화학치료제 근간에 적격이 아님,

[0125] f) 진행성/전이성 질환에 대해 이전의 페메트렉시드를 받은 환자 및/또는 유지 치료가 페메트렉시드 함유 화학치료제 근간에 적격이 아님,

[0126] g) 하기를 포함한 다른 최근의 항종양 치료제를 받음:

[0127] • 이 연구에서 제1 스케줄 된 투약 일 전에, 28일 또는 5 반감기(어느 것이든 짧은 것) 내에 투여된 조사 치료제,

[0128] • 또한(필요한 경우), 이러한 방사선으로부터의 임의의 실제 또는 예상된 독성의 해소를 위한 기간을 포함하는, 이 연구에서 제1 스케줄 된 용량 전 14일 내에 방사선 또는 다른 표준 전신 치료,

[0129] h) CTCAE 등급 3 이상의 말초 신경병증,

[0130] i) 투약의 제1 일 전에 해소되지 않은 스크리닝 방문 동안 38.5°C 초과의 설명되지 않는 열의 존재. 열 및 활성

감염이 무작위화 전에 해소되면, 환자는 적격일 것이다. 조사자의 결정으로, 종양 열을 가지는 환자가 등록할 수 있다.

[0131] j) 증상성 CNS 전이 또는 스테로이드를 요하는 CNS 전이,

[0132] k) 도세탁셀 근간에 고려되는 환자에 대한 강한 CYP3A4 저해제의 사용,

[0133] l) 전신 치료를 요하는 임의의 다른 활성 악성종양,

[0134] m) 임의의 MM-121의 성분에 대한 공지된 과민성 또는 완전 인간 단일클론 항체에 대한 이전의 과민성 반응,

[0135] n) 도세탁셀 또는 페메트렉시드에 대한 중증 알레르기 반응의 병력,

[0136] o) 폴리소르베이트(Tween(등록상표)) 80 또는 아르기닌에 대한 공지된 과민성,

[0137] p) 임상적으로 유의미한 심장 질환, 예컨대 계획된 제1 용량의 1개월 내에 치료제를 요하는 증상성 울혈성 심부전, 협심증, 급성 심근경색, 또는 불안정 심부정맥(다형성 심실빈맥 포함),

[0138] q) IV 항생제, 항바이러스제 또는 항진균제를 요하는 비제어 감염, 공지된 인간 면역결핍 바이러스(human immunodeficiency virus: HIV) 감염, 또는 활성 B형 또는 C형 감염,

[0139] r) 조사자가 생각하는 것처럼, 임의의 다른 이유로 이 임상 연구에 참여하기에 적절한 후보자가 아닌 환자.

[0140] 실시예 6: 세리반투맙 및 화학치료제의 동시투여는 난소암 마우스 이종이식 모델에서 상기 화학치료제에 대한 HRG 매개 내성을 무효화한다.

[0141] nu/nu 누드, Cr1:NU-*Foxn1^{nu}* 마우스에서 이종이식으로 이식된 인간 난소 상피 암종 OVCAR8 세포(NCI)를 사용하여, 종양 보유 마우스에서, 단독으로(즉, 단일치료로서) 또는 조합으로, 세리반투맙 및 화학치료제(예를 들어 이리노테칸, 켐시타빈 또는 파클리탁셀)의 항종양 효능을 평가하였다. 이 이종이식 연구에서, Charles River Laboratories로부터 마우스를 얻었다. 마우스를 기후 조절 방에서 설정된 Tecniplast(등록상표) 폴리카보네이트 개별 배기(Makrolon(등록상표)) 우리(Individually Ventilated Cage: IVC)에서 감금하고, 식품 및 산성화 물에 자유로이 접근하였다. 환원된 성장 인자 마트리겔(상표명)(BD Biosciences, 카탈로그 354230호) 및 PBS 중에, 1:1 혼합된, 8×10^6 개의 세포/마우스의 세포 혼탁액을 암컷, 4-5주령 nu/nu 누드, Cr1:NU-*Foxn1^{nu}* 마우스의 왼쪽 옆구리에 피하 주사로 이식하였다. 종양이 랜덤화 전에 250mm³ 크기에 도달하게 하였다.

병용 치료 연구

[0143] 세리반투맙, 이리노테칸 HCl, 켐시타빈 및 파클리탁셀의 고정된 용량의 다양한 조합의 효과를 입증하도록 병용 치료 연구를 수행하였다.

[0144] 마우스를 각각 10개의 마우스의 8개의 그룹으로 상기한 바대로 무작위화하였다. 5개의 그룹을 하기 한 바대로 단일 물질 단독의 i.p. 용량에 의해 치료하였다: (1) 세리반투맙(300μg Q3D), (2) 이리노테칸 HCl(6.25mg/kg Q7D), (3) 켐시타빈(25mg/kg Q7D), (4) 파클리탁셀(10mg/kg Q7D) 또는 (5) PBS(Q3D) 단독(대조군). 3개의 그룹을 상기 기재된 용량으로 (1) 세리반투맙 및 파클리탁셀, (2) 세리반투맙 및 이리노테칸 HCl, 및 (3) 세리반투맙 및 켐시타빈의 병용 치료에 의해 치료하였다. 치료를 3주 동안 계속하였다. 종양을 주마다 2회 측정하고, 종양 용적을 계산하였다.

[0145] 도 7a-7c(세리반투맙(도면에서 "MM-121") 마우스 용량; 300μg Q3D)에 도시된 바대로, 단일 물질로서의 세리반투맙은 난소암의 이 모델에서 생체내 용량 의존적 방식으로 종양 성장을 상당히 억제하였다. 더구나, 이리노테칸 HCl, 켐시타빈 및 파클리탁셀 단독이 각각 생체내 종양 성장을 저해하지만, 세리반투맙 및 파클리탁셀(도 7a), 이리노테칸 HCl(도 7b) 또는 켐시타빈(도 7c)과의 병용 치료가 각각의 개별 물질에 의해 관찰된 종양 성장 저해와 비교하여 종양 성장 저해에 대한 상가 효과를 나타냈다.

말미

[0147] 본 발명이 이의 구체적인 실시형태와 연결되어 기재되어 있지만, 이것이 추가로 변형될 수 있고, 본원이, 일반적으로, 본 발명의 원칙을 따르고, 본 발명이 속하는 분야 내의 공지된 또는 관습적인 실행 내에 있고, 본 명세서에 기재된 필수적인 특징에 적용될 수 있는, 본 개시내용으로부터의 이러한 일탈을 포함하여, 본 발명의 임의의 변경, 용도 또는 맞춤을 포괄하도록 의도된다고 이해될 것이다. 본 명세서에 언급된 각각의 및 모든 미국, 국제, 또는 다른 특허 또는 특허 출원 또는 공보의 개시내용은 본원에 의해 그 전문이 참고문헌으로 본 명세서

에 포함된다.

서열 요약

서열 번호	지칭		서열
1	세리반투맙의 중쇄 CDR1(CDRH1)	인간 CDRH1 단백질	His Tyr Val Met Ala
2	세리반투맙의 중쇄 CDR2(CDRH2)	인간 CDRH2 단백질	Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
3	세리반투맙의 중쇄 CDR3(CDRH3)	인간 CDRH3 단백질	Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr
4	세리반투맙의 경쇄 CDR1(CDRL1)	인간 CDRL1 단백질	Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser
5	세리반투맙의 경쇄 CDR2(CDRL2)	인간 CDRL2 단백질	Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser
6	세리반투맙의 경쇄 CDR3(CDRL3)	인간 CDRL3 단백질	Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile
7	항체 세리반투맙의 중쇄	인간 중쇄 단백질	1 EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS HYVMAWVRQA PGKGLEWVSS 51 ISSGGGWILY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCTRGL 101 KMATIFDYWG QGTIVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD 151 YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV FSSNFGTQTY 201 TCNVDHKPSN TKVDKTVERK CCVECPPCPA PPVAGPSVFL FPPPKPKDTLM 251 ISRTPEVITCV VVDVSHEDEPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV 301 VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTL 351 PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TPPMLDSDG 401 SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL

			HNHYTQKSL S LSPGK
8	세리반투맙의 경쇄	인간 경쇄 단백질	<pre> 1 QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNVVWSYQQ HPGKAPKLII 51 YEVSQRSGV SNRFGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC CSYAGSSIFV 101 IFGGGTKVTV LGQPKAAPS VLFPPSSEEL QANKATLVC VSDFYPGAVT 151 VAWKADGSPV KVGVETTKPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSRCR 201 THEGSTVEKT VAPAEC </pre>
9	세리반투맙의 중쇄 가변 영역(VH)	인간 VH DNA	<pre> gaggtgcaggc tgctggagag cggccggagg ctgggtccaggc caggccggcag cctgaggctg tcctgcgcgg ccacgggtt cacccatcaggc caactacgtga tggccctgggt gccggcaggcc ccaggcaagg gccttggaaatg ggtgtccaggc atcaggcaggca gcccggctg gaccctgtac gcccacagcg tgaaggccag gttcacatc agcaggagaca acagcaagaa acccctgtac ctgcagatga acagoctgag ggccgaggac accggccgtgt actactgcac caggggcctg aagatgcaca ccatcttca ctactggggc cagggcaccc tggtgaccgt gagcagc </pre>
10	세리반투맙의 중쇄 가변 영역(VH)	인간 VH 단백질	<pre> Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser </pre>
11	세리반투맙의 경쇄 가변 영역(VL)	인간 VL DNA	<pre> cagtccgcggcc tgacccagcc cgccaggctg agcggcaggcc caggccaggcatcaccatc agctcaccccg gcacccaggcc cgacgtggc agcttacaacg tggtgtctg gtatcagcag caccccccgc agggccccaa gctgtatcatc tacgagggtt cccagaggcc cagccggctg agcaacaggc tcagccggcag caagaggccg aacaccgcga gcctgaccat cagccggctg cagaccggcagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg cccggcaggcatcttcgtg atcttcggcg gaggggacaa ggtgaccgt cta </pre>
12	세리반투맙의 경쇄 가변 영역(VL)	인간 VL 단백질	<pre> Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys </pre>

[0149]

			Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
13	인간 ErbB3	인간 단백질	Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gln Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly

[0150]

		<p>Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Ser Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala</p>
--	--	--

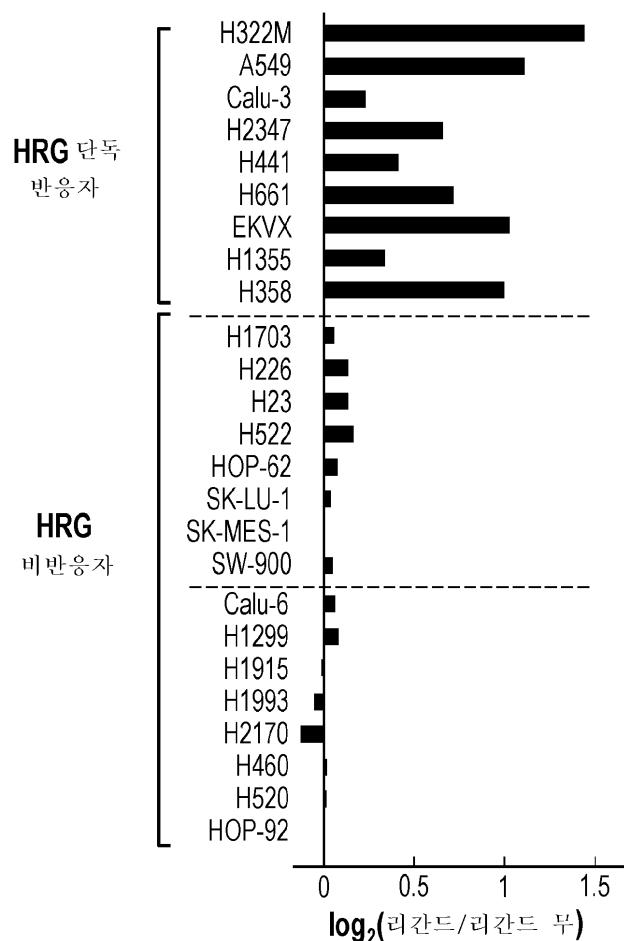
[0151]

		<p>Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Glu Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr</p>
--	--	---

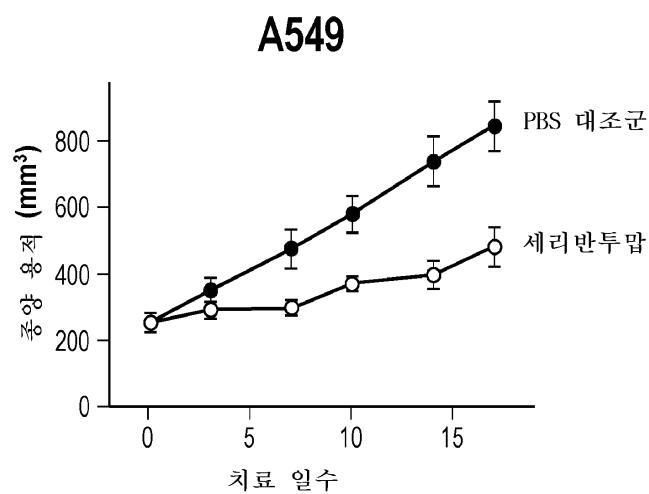
[0152]

도면

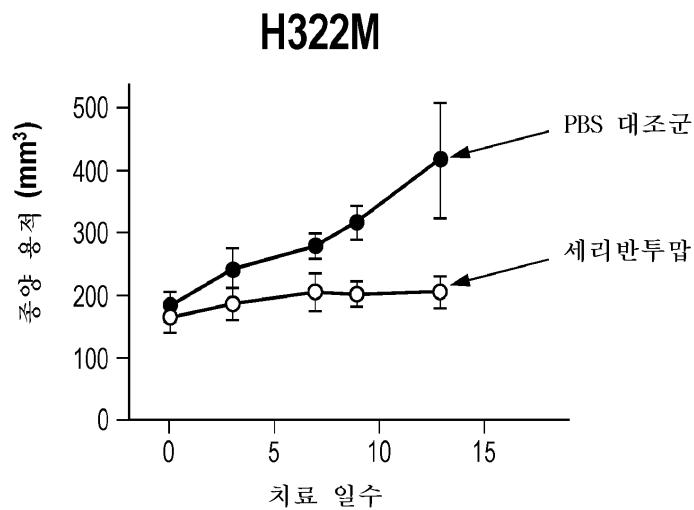
도면1



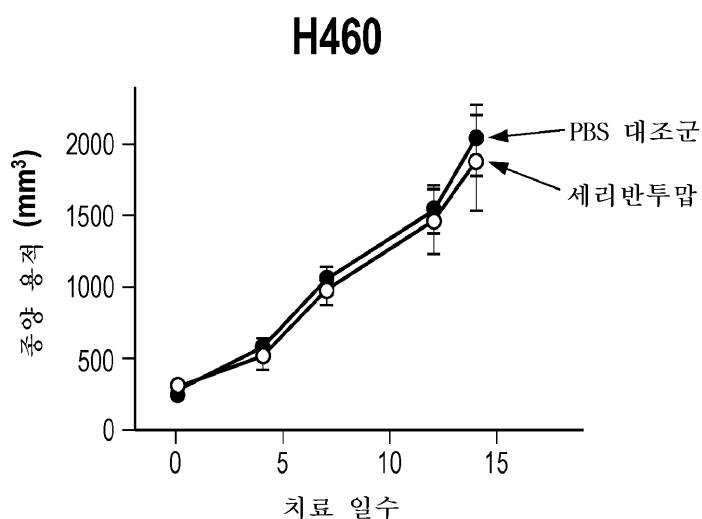
도면2a



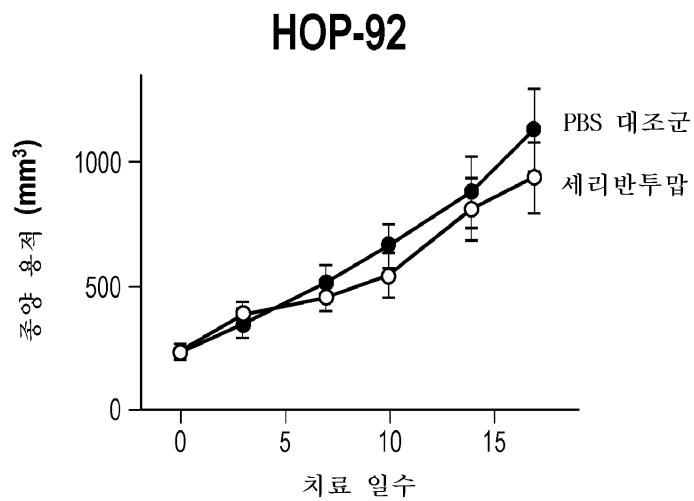
도면2b



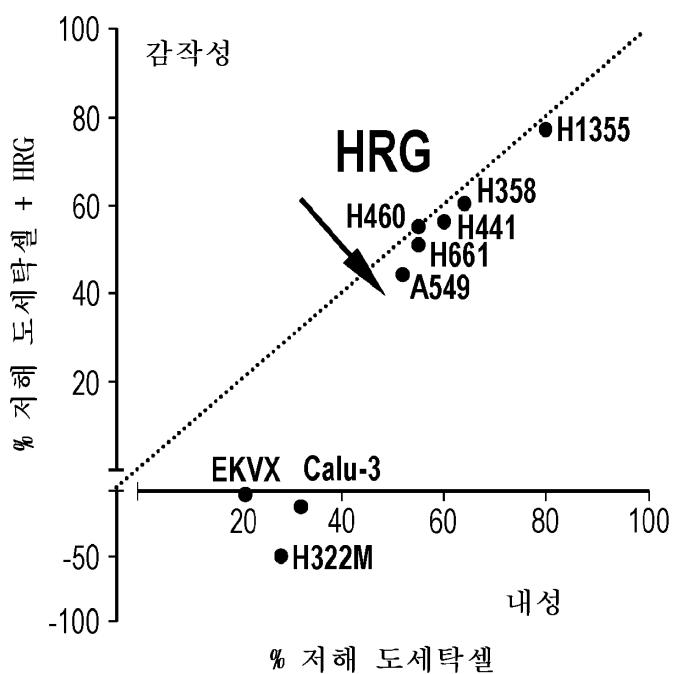
도면2c



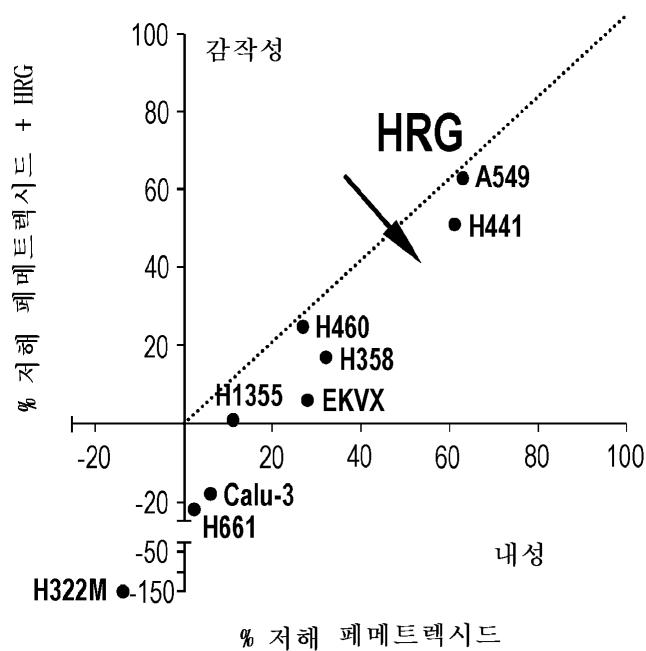
도면2d



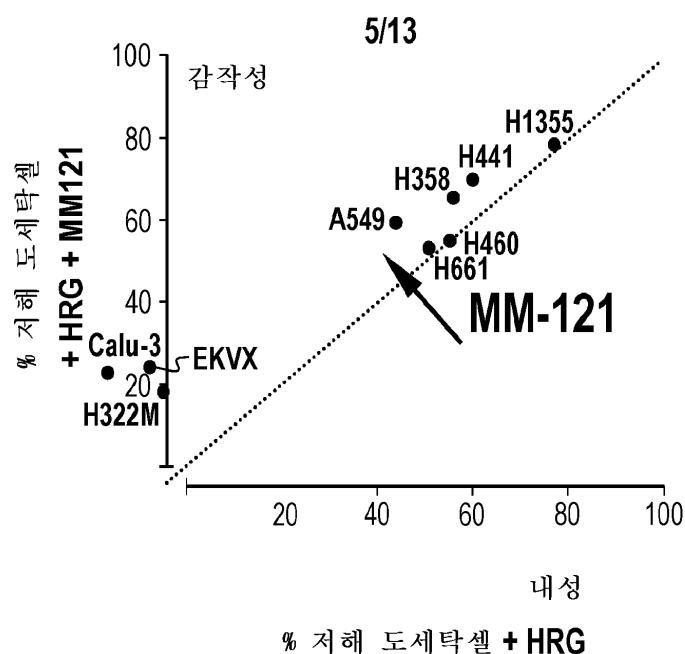
도면3a



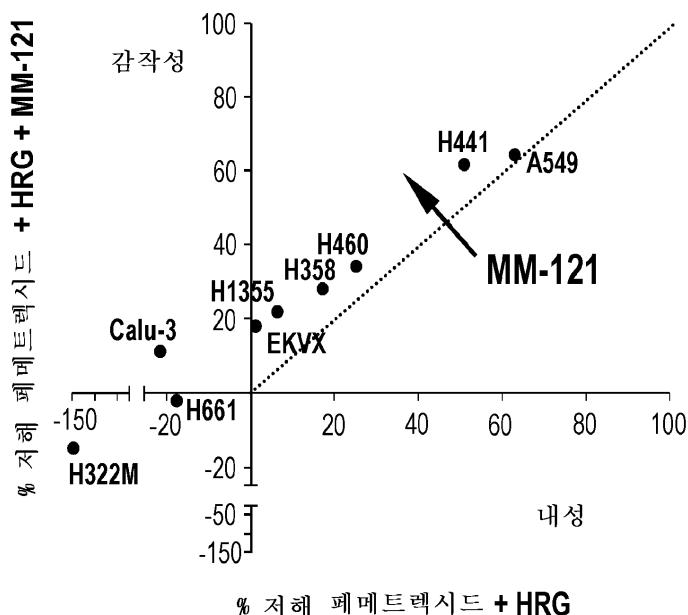
도면3b



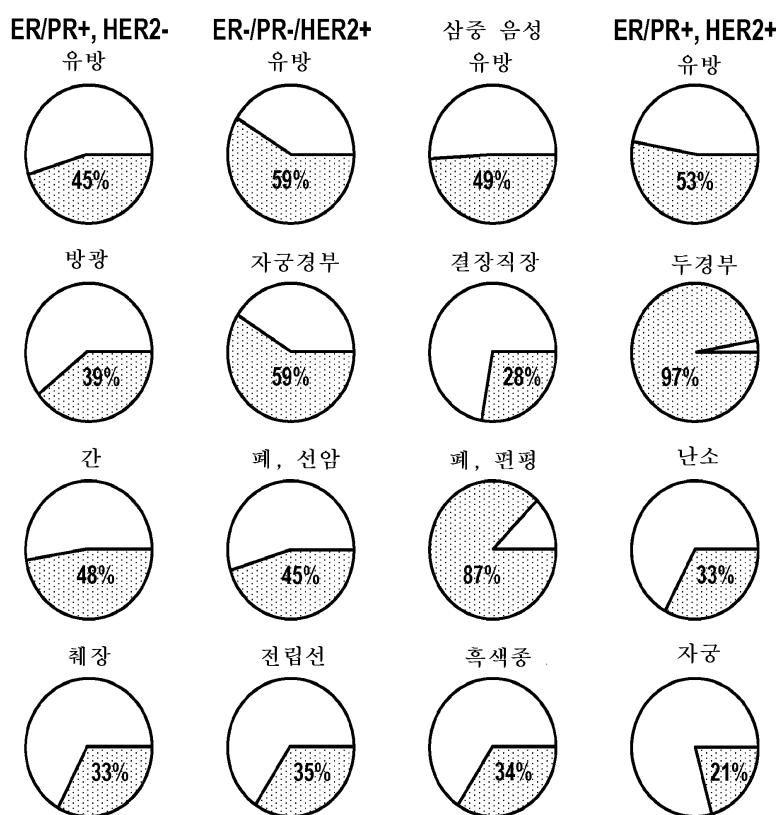
도면3c



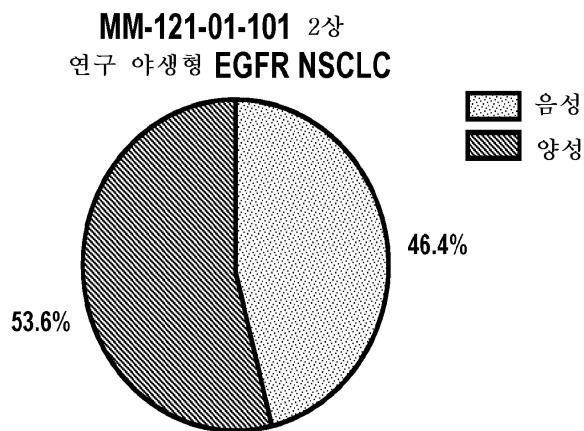
도면3d



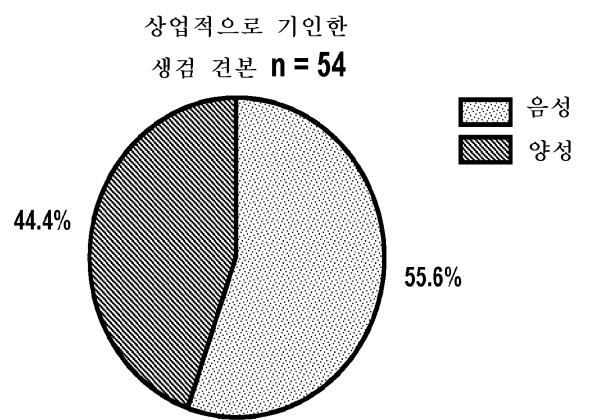
도면4



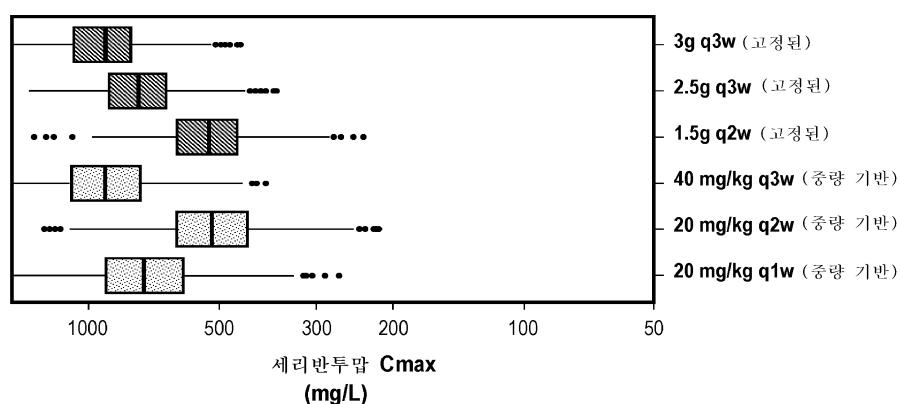
도면5a



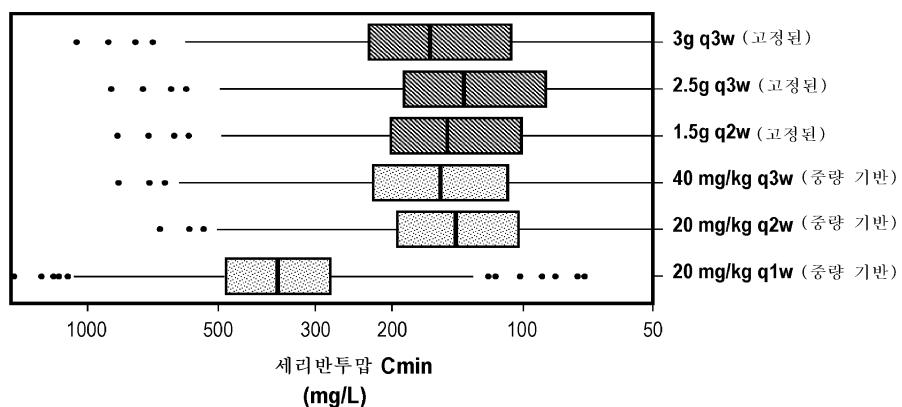
도면5b



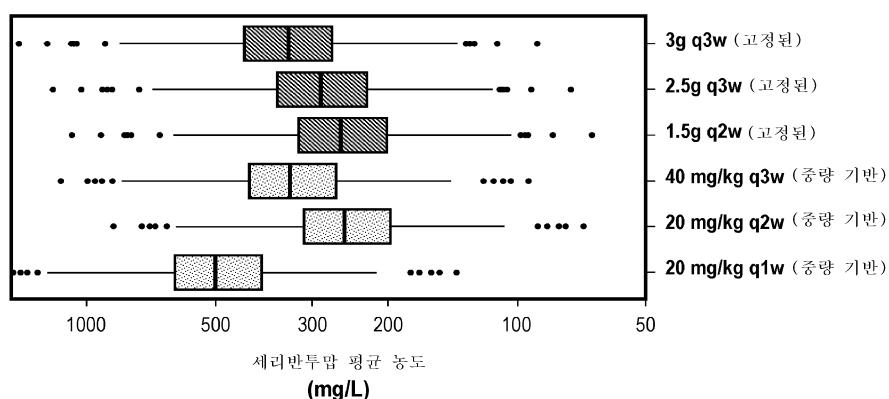
도면6a



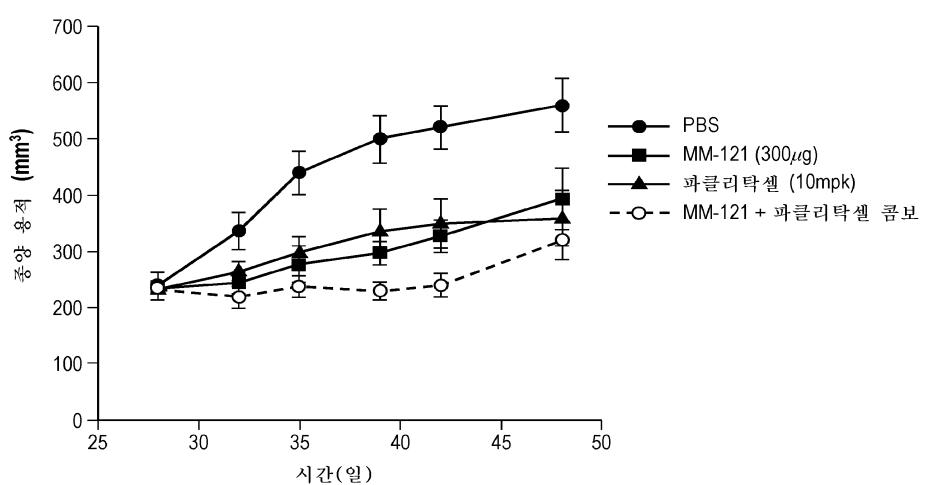
도면6b



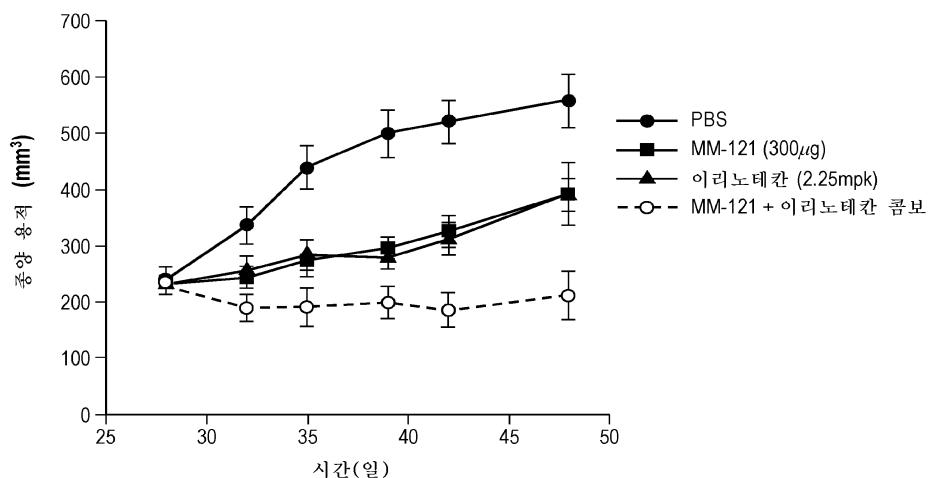
도면6c



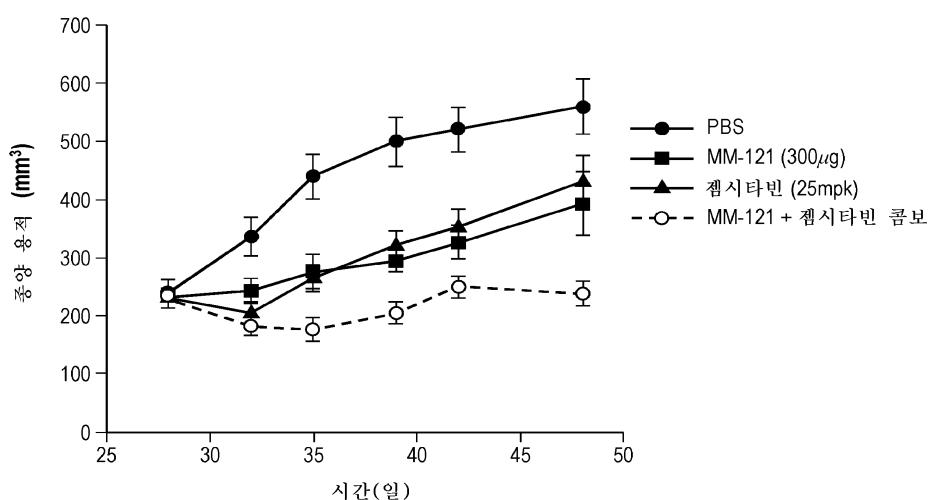
도면7a



도면7b



도면7c



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMBINATION TREATMENTS WITH SERIBANTUMAB

<130> MMJ-053PC

<140> PCT/US2016/027933

<141> 2016-04-15

<150> 62/149,271

<151> 2015-04-17

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

His Tyr Val Met Ala

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr Asn Val Val Ser

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Ser Ile Phe Val Ile

1 5 10

<210> 7

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

20 25 30

Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly

385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
405	410	415	
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
420	425	430	
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
435	440	445	
<210> 8			
<211> 217			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 8			
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln			
1	5	10	15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr			
20	25	30	
Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu			
35	40	45	
Ile Ile Tyr Glu Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe			
50	55	60	
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu			
65	70	75	80
Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser			
85	90	95	
Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly			
100	105	110	
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu			
115	120	125	
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Val Ser Asp Phe			
130	135	140	
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val			
145	150	155	160

Lys Val Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys

165 170 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser

180 185 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Arg Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

195 200 205

Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

210 215

<210> 9

<211> 357

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

gagggtgcagc tgctggagag cggcgagggg ctggtccagc caggcgccag cctgaggctg 60

tcctgcgcgg ccagcggtt cacccttcagc cactacgtga tggcctgggt gcccggcaggcc 120

ccaggcaagg gcctggaaatg ggtgtccagc atcagcagca gcccggcgtg gaccctgtac 180

gccgcacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accggcggtt actactgcac cagggccctg 300

aagatggcca ccatttcga ctactgggc caggcaccc tggtgaccgt gagcagc 357

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr

20 25 30

Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Trp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Gly Leu Lys Met Ala Thr Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

cagtccgccc tgaccaggcc cgccagcgtg agcggcagcc caggccagag catcaccatc 60

agctgcaccc gcaccaggcg cgacgtggc agctacaacg tggtgtcctg gtatcagcag 120

cacccggca aggccccaa gctgatcatc tacgaggtt cccagaggcc cagggcgtg 180

agcaacaggt tcagcggcag caagagcggc aacaccgcca gcctgaccat cagggcctg 240

cagaccgagg acgaggccga ctactactgc tgcagctacg ccggcagcag catttcgta 300

atcttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc cta 333

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ser Tyr

20 25 30

Asn Val Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Ser Ile Phe Val Ile Phe Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 13

<211> 1321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly

1 5 10 15

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys

20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu

35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val

50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu

65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe

85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp

130 135 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn

145 150 155 160

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
 165 170 175
 Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
 180 185 190
 Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
 195 200 205

 His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
 210 215 220
 Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
 225 230 235 240
 Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
 245 250 255
 Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
 260 265 270

 His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
 275 280 285
 Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
 290 295 300
 Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
 305 310 315 320
 Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
 325 330 335

 Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gln Gly Asp Pro Trp
 340 345 350
 His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr
 355 360 365
 Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His
 370 375 380
 Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg
 385 390 395 400

 Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn

405	410	415	
Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg			
420	425	430	
Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn			
435	440	445	
Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys			
450	455	460	
His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp			
465	470	475	480
Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys			
485	490	495	
Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys			
500	505	510	
Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys			
515	520	525	
Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys			
530	535	540	
Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp			
545	550	555	560
Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys			
565	570	575	
Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys			
580	585	590	
His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys			
595	600	605	
Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala			
610	615	620	
Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly			
625	630	635	640
Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met			
645	650	655	

Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser
 660 665 670
 Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu
 675 680 685
 Arg Ser Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys
 690 695 700
 Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile
 705 710 715 720

 Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr
 725 730 735
 Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg
 740 745 750
 Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr
 755 760 765
 Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala
 770 775 780

 Leu Gly Pro Gln Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly
 785 790 795 800
 Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala
 805 810 815
 Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe
 820 825 830
 Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser
 835 840 845

 Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe
 850 855 860
 Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val
 865 870 875 880
 Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu
 885 890 895
 Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro

900	905	910
Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met		
915	920	925
Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe		
930	935	940
Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu		
945	950	955
Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn		
965	970	975
Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu		
980	985	990
Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser		
995	1000	1005
Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser		
1010	1015	1020
Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln		
1025	1030	1035
Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser		
1040	1045	1050
Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg		
1055	1060	1065
Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser		
1070	1075	1080
Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser		
1085	1090	1095
Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser		
1100	1105	1110
Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro		
1115	1120	1125
Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr		
1130	1135	1140

His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser

1145 1150 1155

Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp

1160 1165 1170

Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro Pro

1175 1180 1185

His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr

1190 1195 1200

Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln

1205 1210 1215

Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr

1220 1225 1230

Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly

1235 1240 1245

Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala

1250 1255 1260

Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly

1265 1270 1275

His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg

1280 1285 1290

Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp

1295 1300 1305

His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr

1310 1315 1320