



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2023-0037502  
(43) 공개일자 2023년03월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 47/64* (2017.01) *A61K 47/22* (2017.01)  
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 47/65* (2017.01)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 9/19* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 47/64* (2017.08)  
*A61K 47/22* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7044522
- (22) 출원일자(국제) 2022년05월20일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년12월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2021/051220
- (87) 국제공개번호 WO 2021/234391  
 국제공개일자 2021년11월25일
- (30) 우선권주장  
 63/027,536 2020년05월20일 미국(US)

- (71) 출원인  
**바이사이클티엑스 리미티드**  
 영국, 씨비22 3에이티, 캠브리지, 바브라햄 리서치 캠퍼스, 빌딩 900
- (72) 발명자  
**딕슨 에이미 캐서린**  
 영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드
- 림 대런**  
 영국 씨비22 3에이티 캠브리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **넥틴-4에 특이적인 바이사이클릭 펩티드 리간드 및 이의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 바이사이클 독소 접합체 BT8009, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 한 구현양태에서 약제학적 조성물은 BT8009, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함한다. 다른 구현양태에서, 약제학적 조성물은 바람직하게는 니볼루맙과 조합하여 환자에서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 고형 악성종양의 치료에 사용된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/26* (2013.01)  
*A61K 47/65* (2017.08)  
*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61K 9/08* (2013.01)  
*A61K 9/19* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)

(72) 발명자

**맨케 리사**

영국 씨비22 3에이티 캠프리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드

**릭비 마이클**

영국 씨비22 3에이티 캠프리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드

**웨스트 데렌스 앨런**

영국 씨비22 3에이티 캠프리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드

**위티 데이비드**

영국 씨비22 3에이티 캠프리지 바브라햄 리서치 캠퍼스 빌딩 900 바이사이클티엑스 리미티드

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 완충제, 안정화제 또는 동결방지제 및 계면활성제로부터 선택되는 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 완충제가 히스티딘인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 안정화제 또는 동결방지제가 수크로스인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리소르베이트 20인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, pH 조절제를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 pH 조절제가 염산을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 동결건조된 분말 형태의 고체 약제학적 조성물인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 물을 추가로 포함하는 액체 약제학적 조성물인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 mg당 약 1.31-2.62 mg의 히스티딘;

BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 mg당 약 15-30 mg 수크로스; 및

BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 mg당 약 0.05-0.1 mg의 폴리소르베이트 20

을 포함하는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

약 21.2 mg BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

약 27.8 mg 히스티딘;

약 318 mg 수크로스; 및

약 1.06 mg 폴리소르베이트 20

을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 11**

제8항에 있어서,  
 약 2-4 mg/mL BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;  
 약 5.24 mg/mL 히스티딘;  
 약 60 mg/mL 수크로스; 및  
 약 0.2 mg/mL 폴리소르베이트 20  
 을 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 환자에게 정맥내 투여하는 단계를 포함하여, 환자에서 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양을 치료하는 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 넥틴-4-발현과 관련된 상기 진행성 고형 악성종양이 비소세포폐암(NSCLC), 난소암, 삼중-음성 유방암(TNBC), 위/상부 위장관(GI)암, 췌장암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 14**

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 7일마다 1회 투여되는, 방법.

**청구항 15**

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 약 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 13.0 또는 17.0 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여되는, 방법.

**청구항 16**

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 약 60분의 IV 주입을 통해 투여되는, 방법.

**청구항 17**

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 니볼루맵을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 상기 니볼루맵이 약 30분의 IV 주입을 통해 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 바이사이클 독소 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 병든 조직에서 넥틴(Nectin)-4의 과발현을 특징으로 하는 질병, 장애 또는 상태를 예방하거나 치료하기 위한 바이사이클 독소 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

**배경 기술**

[0002] 사이클릭 펩티드는 단백질 표적에 대한 높은 친화도 및 표적 특이성으로 결합할 수 있으므로 치료제 개발을 위한 매력적인 분자 부류이다. 사실, 예를 들어 항박테리아 펩티드 반코마이신, 면역억제 약물 사이클로스포린 또는 항암제인 옥트레오티드(Drigngers 등 (2008), Nat Rev Drug Discov 7(7), 608-24)와 같은 몇 가지 사이클릭 펩티드가 임상에서 이미 성공적으로 사용되고 있다. 좋은 결합 특성은 펩티드 및 표적 사이에 형성된 상대적으

로 큰 상호 작용 표면 뿐만 아니라 사이클릭 구조의 형태적 유연성 감소로 인해 발생한다. 전형적으로, 매크로 사이클은 수백 제곱 옹스트롬의 표면, 예를 들면 사이클릭 펩티드 CXCR4 길항제 CVX15(400 Å<sup>2</sup>; Wu 등 (2007), Science 330, 1066-71), 인테그린 αVβ3(355 Å<sup>2</sup>)에 결합하는 Arg-Gly-Asp 모티프를 갖는 사이클릭 펩티드 (Xiong 등 (2002), Science 296 (5565), 151-5) 또는 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성화제(603 Å<sup>2</sup>; Zhao 등 al.(2007), J Struct Biol 160(1), 1-10)에 결합하는 사이클릭 펩티드 억제제 우파인-1에 결합한다.

[0003] 이들의 사이클릭 입체배치로 인해, 펩티드 매크로사이클은 선형 펩티드보다 덜 유연하여 표적에 결합할 때 더 적은 엔트로피 손실을 초래하고 더 높은 결합 친화도를 초래한다. 감소된 유연성은 또한 표적-특이적 형태를 고정시켜 선형 펩티드에 비해 결합 특이성을 증가시킨다. 이 효과는 고리가 열렸을 때 다른 MMP보다 선택성을 상실한 매트릭스 메탈로프로테이나제 8(MMP-8)의 강력하고 선택적인 억제제에 의해 예시되었다(Cherney 등 (1998), J Med Chem 41 (11), 1749-51). 매크로사이클화를 통해 달성된 유리한 결합 특성은, 예를 들어 반코마이신, 니신 및 악티노마이신에서와 같이 하나 이상의 펩티드 고리를 갖는 다중사이클 펩티드에서 더욱 두드러진다.

[0004] 다른 연구 팀은 이전에 시스테인 잔기를 가진 폴리펩티드를 합성 분자 구조에 테더링시켰다(Kemp 및 McNamara (1985), J. Org. Chem; Timmerman 등 (2005), ChemBioChem). 멜로엔(Meloen)과 동료들은 단백질 표면의 구조적 모방을 위해 합성 스캐폴드에 대한 다중 펩티드 루프의 신속하고 정량적인 사이클릭화를 위해 트리스(브로모메틸)벤젠 및 관련 분자를 사용했다(Timmerman 등 (2005), ChemBioChem). 예를 들어 TATA(1,1',1''-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온(Heinis 등 Angew Chem, Int Ed. 2014;53:1602-1606)과 같은 분자 스캐폴드에 시스테인 함유 폴리펩티드를 연결하여 후보 약물 화합물을 생성하는 방법이다.

[0005] 관심 표적에 대한 바이사이클릭 펩티드의 큰 라이브러리를 생성하고 스크리닝하기 위해 파지 디스플레이-기반 조합 접근법이 개발되었다(Heinis 등 (2009), Nat Chem Biol 5(7), 502-7 및 WO 2009/098450). 간단히 말해서, 3개의 시스테인 잔기와 6개의 무작위 아미노산의 2개 영역(Cys-(Xaa)<sub>6</sub>-Cys-(Xaa)<sub>6</sub>-Cys)을 함유하는 선형 펩티드의 조합 라이브러리를 파지에 표시하고 시스테인 측쇄를 작은 분자 스캐폴드에 공유 결합시켜 사이클릭화하였다.

**발명의 내용**

[0006] 한 측면에 따르면, 본 발명은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 조성물은 동결건조 분말이다. 일부 구현양태에서, BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 조성물은 수중 약제학적 제형이다.

[0007] 또 다른 측면에서, 본 발명은 환자에게 본원에 기술된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 악성종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명은 물 중에 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형을 IV 주입에 의해 환자에게 매주 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 악성종양을 치료하는 방법을 제공한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0008] 1. 본 발명의 특정 구현양태에 대한 일반적인 설명:

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명은 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 고형 악성 종양을 치료하기 위해 본원에 기술된 약제학적 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0010] 일부 구현양태에서, 본 발명은 물 중에 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형을 1시간에 걸쳐 IV 주입에 의해 환자에게 매주 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 악성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 물 중에 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형은 단일 제제로서 제공된다. 일부 구현양태에서, 물 중에 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형은 니볼루맙과 조합하여 제공된다. 일부 구현양태에서, 니볼루맙은 2주마다 30분에 걸쳐 240 mg 투여된다. 일부 구현양태에서, 니볼루맙과 조합하여

제공되는 물 중에 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 제형은 먼저 BT8009를 순차적으로 주입한 후 니블루맘을 순차적으로 주입하여 투여한다.

[0011] 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 삼중-음성 유방암(TNBC), 위/상부 위장관(GI) 암, 췌장암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0012] 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 난소암이다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 삼중-음성 유방암(TNBC)이다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 위/상부 위장관(GI)이다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 췌장암이다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 종양 악성종양은 요로상피암이다.

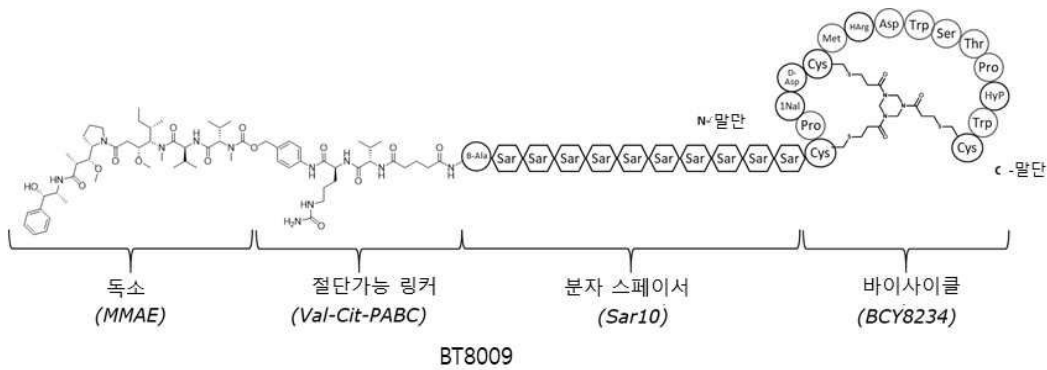
[0013] **2. 화합물 및 정의:**

[0014] 본원에서 사용되는 용어 "BT8009"는 하기와 같은 구조를 갖는 바이사이클 독소 접합체로서, 상기 분자 스캐폴드는 1,1',1''-(1,3,5-트리아지난-1,3,5-트리일)트리프로프-2-엔-1-온(TATA)이고, 펩티드 리간드는 다음 아미노산 서열을 포함한다:

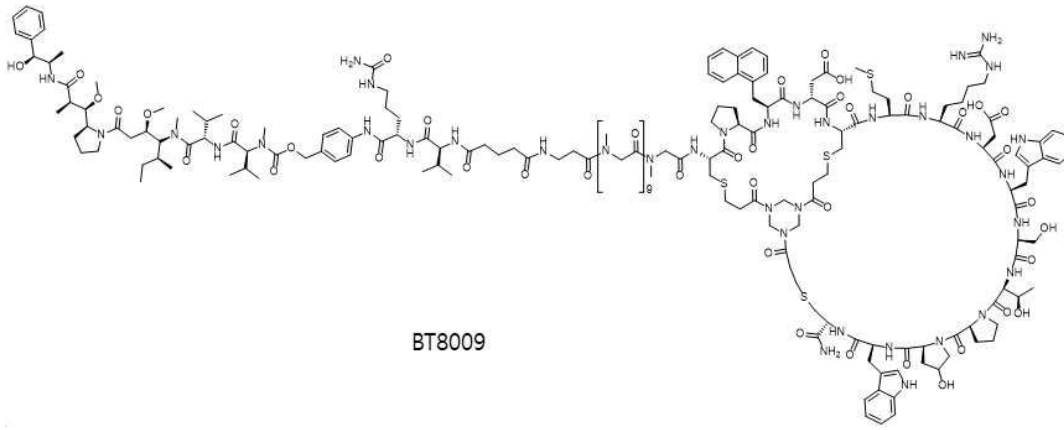
[0015]  $(\beta\text{-Ala})\text{-Sar}_{10}\text{-C}_i\text{P}[\text{1Nal}][\text{dD}]\text{C}_{ii}\text{M}[\text{HArg}]\text{DWSTP}[\text{HyP}]\text{WC}_{iii}$  (서열번호: 1)

[0016] 여기서 Sar는 사르코신이고, 1Nal은 1-나프틸알라닌을 나타내고, HArg는 호모아르기닌을 나타내고, HyP는 하이드록시프로린을 나타내며, C<sub>i</sub>, C<sub>ii</sub> 및 C<sub>iii</sub>는 제 1, 제 2 및 제 3 시스테인 잔기를 나타낸다.

[0017] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 염을 지칭하며 합리적인 이익/위험 비율에 상응한다. 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌에 약제학적으로 허용되는 염을 상세히 기술한다(S. M. Berge 등, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19). 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 무독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산 또는 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노 기와의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이셀페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피셀페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운테카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.



[0018]



- [0019]
- [0020] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및  $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$  염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은 적절한 경우 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 염 형태는 본 발명의 범위 내에 있으며, 펩티드 리간드에 대한 언급은 상기 리간드의 염 형태를 포함함을 이해할 것이다.
- [0021] 본 발명의 염은 문헌에 기재된 방법과 같은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388p, August 2002). 일반적으로 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물이나 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물 중에서 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다.
- [0022] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 주어진 값 또는 범위의 10% 이내의 의미를 가질 것이다. 일부 구현양태에서, 용어 "약"은 주어진 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이내를 의미한다.
- [0023] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기술된 구조는 또한 구조의 모든 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적(또는 입체형태)) 형태; 예를 들어, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, Z 및 E 이중결합 이성질체, Z 및 E 형태 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라 본 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 기하학적(또는 형태적) 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 추가로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 묘사된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재에서만 다른 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는  $^{13}\text{C}$ - 또는  $^{14}\text{C}$ -풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 그러한 화합물은 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 검정에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다.
- [0024] **3. 약제학적 조성물**
- [0025] 한 측면에 따르면, 본 발명은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 21.2 mg의 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0026] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 약제학적 조성물이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 고체 약제학적 조성물은 분말이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 동결건조된 분말이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 고체 약제학적 조성물은 과립이다.
- [0027] 한 측면에 따르면, 본 발명은 용액용 멸균 동결건조 분말로서 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 일부 구현양태에서, BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 클로로부틸 마개 및 알루미늄 밀봉이 있는 10 mL 유형 I 투명 유리 바이알에 함유된다. 일부 구현양태에서, 각각의 바이알은 5.0 mL의 주사용수(WFI)로 재구성하기 위한 21.2 mg/바이알의 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현양태에서, 4 mg/mL BT8009 용액이 생성되고(재구성된 약물 물질은 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 함유한다), 5.0 mL의 재구성된 용액을 회수하여 0.9% 식염수로 추가 희석 및 IV 주입을 통한 투여를 위한 20 mg

용량을 제공한다.

- [0028] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 액체 약제학적 조성물이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 허용가능한 비히클 또는 용매 중의 약제학적 제형이다. 일부 구현양태에서, 허용가능한 비히클 또는 용매는 멸균수, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 허용가능한 비히클 또는 용매는 멸균수이다. 일부 구현양태에서, 허용가능한 비히클 또는 용매는 멸균 주사 가능한 매질이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 약 2-4 mg/mL의 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 약 4 mg/mL의 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0029] 일부 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 완충제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 완충제는 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 완충제는 히스티딘이다. 일부 구현양태에서, 완충제는 수산화나트륨이다. 일부 구현양태에서, 완충제는 염산이다.
- [0030] 일부 구현양태에서, 완충제는 본 발명의 약제학적 조성물의 pH를 약 6-8로 조정하는 양이다. 일부 구현양태에서, 완충제는 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 1-3 mg 양의 히스티딘이다. 일부 구현양태에서, 히스티딘은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 1.31 또는 2.62 mg의 양이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 약 5.24 mg/mL 농도의 히스티딘을 포함한다.
- [0031] 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 pH가 약 6-8이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 pH가 약 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0이다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 pH가 약 6.5 또는 7.0이다.
- [0032] 일부 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 안정화제 또는 동결방지제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 디메틸 설펝사이드(DMSO)이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 에틸렌 글리콜이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 글리세롤이다. 일부 실시예에서, 안정화제 또는 동결방지제는 프로필렌 글리콜이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 2-메틸-2,4-펜탄디올(MPD)이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 트레할로스이다. 일부 구현양태에서, 안정제 또는 동결방지제는 포름아미드이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 프롤린이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 글리세롤 3-포스페이트이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 소르비톨이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 디에틸 글리콜이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제는 수크로스이다.
- [0033] 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제(예를 들어, 수크로스)는 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 10-35 mg의 양이다. 일부 구현양태에서, 안정화제 또는 동결방지제(예를 들어, 수크로스)는 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 15 또는 30 mg의 양이다. 일부 구현양태에서, 액체 약제학적 조성물은 약 60 mg/mL의 농도로 안정화제 또는 동결방지제(예를 들어, 수크로스)를 포함한다.
- [0034] 일부 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 계면활성제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소르베이트-20, 폴리소르베이트-40, 폴리소르베이트-60, 폴리소르베이트-65, 폴리소르베이트-80, 폴리소르베이트-85, 또는 이들의 조합)이다. 일부 구현양태에서, 계면활성제는 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 트리톤<sup>™</sup>; 나트륨 도데실 설펝사이드(SDS); 나트륨 라우렐 설펝사이드; 나트륨 옥틸 글리코시드; 라우릴-설포베타인, 미리스틸-설포베타인, 리놀레일-설포베타인, 스테아릴-설포베타인, 라우릴-사르코신, 미리스틸-사르코신, 리놀레일-사르코신, 스테아릴-사르코신, 리놀레일-베타인, 미리스틸-베타인, 세틸-베타인, 라우로아미도프로필-베타인, 코카미도프로필-베타인, 리놀레아미도프로필-베타인, 미리스타미도프로필-베타인, 팔미도프로필-베타인, 이소스테아르아미도프로필-베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필), 미리스타르니도프로필-, 팔미도프로필- 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 나트륨 메틸 코코일- 또는 이나트륨 메틸 오페일-타우레이트; 및 Monaquat<sup>™</sup> 시리즈(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.), 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 및 에틸렌과 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어, 플루로닉스, PF68)이다. 일부

구현양태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 20이다.

- [0035] 일부 구현양태에서, 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20)는 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg 당 약 0.01-0.15 mg의 양이다. 일부 구현양태에서, 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20)는 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 0.025, 0.05 또는 0.1 mg의 양이다. 일부 구현양태에서, 액체 약제학적 조성물은 약 0.1 또는 0.2 mg/mL 농도의 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20)를 포함한다.
- [0036] 일부 구현양태에서, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체는 등장성 조절제를 포함한다. 일부 구현양태에서, 등장성 조절제는 염화나트륨, 텍스트로스, 염화칼슘 또는 이들의 조합이다. 일부 구현양태에서, 등장성 조절제는 텍스트로스이다. 일부 실시예에서, 등장성 조절제는 염화나트륨이다. 일부 구현양태에서, 등장성 조절제는 염화나트륨과 텍스트로스의 조합이다.
- [0037] 일부 구현양태에서, 본 발명은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0038] BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0039] BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 1.31-2.62 mg의 히스티딘;
- [0040] BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 15-30 mg 수크로스; 및
- [0041] BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 mg당 약 0.05-0.1 mg의 폴리소르베이트 20.
- [0042] 일부 구현양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 동결건조 분말인 고체 약제학적 조성물을 제공한다:
- [0043] 약 21.2 mg BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0044] 약 27.8 mg 히스티딘;
- [0045] 약 318 mg 수크로스; 및
- [0046] 약 1.06 mg 폴리소르베이트 20.
- [0047] 일부 구현양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 액체 약제학적 조성물을 제공한다:
- [0048] 약 2-4 mg/mL BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0049] 약 5.24 mg/mL 히스티딘;
- [0050] 약 60 mg/mL 수크로스; 및
- [0051] 약 0.2 mg/mL 폴리소르베이트 20.
- [0052] 일부 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 고체 약제학적 조성물을 물에 용해시켜 제조된 액체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 고체 약제학적 조성물을 주사가능한 매질(예를 들어, 0.9% w/v 식염수 또는 5% 텍스트로스)에 용해시켜 제조된 액체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 고체 약제학적 조성물을 물에 재구성한 후 0.9% w/v 식염수로 희석하여 제조된 액체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 액체 약제학적 조성물은 IV 투여를 위해 0.9% w/v 식염수 IV 백으로 희석된다.
- [0053] 일부 구현양태에서, 본 발명은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스 및 폴리소르베이트 20을 포함하는 고체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 발명은 BT8009 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 히스티딘, 수크로스, 폴리소르베이트 20 및 물을 포함하는 액체 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 구현양태에서, 약제학적 조성물의 성분은 상기 기재된 바와 같은 양, 농도 및 비율이다.
- [0054] **4. 약제학적 조성물의 용도**
- [0055] 한 측면에서, 본 발명은 환자에게 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 환자에서 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양을 치료하기 위한 방법 또는 용도를 제공한다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 연관된 진행성 고형 악성종양은 비소세포 폐암(NSCLC), 난소암, 삼중-음성 유방암(TNBC), 위/상부 위장관(GI)암, 췌장암 및 요로상피암으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양은 NSCLC의 선암종 하위유형(아테노-NSCLC)이다.

- [0056] 일부 구현양태에서, 본 발명의 방법은 환자에게 본원에 기재된 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 IV 주사에 의해 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 IV 주입에 의해 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 IV 주입은 약 5-30분 동안 지속된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 IV 주입은 약 30-90분 동안 지속된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 IV 주입은 약 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 또는 90분 동안 지속된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 IV 주입은 약 60분 동안 지속된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 IV 주입은 약 2, 2.5, 3, 3.5 또는 4시간 동안 지속된다.
- [0057] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일마다 1회 환자에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 매주 환자에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 2주마다 1회 환자에게 투여된다.
- [0058] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 1-27 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 2-20 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 2-20 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 2.2, 4.4, 7.3, 11, 14.6, 또는 19.4 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 13.0, 또는 17.0 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 1.5-3.5, 3.5-5.5, 6.5-8.5, 10-12, 13.5-15.5, 또는 18.5-20.5 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 1-10 또는 10-20 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약 21, 22, 23, 24, 25, 26, 또는 27 mg/m<sup>2</sup>의 용량으로 투여된다.
- [0059] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 적어도 18세의 환자에게 투여된다.
- [0060] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 0 또는 1의 동부 협력 종양학 그룹(ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 점수를 갖는 환자에게 투여된다. 0 및 1의 ECOG 수행 상태 점수는 실시예 1에 기재되어 있다.
- [0061] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따라 측정가능한 질병을 갖는 환자에게 투여된다.
- [0062] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허용가능한 기관 기능을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 허용가능한 기관 기능을 갖는 환자는 다음으로부터 선택된 실험실 데이터를 갖는다:
- [0063] 신장 기능: 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 방정식 또는 24시간 소변 수집으로 측정된 크레아티닌 청소율  $\geq 50$  mL/분;
- [0064] 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (정상 상한);
- [0065] 혈청 알부민  $\geq 2.5$  g/dL;
- [0066] 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  또는 간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ;
- [0067] 알라닌 아미노전이효소(ALT)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  또는 간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ; 및
- [0068] 국제 정상 비율(INR)  $< 1.3$  또는  $\leq$  기관 ULN(항응고제는 허용되지 않는다).
- [0069] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 허용가능한 혈액학적 기능을 갖는 환자에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 허용가능한 혈액학적 기능을 갖는 환자는 다음으로부터 선택된 실험실 데이터를 갖는다:
- [0070] 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL;
- [0071] 절대 호중구 수(ANC)  $\geq 1500$  세포/mm<sup>3</sup>; 및
- [0072] 혈소판 수  $\geq 75,000$ 개 세포/mm<sup>3</sup>.
- [0073] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 음성 임신 테스트(선별시 음성 혈청 검사 및 본 발명의 약제

학적 조성물의 첫 번째 투여 전 3일 이내에 음성 소변 또는 혈청 검사)를 갖는 가입 여성(WOCBP)인 환자에게 투여된다.

- [0074] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 조사자의 판단에 따라 BT8009 치료 시작 후 기대 수명이  $\geq 12$  주인 환자에게 투여된다.
- [0075] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 다음과 같은 조직학적으로 확인된 진행성 악성 고형 종양 환자에게 투여된다: a) 넥틴-4 지시 요법에 대해 무경험 요로상피(이행 세포) 암종; 또는 b) 넥틴-4 발현에 대해 양성으로 테스트된 종양 조직(신선한 생검 또는 중재 항암 요법 없이 12개월 미만된 보관된 샘플)을 갖는 것; 또는 c) 병력적으로 다음과 같이 넥틴-4와 관련된 것으로 알려진 고형 종양: 췌장, TNBC, NSCLC, 위, 식도 또는 난소.
- [0076] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 관련 발암유전자 동인 NSCLC 환자를 위한 적절한 표적 요법, 예를 들어 EGFR 또는 ALK 요법을 포함하는 이전 요법 후에 재발하거나 이전 요법에 불응성인 질병을 갖는 환자에게 투여되며, 승인된 또는 표준 치료 옵션이 없기 때문에 1상 연구를 위한 후보이다.
- [0077] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 신선한 생검 또는 보관된 조직(12개월 미만이고 중재 항암 요법 없이)상에 넥틴-4를 발현하는 것으로 확인된 고형 종양 전이성 재발성 질병을 앓는 환자에게 투여되며 자격이 있고 관련 발암유전자 동인 NSCLC 환자를 위한 적절한 표적 요법, 예를 들어 EGFR 또는 ALK 요법을 포함하는 모든 표준 치료 옵션을 소진해야 하며, 가장 최근 치료 라인에서 방사선학적 진행의 증거가 있는 이전 치료 라인 중 적어도 하나에 실패해야 한다.
- [0078] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 넥틴-4 지시 요법에 대해 미경험 환자에게 투여된다.
- [0079] 일부 구현양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 다음과 같은 모든 적절한 치료 기준을 소진한 진행성 고형암 질병 환자에게 투여된다: 1) GFR(CG 또는 24시간 소변에 의해)이 40-50 ml/분(또는 등가 단위)인 환자를 먼저 등록하고 평가(SRC 섹션 참조)한 다음; 2) GFR이 30-40 ml/분(또는 등가 단위)인 환자.
- [0080] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 14일 이내에 화학요법 치료를 받지 않았다. 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 전에 28일 또는 5회 반감기 중 더 짧은 기간 내에 항암 치료를 받지 않았다. 일부 구현양태에서, 환자는 유해사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) v 5.0에 따라 등급 1(등급 2 미만의 탈모증 제외)로 해결된 이전 독성을 갖는다.
- [0081] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 4주 이내에 실험적 치료를 받지 않았다.
- [0082] 일부 구현양태에서, 환자는 넥틴-4 표적 요법으로 사전 치료를 받지 않았다.
- [0083] 일부 구현양태에서, 환자는 CYP3A4의 강력한 억제제 또는 유도제 또는 약초-기반 또는 식품-기반을 포함하는 P-gp의 강력한 억제제로 현재 치료를 받지 않는다.
- [0084] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 임의의 성분 또는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 대해 어떠한 민감도도 갖지 않는다.
- [0085] 일부 구현양태에서, 환자는 체중  $>100$  kg(222.2 lbs) 또는 BSA  $>2.21$  m<sup>2</sup>(신장 175 cm에 대한 인간 100 kg 등가를 나타냄)를 갖지 않는다.
- [0086] 일부 구현양태에서, 환자는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는 심각한 의학적 상태를 가지고 있지 않다: 눈(안구 건조증, 각막 혼탁 또는 각막염에 대한 모니터링과 관련되거나 이를 혼동하게 할 수 있는 상태); 피부(습진이나 건선과 같은 자가면역 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 발진에 대한 모니터링과 관련되거나 이를 혼동할 수 있는 상태), 생명을 위협하는 질병, 통제되지 않는 활성 감염 또는 장기 시스템 기능장애(예를 들어, 복수, 응고병증, 뇌병증) 또는 기타 환자의 안전을 위태롭게 할 수 있거나 위장, 피부 및 폐 동반이환을 고려하고 임상적으로 유의한 동반이환이 없는지 확인하기 위한 흉부 CT 선별 검토를 포함하여 연구 결과의 무결성을 방해하거나 손상시킬 수 있는 기타 이유.
- [0087] 일부 구현양태에서, 환자는 갑상선 호르몬으로 적절하게 조절되고 요법에서 적어도 2개월 동안 안정한 경우, 이전  $\leq$  등급 2 갑상선 내분비병증을 갖는다.
- [0088] 일부 구현양태에서, 환자는 임상적으로 관련된 트로포닌 상승을 갖지 않는다.

- [0089] 일부 구현양태에서, 환자는 헤모글로빈 A1C(HbA1c)  $\geq 8\%$ 로 정의되는 조절되지 않는 당뇨병을 갖지 않는다.
- [0090] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여의 4주 이내에 주요 수술(혈관 통로 배치 제외)을 받지 않았으며 연구 요법을 시작하기 전에 적절하게 회복되었다.
- [0091] 일부 구현양태에서, 환자는 연구 치료 30일 이내에 생백신을 받지 않았다.
- [0092] 일부 구현양태에서, 환자는 조절되지 않는 증상이 있는 뇌 전이를 갖지 않는다(스테로이드를 사용하지 않고 적어도 4주 동안 국소 치료 후 안정한 신경학적 상태 또는 연구 치료 시작 시 매일 10mg 이하의 프레드니손 또는 등가물의 안정적이거나 감소하는 용량으로 안정적인 신경학적 상태를 가져야 하고 신경학적 및 기타 AE의 평가를 혼동하게 할 신경학적 기능 장애가 없어야 한다).
- [0093] 일부 구현양태에서, 환자는 BT8009의 첫 번째 투여 전에 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압[BP] 수축기 혈압  $\geq 160$  mm Hg 또는 확장기 혈압  $\geq 100$  mm Hg)을 갖지 않는다(적어도 2개월 동안 안정적인 조절에 있어야 한다).
- [0094] 일부 구현양태에서, 환자는 연구 결과를 혼동시키거나, 환자의 참여를 방해할 수 있는 상태, 치료 또는 검사실 이상에 대한 병력 또는 현재 증거를 갖지 않으며, 또는 연구자의 의견에 참여하는 것이 환자에게 최선의 이익이 되지 않는다.
- [0095] 일부 구현양태에서, 환자는 뇌혈관 사건(뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작), 불안정 협심증, 심근 경색증, 울혈성 심부전 또는 BT8009의 첫 번째 투여 전에 6개월 내에 문서화된 뉴욕 심장협회 클래스 III-IV의 증상의 병력이 없고 또는: a. 평균 휴지기 보정 QT 간격(QTcF)  $>470$  msec, b. QTc 연장 위험 또는 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 긴 QT 증후군, 긴 QT 증후군의 가족력 또는 40세 미만의 원인 불명의 돌연사와 같은 부정맥 사건의 위험을 증가시키는 임의의 요인 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 임의의 병용 약물, 또는 c. 안정시 심전도(ECG)의 리듬, 전도 또는 형태, 예를 들어 완전 좌각 차단(complete left bundle branch block), 3도 심장 차단(third degree heart block)에서 임의의 임상적으로 중요한 이상(조사관에 의해 평가).
- [0096] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 평균 휴식 교정 QT 간격(QTcF)  $>470$  msec를 갖지 않는다.
- [0097] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 QTc 연장 위험 또는 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 긴 QT 증후군, 긴 QT 증후군의 가족력 또는 40세 미만의 원인 불명의 돌연사와 같은 부정맥 사건의 위험을 증가시키는 임의의 요인 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 임의의 병용 약물을 갖지 않는다.
- [0098] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 안정시 심전도(ECG)의 리듬, 전도, 또는 형태, 예를 들어 완전 좌각 차단, 3도 심장 차단에 임의의 임상적으로 중요한 이상을 갖지 않는다.
- [0099] 일부 구현양태에서, 환자는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)을 갖지 않는다.
- [0100] 일부 구현양태에서, 환자는 양성 B형 간염 표면 항원 및/또는 항-B형 간염 코어 항체를 갖지 않는다.
- [0101] 일부 구현양태에서, 환자는 음성 중합효소 연쇄 반응(PCR) 검정을 받고 적절한 항바이러스 요법을 받는다.
- [0102] 일부 구현양태에서, 환자는 C형 간염 바이러스(HCV) 항체 양성인 경우, 양성 바이러스 부하를 갖는 활동성 C형 간염 감염을 갖는다.
- [0103] 일부 구현양태에서, 환자는 C형 간염 감염 치료를 받았고  $\geq 12$ 주의 바이러스 반응을 지속했다.
- [0104] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 3년 이내에 또 다른 악성 종양을 갖지 않는다. 일부 구현양태에서, 환자는 이전에 진단된 악성종양(치유 의도의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포, 자궁경부 상피내 신생물/자궁경부 상피내 암종 또는 상피내 흑색종 또는 유방내 관암종으로 적절하게 치료된 것은 제외)으로부터 임의의 잔류 질병을 갖지 않는다.
- [0105] 일부 구현양태에서, 환자는 본 발명의 약제학적 조성물의 첫 번째 투여 전 마지막 14일 이내에 전신 IV 항-감염 치료 또는 발열을 나타내지 않는다.
- [0106] 일부 구현양태에서, 환자는 관련된 최근의 전신 바이러스 증후군의 의심 또는 연구자의 의견으로는 해결되지 않는 검역/격리의 필요성을 갖지 않는다.

- [0107] 일부 구현양태에서, 환자는 프로토콜 및/또는 후속 절차의 준수를 허용하지 않는 심리적, 가족적, 사회학적 또는 지리적 조건을 갖지 않는다.
- [0108] 일부 구현양태에서, 본 발명은 넥틴-4-발현과 관련된 진행성 고형 악성종양을 치료하기 위한 본 발명의 약제학적 조성물 및 니볼루맙의 조합 사용을 제공한다. 니볼루맙은 <https://www.opdivohcp.com/dosing/dosing-schedules>에서 찾을 수 있는 라벨에 설명된 대로 투여할 수 있으며, 그 내용은 전체적으로 참조로 본원에 포함된다. 일부 구현양태에서, 니볼루맙은 2주마다 240 mg 투여된다. 일부 구현양태에서, 니볼루맙은 4주마다 480 mg 투여된다. 일부 구현양태에서, 니볼루맙은 30분 IV 주입으로 투여된다.
- [0109] 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 이전에 면역 관문 억제제에 대한 불내성인 것으로 알려져 있지 않다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 관문 억제제 요법에 대해 과민증인 것으로 알려져 있지 않다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 사전에 장기 이식을 받지 않는다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 이전에 임상적으로 관련된 면역결핍으로 진단되지 않았다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 치료를 요하는 활동성 전신 감염을 갖지 않는다. 조합 사용의 일부 실시예에서, 환자는 매일 10mg 이상의 프레드니손 등가물 또는 다른 강력한 면역억제제를 섭취하지 않는다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 탈모증 또는 백반증을 제외한 자가면역 질병의 병력이 없다. 조합 사용의 일부 구현양태에서, 환자는 간질성 폐 질병의 병력이 없다.
- [0110] **예시**
- [0111] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며 이에 대한 제한으로 해석되어서는 안 된다. 다른 언급이 없는 한, 모든 아미노산은 L-입체배치로 사용되었다.
- [0112] **약어 목록**
- |        |                  |                       |
|--------|------------------|-----------------------|
| [0113] | 약어 또는 특정 용어      | 설명                    |
| [0114] | ADA              | 항-약물 항체               |
| [0115] | ADC              | 항체-약물 접합체             |
| [0116] | AE               | 유해사례                  |
| [0117] | ALP              | 알칼리성 포스파타제            |
| [0118] | ALT              | 알라닌 아미노전이효소           |
| [0119] | ANC              | 절대 호중구 수              |
| [0120] | AR               | 부작용                   |
| [0121] | AST              | 아스파르테이트 아미노전이효소       |
| [0122] | BLRM             | 베이지안 로지스틱 회귀 모델       |
| [0123] | BP               | 혈압                    |
| [0124] | BSA              | 신체 표면적                |
| [0125] | BTC              | 바이사이클 독소 접합체          |
| [0126] | CFR              | 연방 규정 코드              |
| [0127] | CHMP             | 인간 사용을 위한 의약품을 위한 위원회 |
| [0128] | CI               | 신뢰구간                  |
| [0129] | C <sub>max</sub> | 최대 혈장 약물 농도           |
| [0130] | CR               | 완전 반응                 |
| [0131] | CRM              | 지속적 재평가 방법            |
| [0132] | CT               | 컴퓨터 단층 촬영             |

[0133]	ctDNA	순환 종양 DNA
[0134]	개발 혁신	사라 캐논 개발 혁신
[0135]	(Development Innovations)	
[0136]	DLT	용량 제한 독성
[0137]	DOR	반응 기간
[0138]	DRF	용량 범위 찾기
[0139]	ECG	심전도
[0140]	ECOG	동부 협력 종양학 그룹
[0141]	eCRF	전자 사례 보고서 양식
[0142]	EGFR	표피 성장 인자 수용체
[0143]	EMA	유럽 의약품청
[0144]	EOI	주입 종료
[0145]	EOT	치료 종료
[0146]	EWOC	과다 복용 제어를 통한 증량
[0147]	FAS	전체 분석 세트
[0148]	Fc	결정화가능한 단편(영역)
[0149]	FDA	식품의약국, 미국
[0150]	FFPE	포르말린-고정 파라핀-임베디드
[0151]	FIH	인간 최초
[0152]	FSH	난포 자극 호르몬
[0153]	GCP	우수 임상 관리기준
[0154]	GI	위장관
[0155]	GLP	우수 실험실 관리기준
[0156]	HED	인간 등가 용량
[0157]	HIPAA	건강 보험 양도 및 책임에 관한 법률
[0158]	HNSTD	심각하지 않은 최고 독성 용량
[0159]	HR	심박수
[0160]	HTN	고혈압
[0161]	IB	조사자 브로셔
[0162]	ICF	사전동의서
[0163]	ICH	국제 조화 협의회
[0164]	IND	연구 신약
[0165]	INR	국제 정규화 비율
[0166]	irAE	면역-관련 유해사례
[0167]	IRB	기관 검토 위원회
[0168]	ISF	수사관 연구 파일

[0169]	IV	정맥내
[0170]	LDH	락테이트 탈수소효소
[0171]	MAD	최대 투여 용량
[0172]	MMAE	모노메틸 아우리스타틴 E
[0173]	MRI	자기 공명 영상
[0174]	MTD	최대 허용 용량
[0175]	NCI CTCAE	국립암연구소 유해사례에 대한 공통 용어 기준
[0176]	NE	평가할 수 없음
[0177]	NHP	비인간 영장류
[0178]	NSCLC	비소세포 폐암
[0179]	OR	객관적 반응
[0180]	ORR	객관적 반응률
[0181]	OS	전체 생존
[0182]	PD	진행성 질병
[0183]	PD-1	세포예정사 단백질 1
[0184]	PD-L1	세포예정사-리간드 1
[0185]	PDx	약력학
[0186]	PE	신체 검사
[0187]	PET	양전자 방출 단층 촬영
[0188]	PFS	무진행 생존
[0189]	PHI	보호된 건강 정보
[0190]	PK	약동학
[0191]	PR	부분 반응
[0192]	PT	프로트롬빈 시간
[0193]	PTT	부분 트롬보플라스틴 시간
[0194]	QT	QRS 콤플렉스 시작부터 T파 끝까지 측정된 ECG 간격
[0195]	QTc	심박수에 대해 보정된 QT 간격
[0196]	REC	연구윤리위원회
[0197]	RECIST	고형 종양에서 반응 평가 기준
[0198]	RP2D	권장 2상 용량
[0199]	SAE	심각한 유해사례
[0200]	SAP	통계 분석 계획
[0201]	SAR	의심되는 부작용
[0202]	SAS	안전성 분석 세트
[0203]	SD	안정 질병
[0204]	SOA	평가 일정

- [0205] SRC 안전성 검토위원회
- [0206] SUSAR 의심되는 예상치 못한 중대한 부작용
- [0207] TEAE 치료-발생 유해사례
- [0208] TNBC 삼중 음성 유방암
- [0209] UAE 예상치 못한 유해사례
- [0210] ULN 정상 상한
- [0211] USPI 미국 패키지 삽입물
- [0212] WOCBP 가임 여성
- [0213] **실시에 1. 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 악성종양 환자에서 BT8009의 안전성, 약동학 및 예비 임상 활성에 대한 I/II상 연구**
- [0214] **환자 수:** 최대 146명의 환자가 본 연구에 등록할 계획이다. 파트 A-2에서 파트 A-20에서 34명, 파트 B 코호트 2개에서 각각 40명, 파트 C 코호트에서 12명.
- [0215] **목표: 1차 목표**
- [0216] **1차 목표**
- [0217] **환자 수:** 최대 146명의 환자가 본 연구에 등록할 계획이다. 파트 A-2에서 파트 A-20에서 34명, 파트 B 코호트 2개에서 각각 40명, 파트 C 코호트에서 12명.
- [0218] **목표: 1차 목표**
- [0219] **1차 목표**
- [0220] 증량 및 신장 코호트(파트 A-1, A-2, 파트 C)의 1차 목표는 다음과 같다:
- [0221]
  - 단일 요법(파트 A-1) 또는 니볼루맙과의 조합 요법(파트 A-2)으로서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 고형 악성종양 환자 또는 신부전(파트 C)을 갖는 진행성 고형 악성종양 환자에서 BT8009의 안전성 및 내약성 평가.
- [0222]
  - 관찰되는 경우, BT8009의 최대 허용 용량(MTD)을 정의하고 단일 요법 및 니볼루맙과의 조합(파트 A-1 및 A-2)으로 권장되는 II상 용량(RP2D)을 결정.
- [0223] 확장 코호트(파트 B-1 및 B-2)의 1차 목표는 다음과 같다:
- [0224]
  - RECIST 1.1을 사용하여 단일 요법(파트 B-1) 및 니볼루맙과의 조합(파트 B-2)으로서 넥틴-4 발현과 관련된 고형 종양 적응증이 있는 환자에서 BT8009의 임상 활성을 평가
- [0225] **2차 목표**
- [0226] 증량(파트 A-1 및 A-2) 및 신장 코호트(파트 C)의 2차 목표는 다음과 같다:
- [0227]
  - 단독 요법(파트 A-1) 및 니볼루맙과의 조합 요법(파트 A-2)에서 넥틴-4 발현과 관련된 진행성 고형 악성종양이 있는 환자 또는 신부전이 있는 진행성 고형 악성종양(파트 C)이 있는 환자에서 BT8009 투여로 달성한 항종양 활성의 예비 신호를 평가.
- [0228] 단일 요법(파트 A-1) 및 니볼루맙과의 조합(파트 A-2)으로서 넥틴-4와 연관된 진행성 고형 악성종양 환자 또는 신부전(파트 C)을 갖는 진행성 고형암 환자에서 BT8009의 약동학(PK) 매개변수 결정.
- [0229]
  - 항-약물 항체(ADA) 발생률을 결정
- [0230] 확장 코호트(파트 B-1 및 B-2)의 2차 목표는 다음과 같다:
- [0231]
  - 단독 요법(파트 B-1) 및 니볼루맙과의 조합 요법(파트 B-2)으로 넥틴-4 과 관련된 고형 종양 징후가 있는 환자에서 BT8009의 안전성 및 내약성을 평가
- [0232]
  - BT8009의 약동학(PK) 매개변수를 결정
- [0233]
  - 항-약물 항체(ADA) 발생률을 결정

- [0234] **연구 설계**
- [0235] 이 연구는 단일 제제(파트 A-1, B-1 및 C)로 및 니블루맙과 조합(파트 A-2 및 B-2)하여 제공된 BT8009의 I/II상, 인간 최초의 공개 라벨 용량-증량 연구이다. 이 연구에는 세 부분이 있다: 파트 A, 용량 증량, 파트 B, 용량 확장 및 파트 C, 신부전. 대표적인 잠재적 계획을 가진 연구 계획이 도 3에 제시되어 있다.
- [0236] **연구 약물, 용량 및 투여 방식:**
- [0237] · 용량 증량 코호트(A-1 및 A-2) 및 RP2D에서 확장 코호트(B-1 및 B-2) 및 신장 코호트(C)의 증량 용량으로 BT8009는 1시간 동안 정맥 내 주입으로 투여된다.
- [0238] · 파트 A-2 및 B-2의 조합 요법을 위해 니블루맙을 2주마다 30분에 걸쳐 240mg 투여했다.
- [0239] **포함 기준 - 모든 환자:**
- [0240] 환자가 연구에 포함되려면 다음 기준을 충족해야 한다:
- [0241] 1. 연구-특이적 절차, 샘플링 또는 분석을 수행하기 전에 현지 지침에 따라 환자 또는 법적 보호자가 서명하고 날짜를 기입한 사전 서면 동의서.
- [0242] 환자가 자발적인 연구 구성 요소(예를 들어, 중앙 생검) 참여를 거부하는 경우, 환자에게 불이익이나 혜택 손실이 없고 연구의 다른 측면에서 제외되지 않는다.
- [0243] 2. 사전동의서 서명 당시 적어도 18세
- [0244] 3. 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태 점수 0 또는 1(부록 A 참조)
- [0245] 환자는 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따라 측정가능한 질병이 있어야 한다(부록 B 참조).
- [0246] 5. 다음 실험실 데이터에 의해 입증된 허용되는 장기 기능:
- [0247] a. 다음과 같은 신장 기능: 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 방정식 또는 이와 동등한 것에 의한 크레아티닌 청소율  $\geq 50$  mL/분.
- [0248] b. 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  ULN(정상 상한)
- [0249] c. 혈청 알부민  $\geq 2.5$  g/dL
- [0250] d. 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)  $\leq 2.5 \times$  ULN 또는 간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times$  ULN,
- [0251] e. 알라닌 아미노전이효소(ALT)  $\leq 2.5 \times$  ULN 또는 간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times$  ULN
- [0252] f. 국제 정상 비율(INR)  $< 1.3$  또는  $\leq$  기관 ULN
- [0253] 6. 허용되는 혈액학적 기능(BT8009의 첫 투여 후 2주 이내에 적혈구 또는 혈소판 수혈 또는 성장 인자가 허용되지 않는다):
- [0254] a. 헤모글로빈  $\geq 9$  g/dL
- [0255] b. 절대 호중구 수(ANC)  $\geq 1500$  세포/mm<sup>3</sup>
- [0256] c. 혈소판 수  $\geq 75,000$  세포/mm<sup>3</sup>
- [0257] 7. 가임기 여성(WOCBP)에 대한 임신 검사 음성(선별검사서 음성 혈청 검사 및 BT8009의 첫 투여 전 3일 이내의 소변 또는 혈청 검사 음성). 비-WOCBP의 정의는 부록 C에 있다. 가임기 여성 파트너가 있는 남성 환자 및 가임기 여성 환자는 연구 참여 기간 및 연구 약물의 마지막 투여 후 6개월 동안 1% 미만의 실패율([https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/01-About\\_HMA/Working\\_Groups/CTFG/2014\\_09\\_HMA\\_CTFG\\_C\\_ontraception.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/01-About_HMA/Working_Groups/CTFG/2014_09_HMA_CTFG_C_ontraception.pdf))(부록 C)에 대한 임상 시험 촉진 그룹(CTFG, Clinical Trial Facilitation Group) 권장 사항만큼 적어도 보수적으로 매우 효과적인 피임법(경구 및 호르몬 피임법 허용)을 따라야 하고 남성 환자는 또한 연구 참여 기간 및 연구 약물의 마지막 투여 후 6개월 동안 정자 기증을 삼가고 여성은 그 기간 동안 모유 수유를 하거나 난자를 기증해서는 안 된다.
- [0258] 8. BT8009의 첫 투여 날짜 이전 12개월 이내에 보관된 중앙 샘플의 가용성 또는 선별 동안 새로운 중앙 생검을 제공할 의향.

- [0259] 9. 조사자의 판단에 따라 BT8009 치료 시작 후 기대 수명  $\geq 12$ 주.
- [0260] 10. 프로토콜 및 연구 절차를 준수할 의지와 능력이 있어야 한다.
- [0261] 추가 포함 기준 - 파트 A만 해당
- [0262] 11. 다음과 같은 조직학적으로 확인된 진행성 악성 고형종양 환자:
  - [0263] a) 넥틴-4 지시 요법에 대해 미경험 요로상피(이행 세포) 암종; 또는
  - [0264] b) 넥틴-4 발현에 대해 양성인 종양 조직(신선한 생검 또는 개입 항암 요법 없이 12개월 미만의 보관된 샘플)을 갖는 것; 또는
  - [0265] c) 다음과 같은 넥틴-4와 병력으로 관련된 것으로 알려진 고형 종양: 췌장, TNBC, NSCLC, 위, 식도 또는 난소.
- [0266] 예외: SRC가 달리 보지 않는 한, 단일-대상체 가속 코호트는 상기의 정의에 제한되지 않는 진행성 고형 종양 환자를 등록할 수 있다. 모든 환자는 적절한 표적 요법, 예를 들어 관련 발암유전자 동인 NSCLC 환자를 위한 EGFR 또는 ALK 요법을 포함한 이전 요법 후에 재발했거나 이에 불응한 질병이 있어야 하며 승인 또는 표준 치료 옵션이 없기 때문에 1상 연구에 대한 후보자이다. 후원자는 등록 중 언제든지 a), b) 또는 c)를 요구할 수 있다. 후원자 및/또는 SRC는 바이오마커, 안전성, 항-종양 활성 또는 PK의 평가를 풍부하게 하는 데 필요하다고 느껴지는 경우, 증량 기간 중 어느 시점에서든 특정 종양(하위) 유형의 등록을 요구하기로 결정할 수 있다.
- [0267] **추가 포함 기준 - 파트 B-1 및 B-2 넥틴-4 바스켓 단일요법 및 조합 코호트**
- [0268] 12. 새로운 생검 또는 보관된 조직(12개월 미만 및 개입 항암 요법 없음)에서 넥틴-4를 발현하는 것으로 확인된 고형 종양 전이성 재발 질병 환자는 적격이며 적절한 표적 치료, 예를 들어 관련 발암유전자 동인 NSCLC 환자를 위한 EGFR 또는 ALK 요법을 포함한 모든 표준 치료 옵션을 소진해야 하며, 가장 최근 요법 라인에서 방사선학적 진행의 증거와 함께 적어도 하나의 이전 요법 라인에서 실패해야 한다. **환자는 넥틴-4 지시 요법에 대해 경험이 없어야 한다.** 후원자는 요로상피(이행 세포) 환자를 허용하지 않기로 결정할 수 있다. 환자의 종양이 치료적으로 표적화 가능한 체세포 또는 동인 돌연변이를 포함하는 것으로 입증된 경우, 적절한 지역 승인 요법으로 치료를 제공해야 하며, 치료는 지역 표준 치료 기준에 따라 제공되어야 한다. 백금 요법이 적용가능한 경우, FDA-승인 또는 적절한 지역 승인 요법이 현지 표준 지침에 따라 제공되어야 한다. 이전에 면역 요법을 받은 경우, 마지막 투여는 BT8009의 첫 번째 투여 전 적어도 28일이어야 한다. 후원자 및/또는 SRC는 항-종양 활동을 위해 모집단을 풍부하게 하는 데 필요하다고 느껴지는 경우 확장 기간 중 어느 시점에서든 위 정의를 충족하는 특정 종양(하위) 유형의 등록을 요구하기로 결정할 수 있다.
- [0269] 13. 코호트 당 적어도 6명의 환자는 생검이 가능한 종양 병변이 적어도 1개 있어야 하며 BT8009의 첫 번째 투여 전과 주기 1의 임의의 투여 후에 생검을 받을 의향이 있어야 한다.
- [0270] 추가 포함 기준 - 파트 C 신부전 코호트
- [0271] 14. 치료 옵션의 적절한 기준을 모두 소진한 진행성 고형 종양 환자는 다음과 같은 자격이 있다: 1) GFR(CG 또는 24시간 소변 기준)이 40-50 ml/분(또는 등가 단위)인 환자 6명 먼저 등록하고 평가(SRC 섹션 참조)한 다음; 2) GFR이 30-40 ml/분((또는 등가 단위)인 환자 6명을 등록한다. 후원자는 선택한 종양 (하위)유형 또는 넥틴-4를 지정하도록 선택할 수 있다.
- [0272] **제외 기준 - 모든 환자:**
- [0273] 다음 기준 중 하나를 충족하는 환자는 연구 등록에서 제외된다:
  - [0274] 1. 연구 치료제의 첫 투여 전 14일 이내의 화학요법 치료, 28일 이내 또는 5회 반감기 중 더 짧은 기간 이내의 치료의 기타 항암 치료. 이전 독성은 유해사례에 대한 일반적인 용어 기준(CTCAE) v 5.0에 따라 등급 1로 해결되어야 한다(2등급 이하인 탈모증 제외).
  - [0275] 2. BT8009 첫 번째 투여 4주 내의 실험적 치료.
  - [0276] 3. 넥틴-4 표적 치료제로 선행치료
  - [0277] 4. CYP3A4의 강력한 억제제 또는 강력한 유도제 또는 약초- 또는 식품-기반을 포함하는 P-gp의 강력한 억제제를 사용한 현재 치료(부록 F).

- [0278] 5. 연구 제품 또는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 성분에 대해 알려진 민감성.
- [0279] 6. 체중 >100kg(222.21bs) 또는 BSA >2.21m<sup>2</sup>(신장 175cm에 해당하는 인간의 100kg을 나타냄).
- [0280] 7. 다음을 포함하되 이에 제한되지 않는 심각한 의학적 상태: 눈(안구 건조증, 각막 혼탁 또는 각막염에 대한 모니터링과 관련되거나 이를 혼동하게 할 수 있는 상태); 피부(습진이나 건선과 같은 자가면역 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 발진에 대한 모니터링과 관련되거나 이를 혼동할 수 있는 상태), 생명을 위협하는 질병, 통제되지 않는 활성 감염 또는 장기 시스템 기능장애(예를 들어, 복수, 응고병증, 뇌병증) 또는 기타 연구자의 의견으로 환자의 안전을 위태롭게 할 수 있거나 위장, 피부 및 폐 동반이환을 고려하고 임상적으로 유의한 동반이환이 없는지 확인하기 위한 흉부 CT 선별 검토를 포함하여 연구 결과의 무결성을 방해하거나 손상시킬 수 있는 기타 이유. 이전 ≤ 등급 2 갑상선 내분비병증은 갑상선 호르몬으로 적절하게 조절되고 치료에 최소 2개월 동안 안정적인 경우 허용된다.
- [0281] 8. 임상적으로 관련된 트로포닌 상승(지역 참조 표준 고려).
- [0282] 9. 다음 중 하나로 정의되는 조절되지 않는 당뇨병
- [0283] a) 헤모글로빈 A1C(HbA1c) ≥8%
- [0284] 10. BT8009 첫 투여 후 4주 이내에 대수술(혈관통로 배치 제외)을 받았고 연구 요법을 시작하기 전에 충분히 회복되었어야 한다
- [0285] 11. 연구 치료 30일 이내에 생백신 수령
- [0286] 12. 조절되지 않는 증상이 있는 뇌 전이(스테로이드를 사용하지 않고 적어도 4주 동안 국소 치료 후 안정적인 신경학적 상태를 나타내거나 연구 치료 시작 시점에 매일 10 mg 프레드니손 또는 이와 동등한 용량으로 안정적이거나 감소하는 용량을 유지해야 하고 신경학적 및 기타 AE의 평가를 혼동스럽게 할 신경학적 기능 장애가 없어야 한다)
- [0287] 13. BT8009 첫 투여 전 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압[BP] 수축기 혈압 ≥160 mmHg 또는 확장기 혈압 ≥100 mmHg) 환자(적어도 2개월 동안 안정적으로 조절 중이어야 한다)
- [0288] 14. 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 연구 결과를 혼동스럽게 하거나, 환자의 참여를 방해할 수 있거나, 조사자의 의견에 참여하는 것이 환자에게 최선의 이익이 되지 않는 임의의 상태, 요법 또는 검사실 이상에 대한 병력 또는 현재 증거:
  - [0289] - 뇌혈관 사건(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정 협심증, 심근 경색, 울혈성 심부전 또는 BT8009 첫 투여 전 6개월 이내에 기록된 뉴욕 심장 협회 클래스 III-IV(부록 D 참조)의 병력이 있는 환자 또는:
    - [0290] a. 평균 휴지기 보정 QT 간격(QTcF) >470 msec
    - [0291] b. QTc 연장 위험 또는 심부전, 저칼륨혈증, 선천성 긴 QT 증후군, 긴 QT 증후군의 가족력 또는 40세 미만의 원인 불명의 돌연사와 같은 부정맥 사건의 위험을 증가시키는 임의의 요인 또는 QT 간격 연장하는 것으로 알려진 병용 약물
    - [0292] c. 안정시 심전도(ECG)의 리듬, 전도 또는 형태, 예를 들어 완전 좌각 차단, 3도 심장 차단의 임상적으로 중요한 이상(조사관이 평가)
- [0293] 15. 알려진 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)
- [0294] 16. 양성 B형 간염 표면 항원 및/또는 항-B형 간염 코어 항체를 가진 환자. 중합효소 연쇄반응(PCR) 검정이 음성인 환자는 적절한 항바이러스 요법을 받을 수 있다.
- [0295] 17. C형 간염 바이러스(HCV) 항체가 양성(항체가 음성이면 바이러스 부하가 적용되지 않는다)이면, 양성 바이러스 부하가 있는 활동성 C형 간염 감염. C형 간염 치료를 받은 환자가 ≥12주의 지속적인 바이러스 반응을 기록한 경우 포함될 수 있다.
- [0296] 18. BT8009의 첫 번째 투여 전 3년 이내에 또 다른 악성 종양의 병력 또는 이전에 진단된 악성 종양으로부터 잔류 질병의 증거가 있는 경우(치유 목적의 기저 세포 암종, 피부의 편평 세포, 자궁경부 상피내 신생물/자궁경부 상피내 암종, 또는 상피내 흑색종 또는 유방 상피내 관암종으로 적절하게 치료된 경우 제외).

- [0297] 19. 전신 IV 항-감염 치료 또는 BT8009의 첫 투여 전 마지막 14일 이내에 발열.
- [0298] 관련 및 최근의 전신성 바이러스 증후군이 의심되거나 조사관의 의견으로는 해결되지 않는 검역/격리의 필요성
- [0299] 21. 프로토콜 및/또는 프로토콜에 설명된 후속 절차를 준수할 수 없는 심리적, 가족적, 사회학적 또는 지리적 조건.
- [0300] **파트 A-2 및 B-2 니블루맙 조합 코호트의 추가 배제 기준**
- [0301] 22. 면역 관문 억제제에 대한 이전 불내성
- [0302] 23. 관문 억제제 요법에 대해 알려진 과민증
- [0303] 24. 이전 장기 이식(동종 이식 포함)
- [0304] 25. 임상적으로 관련된 면역결핍의 진단
- [0305] 26. 치료를 요하는 활성 전신 감염
- [0306] 27. 1일 10 mg 이상의 프레드니손 등가물 또는 기타 강력한 면역억제제
- [0307] 28. 인슐린에 잘 함유된 I형 DM, 탈모증 또는 백반증을 제외한 자가면역질환의 병력
- [0308] 간질성 폐질환의 병력
- [0309] **상관 테스트:**
- [0310] 모든 환자는 넥틴-4의 발현 수준을 평가하기 위한 및 추가적인 분자 유전적 특성 분석(즉, 특정 체세포 돌연변이 평가 등)을 위한 보관된 종양 재료 또는 새로운 종양 생검을 제공해야 한다. 이 재료는 조직 블록 또는 10-15 파라핀-담근 비염색 슬라이드로 제공되어야 한다.
- [0311] BT8009의 종양내 PK/약력학적 효과를 조사하기 위해 투여 전 및 투여 후 종양 생검을 수집할 것이다. 투약 전 및 1회의 투약 후 종양 생검은 파트 B(코호트당 6명)의 필수 환자 하위집합을 제외하고는 선택 사항이다. 투약 후 생검은 BT8009 투여 후 4-36시간 이내인 한 임의의 투여 후 주기 1에서 요구될 것이다. 모든 환자에 대한 선택적 생검은 주기 2, 3 또는 4에서 취해질 수 있다. 자세한 내용은 평가 일정(SOA)을 참조. 투약 전 및 투약 후 혈액 샘플을 수집하여 순환 종양 DNA(ctDNA)의 체세포 돌연변이, ADA 및 약물유전체학 분석과 같은 약리학, 반응 및 치료 저항성 바이오마커를 평가할 것이다.
- [0312] **통계적 방법론**
- [0313] 용량-증량(A-1 및 A-2에 별도로 적용): 이 연구에서 탐구할 용량 수준의 실제 수는 용량-제한 독성(DLT)을 기반으로 허용되지 않는 용량의 결정에 따라 달라진다. MTD는 DLT를 기반으로 정의된다(섹션 5 참조). 기타 안전성 데이터, 연구 수행 중 관찰된 PK 프로파일 및 항-종양 활동에 대한 모든 경향. 치료 주기는 SOA에 따라 연속적으로 발생한다. 한 명의 환자가 주어진 용량 수준에서 DLT를 경험하면 추가로 3명의 환자가 동일한 용량으로 치료된다.
- [0314] 다음 용량 수준으로 진행하기 전에 1주기의 치료(28일)를 완료한 적어도 3명의 환자 코호트 평가가 필요하다. 추가 세부 사항은 섹션 5에서 찾을 수 있다. 단일 대상체 및 3+3 증량(용량 수준 1-4)의 내약성 증거에 따라, 모든 후속 용량 간격 증량은 다음 용량이, 용량 수준이 안전하지 않은 것(DLT 비율  $\geq 33\%$ )으로 밝혀질 가능성이  $<25\%$ 인 과다용량 기준을 충족하는 용량 중에서 목표 간격(20%, 33%)에서 발생하는 DLT의 가장 높은 사후 가능성을 포함하도록 하는 과다용량 제어(EWOC) 원칙을 갖는 2-매개변수 베이지안 로지스틱 회귀 모델(BLRM)을 사용하는 지속적 재평가 방법(CRM)을 기반으로 한다. BLRM은 각 용량 수준에서 정확한 용량 증량을 공식적으로 권장하기 위해 SRC에 결과가 제공되는 누적 DLT/안전성 데이터에 적용될 것이다. 예상 증량 계획은 섹션 5에 제공되며 자세한 내용은 부록 G: 용량 증량 설계의 세부 사항 및 작동 특성은 섹션 5를 참조.
- [0315] 무의성 분석은 파트 B(B-1 및 B-2)의 각 확장 코호트에서 수행될 것이다.  $P < 0.17$ 이라는 귀무 가설 대  $P \geq 0.380$ 이라는 대안을 테스트하기 위한 시몬(Simon) 2-단계 설계한다. 처음 14명의 효능 평가가능한 환자에 대해 약물을 테스트한 후, 3명 이하의 반응( $ORR \geq 21\%$ )이 있는 경우 시험이 종료된다. 임상이 2단계로 진행된다면, 총 40명(26명 추가)의 효능 평가가능한 환자를 대상으로 연구하게 될 것이다. 응답한 총 수가  $< 10$ 이면 약물을 중단할 것이다.
- [0316] 따라서 연구에 모집된 최대 환자 수는 146명이다; 파트 A-1에서 34명, 파트 A-2에서 20명, 파트 B 코호트 2개에

서 각각 40명, 파트 C 신장 코호트에서 12명.

[0317] **실시예 2. BT8009 제형**

[0318] BT8009 약물 제품은 용액용 멸균 동결건조 분말로 제형화된다. 이 약물 제품은 클로로부틸 마개와 알루미늄 밀봉이 있는 10 mL 유형 I 투명 유리 바이알에 함유된다. 각 바이알의 표시된 농도는 5.0 mL의 주사용수(WFI)로 재구성하기 위해 21.2 mg/바이알을 포함한다. 0.3 mL의 변위 부피로 4 mg/mL BT8009 용액이 생성되고(재구성된 약물 물질에는 히스티딘, 자당 및 폴리소르베이트 20이 포함된다) 5.0 mL의 재구성된 용액이 추가로 20 mg 용량을 제공하기 위해 희석되고, 0.9% 식염수로 희석하고 IV 주입을 통해 투여된다.

[0319] **약물 제품의 설명 및 조성**

[0320] BT8009 약물 제품은 부틸 마개와 알루미늄 밀봉이 있는 10 mL 유형 I 투명 유리 바이알에 재구성하기 위한 흰색 내지 황백색의 멸균 동결건조 분말로서 임상용으로 공급될 것이다. 제조하는 동안 각 바이알은 동결건조 전에 4 mg/mL 벌크 용액의 5.3 mL로 채워져 바이알 당 21.2 mg의 BT8009를 제공한다. 사용 시점에서 BT8009 약물 제품은 5.0 mL의 멸균 WFI(5.3 mL 용액의 재구성된 부피를 돌아가기 위해)로 재구성되어 IV 투여(주입) 전에 5% 텍스트로스로 추가 희석을 위해 4 mg/mL의 목표 농도로 BT8009를 제공한다. 0.3 mL 과량은 추가 희석을 위해 최대 20 mg 용량을 제공하는 바이알에서 5 mL의 추출가능한 부피를 보장한다.

[0321] 염산은 히스티딘 완충제의 효과적인 완충 범위 내에서 목표 pH 7.0(7.4가 아니다)로 충전 용액의 pH를 조정하는데 사용된다. 필요한 절대량은 배치에 사용된 L-히스티딘의 실제 양에 따라 달라지며, 이는 pH 7.0에 도달하기에 '충분한 양'으로 표시된다.

[0322] BT8009 약물 제품(21.2 mg/바이알)의 조성 및 정량적 조성에 대한 완전한 설명은 표 1에 제시되어 있다.

[0323] **표 1: BT8009 약물 제품의 조성**

성분	기능	농도 (mg/mL)	표준 참조
BT8009	약물 물질	4.0 <sup>a</sup>	HSE
L- 히스티딘	완충제	5.24	EP, USP
수크로스	안정제, 동결 방지제	60.0	EP, NF
폴리소르베이트 20	비-이온 계면활성제	0.2	EP/NF
염산	pH 조절제	q.s. <sup>b</sup>	EP
WFI <sup>c</sup>	용매	q.s. <sup>b</sup> . 내지 1 mL	EP/USP

[0324]

[0325] API 효능에 따라, 목표 약물 물질 라벨 클레임 값을 달성하기 위해 조정이 이루어질 것이다.

[0326] b 충분한 양

[0327] c 동결건조 과정에서 주사용수(WFI)가 배출된다.

**서열 목록**

SEQUENCE LISTING

<110> BicycleTx Limited

<120> BICYCLIC PEPTIDE LIGANDS SPECIFIC FOR NECTIN-4 AND USES THEREOF

<130> BIC-C-P3062PCT

<150> US 63/027,536

<151> 2020-05-20  
<160> 1  
<170> KoPatentIn 3.0  
<210> 1  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial  
<220><223> Synthetic Peptide  
<220><221> Xaa  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa is B-Ala  
<220><221> Xaa  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa is Sar10  
<220><221> Xaa  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa is 1Nal  
<220><221> Xaa  
<222>  
> (9)..(9)  
<223> Xaa is HArg  
<220><221> Xaa  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa is HyP  
<400> 1  
Xaa Xaa Cys Pro Xaa Asp Cys Met Xaa Asp Trp Ser Thr Pro Xaa Trp  
1                    5                    10                    15  
Cys