(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0027068
(43) 공개일자 2023년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) *A61K 31/555* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7044996
(22) 출원일자(국제) 2021년05월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/034715
(87) 국제공개번호 WO 2021/243123
국제공개일자 2021년12월02일
(30) 우선권주장
63/032,223 2020년05월29일 미국(US)

(71) 출원인
시아겐 인크.
미국, 워싱턴 98021, 보델, 에스.이. 30쓰 드라이브 21823
(72) 발명자
워커 루크
미국, 워싱턴 98021, 보델, 에스이 30쓰 드라이브 21823
(74) 대리인
강명구

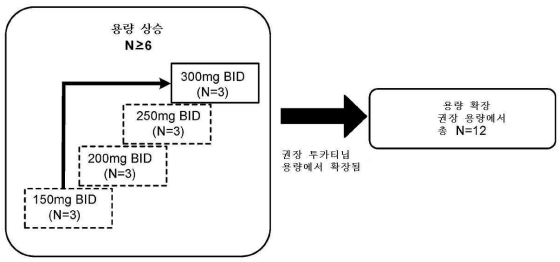
전체 청구항 수 : 총 41 항

(54) 발명의 명칭 **트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법과 병용하여 투카티닙을 이용하는 HER2 양성 암의 치료 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 HER2 양성 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/32 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/54 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

HER2 양성 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 HER2 양성 암의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

암 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암 치료 방법으로서,

(a) 상기 대상체를 HER2 양성 암을 갖는 것으로 식별하는 단계; 및

(b) 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 옥살리플라틴-기반 화학요법은 류코보린(LV), 플루오로유라실, 유라실-테가푸르(UFT), 이리노테칸 및 베바시주맙, 또는 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 병용하는 옥살리플라틴인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥살리플라틴-기반 화학요법은 FOLFOX4, mFOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6, mFOLFOX7, FOLFOXIRI, bFOL, PVIFOX, IROX, FUOX, FuFOX, CapeOx, XELOX 및 CAPOX로 이루어진 군으로부터 선택된 요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 옥살리플라틴-기반 화학요법은 mFOLFOX7 요법으로서 투여되는 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 위선암종, 위식도접합부(GEJ) 선암종, 식도 선암종, 결장직장암종(CRC), 담관암종, 담낭암종, 위암, 폐암, 담관암, 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암, 뇌암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 위선암종인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 위식도접합부(GEJ) 선암종인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 식도 선암종인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 결장직장암종(CRC)인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 담관암종인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 담낭암종인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 암은 절제 불가능 또는 전이성인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 투카티닙으로 치료된 적이 없는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 트라스투주맙으로 치료된 적이 없는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료된 적이 없는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 옥살리플라틴-기반 화학요법을 투여 받기 위한 후보인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료되었거나 또는 현재 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료 중인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 이전에 적어도 한 가지의 항암 요법으로 치료된, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 적어도 한 가지의 항암 요법은 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체인, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 적어도 한 가지의 항암 요법은 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 탁산, 퍼투주맙, 아도-트라스투주맙(T-DM1), 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 상기 적어도 한 가지의 항암 요법에 대해 난치성인, 방법.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 상기 적어도 한 가지의 항암 요법에 의한 이전의 치료 동안에 뇌 전이가 발생된, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 과거 12개월 이내에 다른 항암 요법으로 치료된 적이 없는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙은 약 100㎎ 내지 약 1000㎎의 용량으로 상기 대상체에게 투여된, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙은 1일 2회 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙은 상기 대상체에게 경구 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트라스투주맙은 약 6㎎/㎏의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트라스투주맙은 약 4㎎/㎏의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 30

초기 투약 수준에서 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법에 의한 치료 개시 후에, 이상사례를 나타낸 대상체의 HER2 양성 암을 치료하는 방법으로서, 상기 병용요법의 적어도 하나의 성분을 감소된 투약 수준으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 투카티닙은 약 100㎎ 내지 약 1000㎎의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 트라스투주맙은 약 6㎎/㎏의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 33

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 트라스투주맙은 약 4㎎/㎏의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 34

대상체에서 HER2 양성 암의 효과를 치료 또는 호전시키기 위한 키트로서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는, 키트.

청구항 35

HER2 양성 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 HER2 양성 암의 치료 방법으로서,

(a) 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 상기 대상체에게 투여하는 단계; 및

(b) 유효량의 지사제를 투여하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 36

HER2 양성 암을 갖고 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으

로 치료 중인 대상체에서 설사의 중증도 또는 사건을 감소시키거나, 또는 대상체에서 설사를 예방하는 방법으로서, 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

대상체의 설사 발생 가능성을 감소시키는 방법으로서, 상기 대상체는 HER2 양성 암을 갖고, 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으로 치료 중이며, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 병용요법 및 상기 지사제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 39

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 지사제는 상기 병용요법의 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 설사 증상을 나타내는, 방법.

청구항 41

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 설사 증상을 나타내지 않는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] ERBB2 유전자에 의해 암호화되는 인간 표피성장인자 수용체 2(HER2)는 HER1(표피성장인자 수용체[EGFR]로도 알려짐), HER2, HER3 및 HER4를 포함하는 4 관련 수용체 타이로신 키나제의 패밀리 부분이다. HER1 내지 4는 세포외 리간드 결합 영역 및 세포내 신호전달 도메인을 함유하는 단일-패스 막관통 당단백질 수용체이다. HER2는 알려진 리간드를 갖지는 않지만, 다른 HER 패밀리 수용체에 대한 바람직한 이량체화 상대이다. 종양에서 과발현될 때, HER2는 자가인산화하는 리간드-독립적 동형이량체 복합체를 형성한다. HER2 동형- 또는 이형이량체화는 Ras/Raf/MEK/MAPK, PI3K/AKT, Src 및 STAT 경로를 포함하는 다중 신호전달 캐스케이드의 활성화를 초래한다. 이들 신호전달 경로는 세포 증식, 세포자멸사 저해 및 전이를 야기한다.

[0002] HER2 양성암의 치료 및 예방은 충족되지 않은 필요를 나타낸다. HER2의 과발현을 특징으로 하는 암(HER2 양성암으로 지칭됨)은 종종 불량한 예후와 상관관계가 있거나, 또는 다수의 표준 요법에 내성이 있다. 따라서, HER2 양성암 또는 전이성 HER2 양성암과 같은 암 치료에 효과적인 신규한 요법에 대한 요구가 있다.

[0003] 특허 출원, 특허 공개 및 과학 문헌을 비롯한, 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개개 참고문헌이 참조에 의해 원용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 전체적으로 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

발명의 내용

[0004] 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 대상체를 HER2 양성 암을 갖는 것으로 식별하는 단계; 및 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한 HER2 양성 암 치료를 필요로 하는 대상체의 HER2 양성 암 치료 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0005] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 류코보린(LV), 플루오로유라실, 유라실-테가푸르(UFT), 이리노테칸 및 베바시주맙 또는 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된

화합물과 병용하는 옥살리플라틴이다.

[0006] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 FOLFOX4, mFOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6, FOLFOX7, mFOLFOX7, FOLFOXIRI, bFOL, PVIFOX, IROX, FUOX, FuFOX, CapeOx, XELOX 및 CAPOX로 이루어진 군으로부터 선택되는 요법으로서 투여된다.

[0007] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 mFOLFOX7 요법에 의해 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실을 투여하는 단계를 포함한다.

[0008] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, HER2 양성 암은 위선암종, 위식도접합부(GEJ) 선암종, 식도 선암종, 결장직장암종(CRC), 담관암종, 담낭암종, 위암, 폐암, 담관암, 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암, 뇌암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0009] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, HER2 양성 암은 위선암종, 위식도접합부(GEJ) 선암종, 식도 선암종, 결장직장암종(CRC), 담관암종 또는 담낭암종이다. 일부 실시형태에서, HER2 양성 암은 절제 불가능 또는 전이성이다.

[0010] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 암 요법으로 치료된 적이 없다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 투카티닙으로 치료된 적이 없다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙으로 치료된 적이 없다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료된 적이 없다.

[0011] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받기 위한 후보이다.

[0012] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료되었거나, 또는 항암 요법을 받기 위한 후보이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료되었거나, 현재 치료 중이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 적어도 한 가지의 항암 요법으로 치료되었다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 적어도 한 가지의 항암 요법은 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 적어도 한 가지의 이전의 항암 요법은 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 탁산, 퍼투주맙, 아도-트라스투주맙(T-DM1) 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0013] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전의 항암 요법에 대해 난치성이다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 이전의 항암 요법 동안 뇌 전이가 발생되었다.

[0014] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 과거 12개월 이내에 다른 항암 요법으로 치료된 적이 없다.

[0015] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 투카티닙은 약 100㎎ 내지 약 1000㎎ 용량으로 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일 2회 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 트라스투주맙은 약 6㎎/㎏의 용량으로 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 트라스투주맙은 약 4㎎/㎏의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0016] 또한 감소된 투약량 수준에서 병용요법의 적어도 1종의 성분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 초기 투약 수준에서 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법에 의한 치료 개시 후 이상사례를 나타낸 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0017] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 투카티닙은 약 100㎎ 내지 약 1000㎎ 용량으로 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 트라스투주맙은 약 6㎎/㎏의 용량으로 대상체에게 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 트라스투주맙은 약 4㎎/㎏의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0018] 또한 대상체에서 HER2 양성 암의 효과를 치료 또는 호전시키기 위한 키트, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 키트가 본 명세서에 제공된다.

[0019] 또한 HER2 양성 암 치료를 필요로 하는 대상체의 HER2 양성 암의 치료 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계, 및 유효량의 지사제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0020] 또한 설사의 중증도 또는 사건을 감소시키거나 또는 HER2 양성 암을 갖는 대상체에서 설사를 예방하고, 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으로 치료되는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 또한 대상체에서 설사가 발생될 가능성을 감소시키는 방법이 제공되되, 대상체는 HER2 양성 암을 갖고 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으로 치료 중이며, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0022] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 병용요법 및 지사제는 동시에 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 지사제는 병용요법의 투여 전에 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 설사 증상을 나타낸다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 대상체는 설사 증상을 나타내지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 실시예 1과 관련하여 본 명세서에 기재된 HER2+ 양성암에 대해 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법과 병용하는 투카티닙의 1b상, 용량 상승 연구와 연관된 용량 상승 코호트를 나타낸 도면.

도 2는 트라스투주맙의 중쇄(서열번호 1) 및 경쇄(서열번호 2) 및 경쇄 가변 도메인(서열번호 3) 및 중쇄 가변 도메인(서열번호 4)의 아미노산 서열을 제공하는 도면.

도 3A 내지 도 3C는 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물이 HER2 증폭 결장직장암(CRC) 환자-유래 이종이식(PDX) 모델에서 활성이라는 것을 도시한 도면. 데이터를 그룹 평균 +/- S.E.M으로 나타낸다. 도 3A는 CTG-0121 CRC PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 3B는 CTG-0784 CRC PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 3C는 CTG-0383 CRC PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다.

도 4A 및 도 4B는 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물이 HER2 증폭 식도암 환자-유래 이종이식(PDX) 모델에서 활성이었다는 것을 나타낸 도면. 데이터를 그룹 평균 +/- S.E.M으로서 나타낸다. 도 4A는 CTG-0137 식도암 PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 4B는 CTG-0138 식도암 PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다.

도 5A 내지 도 5C는 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물이 HER2 양성 위암 환자-유래 이종이식(PDX) 모델에서 활성이라는 것을 나타낸다. 데이터를 그룹 평균 +/- S.D로서 나타낸다. 도 5A는 GXA 3038 위암 PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 5B는 GXA 3039 위암 PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 5C는 GXA 3054 위암 PDX 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다.

도 6은 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물이 CTG-0927 HER2 양성 담관암종 환자-유래 이종이식(PDX) 모델에서 활성이라는 것을 도시한 도면. 데이터를 평균 +/- S.E.M으로 나타낸다.

도 7A 및 도 7B는 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물이 HER2 양성 비소세포 폐암(NSCLC) 모델에서 활성이라는 것을 나타낸다. 데이터를 그룹 평균 +/- S.E.M으로 나타낸다. 도 7A은 Calu-3 NSCLC 이종이식 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다. 도 7B는 NCI-H2170 NSCLC 이종이식 모델에서 종양 성장에 대한 투카티닙 및 트라스투주맙의 단독 및 병용 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] **I. 정의**

[0025] 본 발명이 보다 쉽게 이해될 수 있도록 하기 위해 특정 용어를 먼저 정의한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 본 명세서에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고, 다음 용어 각각은 이하에 제시된 의미를 가질 것이다. 추가 정의는 본 출원 전반에 제시되어 있다.

[0026] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용의 당업자에 의해 일반적으

로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌[Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]는 본 개시내용에 사용된 많은 용어의 일반 사전을 당업자에게 제공한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 다음 용어들이 정의된다.

[0027] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위계(Système International de Unites: SI) 승인 형식으로 표시된다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다. 본 명세서에 제공된 표제는 본 명세서에 전체적으로 참고로 가질 수 있는 본 개시내용의 다양한 양상을 제한하는 것이 아니다. 따라서, 바로 아래에 정의되는 용어들은 그 전체가 본 명세서에 참고적으로 보다 완전하게 정의된 것이다.

[0028] 본 명세서에 사용된 단수 용어는 하나의 구성원을 갖는 측면을 포함할 뿐만 아니라, 하나 초과의 구성원을 갖는 측면을 포함한다. 예를 들어, 단수형태는 문맥이 달리 명시하지 않는 한, 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 이러한 복수의 세포를 포함하고, "작용제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 작용제에 대한 언급 등을 포함한다.

[0029] 본 명세서에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 다른 것과 함께 또는 다른 것 없이, 2개의 특정된 특징 또는 구성요소 각각의 구체적인 개시내용으로서 간주되어야 한다. 따라서, 본 명세서에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B"(단독)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 것으로서 "및/또는"이라는 용어는 다음과 같은 측면을 각각 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A(단독); B(단독); 및 C(단독).

[0030] 본 명세서에 기재된 개시내용의 양상 및 실시형태는 양상 및 실시형태를 "포함하는", "이루어진", 및 "본질적으로 이루어진"을 포함하는 것으로 이해한다. 본 명세서에 기재된 실시형태의 양상 및 변형은 양상 및 변형으로 "이루어진" 및/또는 "본질적으로 이루어진"을 포함하는 것으로 이해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 투여 단계로 본질적으로 이루어지는 방법은 환자가 사전 요법(시간 기간 전에 환자에게 투여됨)에 실패했거나 그러한 사전 요법에 대해 난치성인 방법, 및/또는 암이 전이되었거나 재발된 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 투여 단계로 본질적으로 이루어진 방법은 환자가 본 명세서에 개시된 바와 같은 그러한 투여 단계 이전에, 그러한 투여 단계와 실질적으로 동시에, 또는 그러한 투여 단계 이후에 수술, 방사선 및/또는 기타 요법을 받고, 및/또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 그러한 투여 단계 후에 환자에게 다른 화학적 및/또는 생물학적 치료제가 투여되는 방법을 포함한다.

[0031] 본 명세서에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 특성 또는 정밀도가 주어지면 측정된 양에 대한 허용가능한 오차 정도를 의미한다. 전형적으로, 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20 퍼센트(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. "약 ×"에 대한 임의의 언급은 구체적으로 적어도 값 ×, 0.95×, 0.96×, 0.97×, 0.98×, 0.99×, 1.01×, 1.02×, 1.03×, 1.04× 및 1.05×를 나타낸다. 따라서, "약 ×"는 "0.98×"와 같은 청구항 제한에 대한 서면 설명 지원을 교시하고 제공하기 위한 것이다. 특히 주어진 양과 관련하여, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 양 자체를 포괄하고 설명한다.

[0032] 대안적으로, 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내인 값을 의미할 수 있다. 본 명세서에 제공된 수치는 달리 언급되지 않는 한 대략적인 것이며, 이는 명시적으로 언급되지 않는 경우, "약" 또는 "대략"이라는 용어가 유추될 수 있음을 의미한다.

[0033] 본 명세서에 사용된 용어 "공동투여"는 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법의 순차적 또는 동시 투여를 포함한다. 예를 들어, 공동투여된 화합물은 동일한 경로에 의해 투여될 수 있다. 다른 경우에, 공동투여된 화합물은 상이한 경로를 통해 투여된다. 예를 들어, 하나 또는 2개의 화합물은 경구 투여될 수 있고, 다른 화합물(들)은, 정맥내, 근육내, 피하 또는 복강내 주사를 통해, 예를 들어, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 또는 순차적으로 투여되는 화합물 또는 조성물은 트라스투주맙 및/또는 옥살리플라틴-기반 화학요법 및 투카티닙이 대상체 또는 세포에 효과적인 농도로 동시에 존재하도록 투여될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "조합물", "치료 조합물", "병용 요법" 또는 "약제학적 조합물"은, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법이 조합 상대가 협응, 예를 들어, 상승 효과를 나타내는 것을 가능하게 하는 시간 간격 내에 개별적으로 또는 동시에 독립적으로 투여될 수 있는 조합 투여를 위한 부품 또는 지침의 1회 투약 단위 형태의 고정 조합물 또는 키트 중 하나를 정의한다.

[0035] "암"은 신체 중 비정상적인 세포의 제어되지 않는 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 그룹을 의미한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다.

[0036] 암과 관련하여, "병기"라는 용어는 암의 정도를 분류하는 것을 지칭한다. 암의 병기를 결정할 때 고려되는 요인으로는 종양 크기, 주변 조직의 종양 침범, 및 종양이 다른 부위로 전이되었는지 여부가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 하나의 병기를 다른 병기와 구별하기 위한 특정 기준 및 매개변수는 암 유형에 따라 달라질 수 있다. 암 병기는, 예를 들어, 예후를 결정하거나 가장 적절한 치료 옵션(들)을 식별하는데 도움을 주기 위해 사용된다.

[0037] 암 병기결정 시스템의 하나의 비제한적인 예는 "TNM" 시스템으로 지칭된다. TNM 시스템에서, "T"는 주요 종양의 크기 및 범위를 지칭하고, "N"은 암이 퍼진 주변 림프절의 수를 지칭하며, "M"은 암이 전이되었는지 여부를 지칭한다. "TX"는 주요 종양이 측정될 수 없음을 나타내고, "T0"은 주요 종양을 찾을 수 없음을 나타내며, "T1", "T2", "T3" 및 "T4"는 주요 종양의 크기 또는 범위를 나타내고, 여기서 더 큰 숫자는 더 큰 종양 또는 주변 조직으로 성장한 종양에 상응한다. "NX"는 주변 림프절의 암을 측정할 수 없음을 나타내고, "N0"은 주변 림프절에 암이 없음을 나타내며, "N1", "N2", "N3", "N4"는 암이 퍼진 림프절의 수 및 위치를 나타내고, 여기서 더 큰 수는 암을 함유하는 림프절의 더 큰 수에 상응한다. "MX"는 전이를 측정할 수 없음을 나타내고, "M0"은 전이가 일어나지 않았음을 나타내며, "M1"은 암이 신체의 다른 부분으로 전이되었음을 나타낸다.

[0038] 암 병기 결정 시스템의 또 다른 비제한적인 예로서, 암은 5개의 병기 중 하나를 갖는 것으로서 분류되거나 등급이 매겨진다: "0기", "I기", "II기", "III기" 또는 "IV기". 0기는 비정상적인 세포가 존재하지만, 주변 조직으로 퍼지지 않았음을 나타낸다. 이것은 일반적으로 상피내암종(CIS)이라고도 한다. CIS는 암이 아니지만, 나중에 암으로 발병할 수 있다. I기, II기 및 III기는 암이 있음을 나타낸다. 더 높은 숫자는 더 큰 종양 크기 또는 주변 조직으로 퍼진 종양에 상응한다. IV기는 암이 전이되었음을 나타낸다. 당업자는 다양한 암 병기결정 시스템에 익숙할 것이며, 이를 쉽게 적용하거나 해석할 수 있을 것이다.

[0039] 용어 "HER2"(또한, 약칭 HER2/neu, ERBB2, CD340, 수용체 티로신-단백질 키나제 erbB-2, 전암유전자 Neu 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2로도 알려짐)는 수용체 티로신 키나제의 인간 표피 성장 인자 수용체(HER/EGFR/ERBB) 패밀리의 구성원을 지칭한다. HER2의 증폭 또는 과발현은 결장직장암, 위암, 위선암종, 위식도 접합부(GEJ) 선암종, 폐암(예를 들어, 비소세포 폐암(NSCLC)), 담관암(예를 들어, 담관암종, 담낭암), 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암 및 유방암을 비롯한 특정한 공격적인 유형의 암의 발병 및 진행에 유의적인 역할을 한다. HER2 뉴클레오타이드 서열의 비제한적인 예는 GenBank 참조 번호 NP_001005862, NP_001289936, NP_001289937, NP_001289938 및 NP_004448에 제시되어 있다. HER2 펩타이드 서열의 비제한적인 예는 GenBank 참조 번호 NP_001005862, NP_001276865, NP_001276866, NP_001276867 및 NP_004439에 제시되어 있다. 이들 서열 각각은 본 명세서에 이들의 전문이 참조에 의해 원용된다.

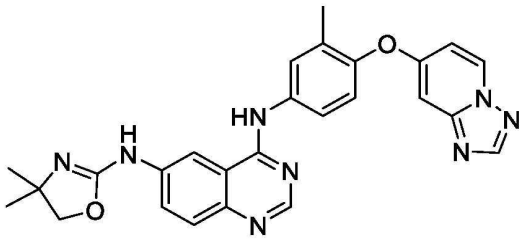
[0040] HER2가 세포 내에서 또는 세포 상에서 증폭되거나 과발현되는 경우, 세포는 "HER2 양성"으로 지칭된다. HER2 양성 세포에서 HER2 증폭 또는 과발현의 수준은 0 내지 3(즉, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ 또는 HER2 3+) 범위의 점수로 일반적으로 표시되며, 점수가 높을수록 더 큰 발현 정도에 해당한다.

[0041] 본 명세서에 사용된 바와 같은 질병 또는 장애와 관련하여 용어 "HER2 양성-연관"은 HER2의 증폭 또는 과발현과 연관된 질환 또는 장애를 지칭한다. HER2 양성-연관 질환 또는 장애의 비제한적 예는, 예를 들어, HER2 양성 유방암(예를 들어, "HER2 양성 유방암-연관")을 포함할 수 있다.

[0042] 용어 "전이"는 암 세포가 처음 형성된 장소(1차 부위)에서부터 대상체의 하나 이상의 다른 부위(하나 이상의 2차 부위)로의 확산을 지칭하는 본 기술분야에 공지된 용어이다. 전이에서 암세포는 원래(원발성) 종양에서 떨어져 나와 혈액이나 림프계를 통해 이동하여 신체의 다른 기관이나 조직에 새로운 종양(전이성 종양)을 형성한다. 새로운 전이성 종양으로는 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암세포를 포함한다. 2차 부위에서 종양 세포는 증식할 수 있고 이 떨어진 부위에서 2차 종양의 성장 또는 집락화를 시작할 수 있다.

[0043] 본 명세서에 사용된 용어 "전이성 암"("2차 암"으로도 알려짐)은 한 조직 유형에서 기원하지만, 그 다음 (원발성) 암 기원의 외측에 있는 하나 이상의 조직으로 퍼지는 암 유형을 지칭한다. 전이 후, 원위의 종양은 전이전 종양에서 "유래된" 것이라고 할 수 있다. 예를 들어, 유방암"에서 유래된 종양"은 전이된 유방암의 결과일 수 있는 종양을 지칭한다. 전이성 뇌암은 뇌에 있는 암, 즉, 뇌 이외의 조직에서 유래되어 뇌로 전이된 암을 지칭한다.

[0044] ONT-380 또는 ARRY-380으로도 알려진 "투카티닙"이라는 용어는 다음의 구조를 갖는, HER2 활성화를 억제하거나 차단하는 소분자 티로신 키나제 저해제를 지칭한다:



[0045] . 일부 경우에, 투카티닙은 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

[0046] 용어 "옥살리플라틴-기반 화학요법"은 옥살리플라틴의 투여 또는 옥살리플라틴을 포함하는 조합물 화학요법 치료의 투여를 지칭한다. 예를 들어, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 다른 화학치료제, 예컨대, 류코보린(LV)(폴리닌산), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, 류코보린 칼슘(칼슘 폴리네이트), 플루오로유라실(예를 들어, 5-플루오로유라실 예를 들어, 5-FU), 유라실-테가푸르(UFT), 이리노테칸 및 베바시주맙과 병용하여 옥살리플라틴을 포함할 수 있다(예를 들어, 본 명세서에 모든 목적을 위해 참조에 의해 원용된 문헌[Rosati *et al.* Cancers 2019, 11, 578; doi:10.3390/cancers11040578, 및 Yaffee *et al.* Journal of Gastrointestional Oncology 2015, 6 (2): 185-200. doi: 10.3978/j.issn. 2078-6891.2014.112] 참조). 옥살리플라틴-기반 화학요법은 다른 화학치료제와 병용하여 옥살리플라틴의 특정 요법을 이용하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 옥살리플라틴의 투여로 이루어진다.

[0047] 옥살리플라틴-기반 화학요법의 비제한적 예는 FOLFOX4(옥살리플라틴 85mg/㎡, LV 200mg/㎡/일 또는 l-LV 100mg/㎡/일 및 플루오로유라실 볼루스 400mg/㎡/일 다음에 지속 주입 600mg/㎡/일), 변형된 FOLFOX4(mFOLFOX4)(펌프를 통한 옥살리플라틴 85mg/㎡ IV 주입, LV 50mg IV 볼루스, 플루오로유라실 400mg/㎡ IV 및 플루오로유라실 1,200mg/㎡ CIV), FOLFOX6(정맥내 볼루스 주사로서 제공되는 옥살리플라틴 100mg/㎡, LV 400mg/㎡, 플루오로유라실 400mg/㎡ 및 그 다음에 46시간 civ로서 플루오로유라실 2,400 내지 3,000mg/㎡), 변형된 FOLFOX6(mFOLFOX6)(옥살리플라틴 100mg/㎡, 류코보린 400mg/㎡ 및 플루오로유라실 400mg/㎡), FOLFOX7(옥살리플라틴 130mg/㎡, LV 400mg/㎡, 플루오로유라실,400mg/㎡), 변형된 FOLFOX7(mFOLFOX7)(옥살리플라틴 85mg/㎡, 류코보린 200mg/㎡ 및 플루오로유라실 2400mg/㎡), FOLFOXIRI(이리노테칸 165mg/㎡ IV, 옥살리플라틴 85mg/㎡ IV, LV 400mg/㎡, 플루오로유라실 1,600mg/㎡/일×2일(48시간에 걸쳐 총 3,200mg/㎡), bFOL(옥살리플라틴 85mg/㎡ IV, LV 20mg/㎡ IV, 플루오로유라실 500mg/㎡ IV), PVIFOX(덱사메타손 20mg, 그라니세트론 3mg, 옥살리플라틴 130mg/㎡, 플루오로유라실 250mg/㎡/1일), IROX(이리노테칸 150mg/㎡, 및 옥살리플라틴 85mg/㎡), FUOX(옥살리플라틴 85mg/㎡, 폴리닌산 2250mg/㎡, 플루오로유라실 2000mg/㎡), FuFOX(플루오로유라실 2,250mg/㎡, 옥살리플라틴 85mg/㎡), CapeOx(옥살리플라틴 130mg/㎡, 카페시타빈 1000mg/㎡), XELOX(옥살리플라틴 130mg/㎡, 카페시타빈 1000mg/㎡) 및 CAPOX(옥살리플라틴 70mg/㎡, 카페시타빈 1,000mg/㎡)를 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 FOLFOX4, mFOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6, FOLFOX7, mFOLFOX7, FOLFOXIRI, bFOL, PVIFOX, IROX, FUOX, FuFOX, CapeOx, XELOX 및 CAPOX로 이루어진 군으로부터 선택된 요법으로서 투여된다.

[0049] 일부 실시형태에서, mFOLFOX7 요법은 플루오로유라실이 지속 주입으로서 투여되는 주기 1 제1일에 시작해서 2주마다 IV로 투여되는 옥살리플라틴 85mg/㎡, 류코보린 200mg/㎡ 및 플루오로유라실 2400mg/㎡를 포함한다.

[0050] 용어 "항-HER2 항체-약물 접합체"는 선택적으로 링커를 통해 치료제(즉, 약물)에 접합된 항-HER2 항체를 지칭한다.

[0051] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "항-HER2 항체"는 HER2 단백질에 결합하는 항체를 지칭한다. 암 치료에 사용되는 항-HER2 항체는 전형적으로 단클론성이지만, 다클론성 항체가 이 용어에 의해 배제되지는 않는다. 항-HER2 항체는 다양한 메커니즘에 의해 HER2 활성화 또는 하류 신호전달을 저해한다. 비제한적인 예로서, 항-HER2 항체는 리간드 결합, 수용체 활성화 또는 수용체 신호 전파를 방지하고, HER2 발현 또는 세포 표면에 대한 국재화를 감소시킬 수 있으며, HER2 절단을 저해하거나, 항체-매개 세포독성을 유도할 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기에 적합한 항-HER2 항체의 비제한적 예로는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 마르게툭시맙, 및 이들의 조합물를 포함한다.

[0052] T-DM1로도 알려진 용어 "아도-트라스투주맙 엠탄신"은 트라스투주맙, 티오에터 링커 및 세포분열억제제 메이탄신의 유도체(DM1로도 알려짐)로 구성된 항체-약물 접합체를 지칭한다. 아도-트라스투주맙 엠탄신은 미국에서 상표명 KADCYCLA® 하에 판매된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "아도-트라스투주맙 엠탄신"은 또한 트라스투주맙, 예를 들어, Kanjinti(트라스투주맙-안스(trastuzumab-anns))의 바이오시밀러를 포함한다.

[0053] 본 명세서에 사용된 "바이오시밀러"는 기준 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖고, 선택적으로, 기준 항체(예를 들어, 상이한 당형태)와 비교하여 해독 후 변형의 검출 가능한 차이(예를 들어, 글리코실화 및/또는 인산화)를 가질 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 지칭한다. 참조로서, 트라스투주맙 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호 1로서 제공되고, 트라스투주맙의 경쇄는 서열번호 2, 경쇄 가변 도메인(서열번호 3) 및 경쇄 가변 도메인(서열번호 4)으로서 제공된다(또한 도 2 및 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된 미국 특허 제5,821,337호를 참조).

[0054] 일부 실시형태에서, 바이오시밀러는 기준 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교할 때 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 기준 항체와 비교할 때 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 예에서, 바이오시밀러는 기준 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 경쇄 및 기준 항체와 동일한 중쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 중쇄를 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시형태에서, 바이오시밀러는 기준 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교할 때 유사한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 바이오시밀러는 기준 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교할 때 상이한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다.

[0055] 용어 "종양 성장 저해(TGI) 지수"는 미치료 대조군과 비교할 때 작용제(예를 들어, 투카티닙, 카페시타빈, 트라스투주맙 또는 이들의 조합)가 종양의 성장을 저해하는 정도를 나타내는 데 사용되는 값을 지칭한다. TGI 지수는 다음 식에 따라 특정 시점(예를 들어, 실험 또는 임상 시험의 특정 일수)에 대해 계산한다:

[0056] $$TGI = 1 - \left(\frac{\text{용적}_{\text{처리군}(Tx\ \text{제}X\text{일})} - \text{용적}_{\text{처리군}(Tx\ \text{제}0\text{일})}}{\text{용적}_{\text{대조군}(Tx\ \text{제}X\text{일})} - \text{용적}_{\text{대조군}(Tx\ \text{제}0\text{일})}} \right) \times 100\%$$

[0057] 여기서, "Tx 0일"은 치료가 투여되는 1일차(즉, 실험 요법 또는 대조 요법(예를 들어, 비히클 단독)이 투여되는 1일차)를 나타내고, "Tx X일"은 0일 후의 X 일 수를 나타낸다. 전형적으로, 처리군과 대조군의 평균 용적이 사용된다. 비제한적인 예로서, 연구 0일이 "Tx 0일"에 해당하고 TGI 지수가 연구 28일(즉, "Tx 28일")에 계산되는 실험에서, 연구 0일차에 두 그룹의 평균 종양 용적이 250㎣이고, 실험군과 대조군의 평균 종양 용적이 각각 125㎣ 및 750㎣이면, 28일차의 TGI 지수는 125%이다.

[0058] 본 명세서에 사용된 용어 "상승작용적" 또는 "상승작용"은 성분 또는 작용제의 조합물(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법의 조합물)을 투여할 때 관찰되는 결과가 개별 성분의 상가적 특성 또는 효과를 기반으로 하여 예상되는 효과보다 더 큰 효과(예를 들어, 종양 성장의 저해, 생존 시간의 연장)를 생성함을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 상승작용은 블리스(Bliss) 분석(예를 들어, Foucquier *et al. Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149; 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함됨)을 수행함으로써 결정된다. 블리스 독립 모델은 약물 효과가 확률적 과정의 결과임을 가정하고, 약물이 완전히 독립적으로 작용한다고 가정한다(즉, 약물은 서로 간섭하지 않지만(예를 들어, 약물은 서로 다른 작용 부위를 가짐), 각각 공통된 결과에 기여함).

[0059] 약물 조합물의 관찰된 효과는, 예를 들어, TGI 지수, 종양 크기(예를 들어, 용적, 질량), 둘 이상의 시점 사이(예를 들어, 치료가 투여된 1일차와 치료가 1차 투여된 후의 특정 일수 사이)에 종양 크기(예를 들어, 용적, 질량)의 절대적인 변화, 둘 이상의 시점 사이(예를 들어, 치료가 투여된 1일차와 치료가 1차 투여된 후의 특정 일수 사이)에 종양 크기(예를 들어, 용적, 질량)의 변화율, 또는 대상체 또는 대상체 집단의 생존 시간을 기반으로 할 수 있다. TGI 지수가 약물 조합의 관찰된 효과의 척도로서 취해지는 경우, TGI 지수는 하나 이상의 시점에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 둘 이상의 시점에서 결정될 때, 일부 경우에는 관찰된 효과의 척도로서, 다중 TGI 지수의 평균 또는 중앙값이 사용될 수 있다. 더욱이, TGI 지수는 단일 대상체 또는 대상체 집단에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 집단에서 결정될 때, 집단(예를 들어, 하나 이상의 시점에서)의 평균 또는 중앙 TGI 지수는 관찰된 효과의 척도로서 사용될 수 있다. 종양 크기 또는 종양 성장률이 관찰된 효과의 척도로서 사용될 때, 종양 크기 또는 종양 성장률은 대상체 또는 대상체 집단에서 측정될 수 있다. 일부 경우에, 평균 또는 중앙 종양 크기 또는 종양 성장률은 대상체에 대해 둘 이상의 시점에서, 또는 대상체의 집단 중에서 하나 이상의 시점

에서 결정된다. 집단에서 생존 시간이 측정되는 경우, 평균 또는 중앙 생존 시간이 관찰된 효과의 척도로서 사용될 수 있다.

[0060] TGI 지수들이 관찰된 효과의 척도로서 취해지는 경우, TGI 지수들은 하나 이상의 시점에서 결정될 수 있다. TGI 지수들이 둘 이상의 시점에서 결정될 때, 일부 경우에는 평균 또는 중앙값들이 관찰된 효과의 척도로서 사용될 수 있다. 더욱이, TGI 지수들은 각 치료 그룹의 단일 대상체 또는 대상체 집단에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 대상체의 집단에서 결정될 때, 각 집단의 평균 또는 중앙 TGI 지수들(예를 들어, 하나 이상의 시점에서)은 관찰된 효과의 척도로서 사용될 수 있다. 종양 크기 또는 종양 성장률이 관찰된 효과의 척도로서 사용될 때, 종양 크기 또는 종양 성장률은 각 처리 그룹의 대상체 또는 대상체 집단에서 측정될 수 있다. 일부 경우에, 평균 또는 중앙 종양 크기 또는 종양 성장률은 대상체에 대해 2 이상의 시점에서, 또는 대상체의 집단 중에서 하나 이상의 시점에서 결정된다. 집단에서 생존 시간이 측정되는 경우, 평균 또는 중앙 생존 시간이 관찰된 효과의 척도로서 사용될 수 있다.

[0061] 일부 실시형태에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법의 조합은, 이 조합이 약물 조합에 대해 예측된 TGI 지수(예를 들어, 예측된 TGI 지수가 약물이 상가적인 조합 효과를 생성한다는 가정을 기반으로 할 때)보다 더 큰 관찰된 TGI 지수를 생성하는 경우, 상승작용적인 것으로 간주된다. 일부 경우에, 조합은 관찰된 TGI 지수가 약물 조합에 대해 예측된 TGI 지수보다 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% 또는 80% 더 클 때 상승작용적인 것으로 간주된다.

[0062] 일부 실시형태에서, 종양 성장률(예를 들어, 종양의 크기(예를 들어, 용적, 질량)의 변화율)은 약물의 조합이 상승작용적인지 여부(예를 들어, 약물의 조합이 상가적인 효과를 생성하는 경우 예측될 수 있는 것보다 종양 성장률이 더 느릴 때, 약물의 조합은 상승작용적임)를 결정하는데 사용된다. 다른 실시형태에서, 생존 시간은 약물의 조합이 상승작용적인지 여부를 결정하는 데 사용된다(예를 들어, 약물의 조합이 상가적인 효과를 생성하는 경우 예측될 수 있는 것보다 대상체 또는 대상체 집단의 생존 시간이 더 길면, 약물의 조합은 상승작용적인 것임).

[0063] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질병과 연관된 증상, 합병증, 상태, 또는 생화학적 지표의 발병, 진행, 발달, 중증도, 또는 재발을 역전, 경감, 호전, 저해, 감속, 또는 예방할 목적으로 대상체에게 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 활성 작용제의 투여를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 질병은 암이다. 본 명세서에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어, 암의 치료를 언급할 때 절대적인 용어이도록 의도된 것은 아니다. 예를 들어, 임상 환경에서 사용되는 "암의 치료" 및 "암을 치료하는"은 유리하거나 원하는 임상 결과를 수득하는 것을 포함하도록 의도된 것이며, 암에 걸린 대상체의 상태 개선을 포함할 수 있다. 유리하거나 원하는 임상 결과는 다음 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다: 신생물 또는 암성 세포의 증식 감소(또는 파괴), 신생물 세포의 전이 저해, 대상체에서 전이 감소, 종양 크기의 축소 또는 감소, 대상체에서 하나 이상의 종양(들)의 성장률 변화, 대상체에 대한 관해 기간의 증가(예를 들어, 치료되지 않거나 또는 상이한 치료를 받은 유사 암을 갖는 대상체에서 하나 이상의 지표(들)에 비해서, 또는 치료 전 동일한 대상체의 하나 이상의 지표(들)에 비해서), 질병으로부터 초래되는 증상의 감소, 질병을 앓고 있는 대상체의 삶의 질 증가(예를 들어, FACT-G 또는 EORTC-QLQC30을 사용하여 평가 시), 질병 치료에 요구되는 다른 약제의 용량 감소, 질병 진행의 지연, 및/또는 질병에 걸린 대상체의 생존 연장.

[0064] 용어 "예방적" 또는 "예방적으로"는 부작용(예를 들어, 설사)의 발달과 같이, 질병 또는 상태가 발달하지 않도록 또는 적어도 완전히 발달하지는 않도록(예를 들어, 질병 또는 상태의 증상 또는 중증도가 감소하도록) 보호하거나 예방할 목적으로, 대상체에 수행되는 임의의 유형의 개재 또는 과정, 또는 활성 작용제의 투여를 지칭한다.

[0065] "대상체"로는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. "비-인간 동물"이라는 용어는 비-인간 영장류, 양, 개 및 설치류, 예컨대, 마우스, 랫트 및 기니피그와 같은 척추동물을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자" 및 "개체"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다.

[0066] 약물 또는 치료제의 "유효량" 또는 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 투여량"은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합으로 사용될 때, 질병의 발병에 대해 대상체를 보호하거나, 질병 증상의 중증도 감소, 질병 무증상 기간의 빈도 및 지속시간의 증가, 또는 질병 고통으로 인한 손상 또는 불능의 예방에 의해 입증되는 질병 퇴행을 촉진하는 약물의 임의의 양이다. 질병 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 당업자에게 공지된 다양한 방법을

사용하여, 예컨대, 임상시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델계에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정하여 평가할 수 있다.

[0067] 종양 치료를 위한 예로서, 항암제의 치료적 유효량은 세포 성장 또는 종양 성장을 미처리 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 미처리 대상체)에 비해 처리된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 처리된 대상체)에서 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 세포 성장 또는 종양 성장을 저해한다. 일부 실시형태에서, 항암제의 치료적 유효량은 미처리 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 미처리 대상체)에 비해 처리된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 처리된 대상체)에서 100% 세포 성장 또는 종양 성장을 저해한다.

[0068] 본 개시내용의 다른 실시형태에서, 종양 퇴행(예를 들어, 뇌 전이 퇴행)이 관찰될 수 있고, 적어도 약 20일, 적어도 약 30일, 적어도 약 40일, 적어도 약 50일, 또는 적어도 약 60일의 기간 동안 계속될 수 있다.

[0069] 본 명세서에 사용된 "치료이하 용량(subtherapeutic dose)"은 과증식성 질병(예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여될 때 치료 화합물의 통상적인 또는 전형적인 용량보다 더 낮은 치료 화합물(예를 들어, 투카티닙)의 용량을 의미한다.

[0070] 본 명세서에 사용된 "동시 투여"는 2가지 이상의 요법(예를 들어, 병용요법으로)이 약 15분 이하, 예를 들어 약 10분, 5분, 또는 1분 중 임의의 시간 이하의 시간 간격으로 투여됨을 의미한다. 2가지 이상의 요법이 동시에 투여되는 경우, 2가지 이상의 요법은 동일한 조성물(예를 들어, 제1 및 제2 요법을 모두 포함하는 조성물) 또는 별도의 조성물(예를 들어, 하나의 조성물에 제1 요법 및 다른 조성물에 제2 요법이 함유됨)에 함유될 수 있다.

[0071] 본 명세서에 사용된 용어 "순차 투여"는 2가지 이상의 요법(예를 들어, 병용요법으로)이 약 15분 초과, 예를 들어 약 임의의 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 또는 그 이상의 시간 초과의 시간 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 2가지 이상의 요법 중 임의의 요법이 먼저 투여될 수 있다. 2가지 이상의 요법은 동일하거나 상이한 패키지 또는 키트에 함유될 수 있는 별도의 조성물에 함유된다.

[0072] 본 명세서에 사용된, 용어 "동시 투여"는 2가지 이상의 요법(예를 들어, 병용요법으로)의 투여가 서로 중복되는 것을 의미한다. 예를 들어, 2가지 이상의 요법은 동일한 날에 투여될 수 있거나, 또는 1일 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 7일 이내, 10일 이내, 14일 이내 또는 21일 이내의 시간 간격을 두고 투여될 수 있다.

[0073] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 약물은 암 제거 시점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항암제와 조합으로 투여하는 것이 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양 괴사, 적어도 하나의 질병 증상의 중증도 감소, 질병 무증상 기간의 빈도 및 지속시간의 증가, 또는 질병 고통으로 인한 손상 또는 불능의 예방을 초래하는 것을 의미한다. 또한, 치료에 관하여 "효과적인" 및 "유효성"이라는 용어는 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성 둘 모두를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자의 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물 투여로 인해 초래되는 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성 또는 기타 유해 생리학적 효과(유해 효과)의 수준을 지칭한다.

[0074] "지속적인 반응"은 치료 중단 후 종양 성장을 감소시키는데 있어서 지속적인 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계 초기의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 유지될 수 있다. 일부 실시형태에서, 지속적인 반응은 치료 기간과 적어도 동일하거나 치료 기간보다 적어도 1.5배, 2.0배, 2.5배, 또는 3배 더 긴 지속시간을 갖는다.

[0075] 본 명세서에 사용된 "완전 반응(complete response)" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소실을 지칭하며; "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 최장 직경 합계(SLD)가 적어도 30% 감소한 것을 지칭하고; "안정한 질병" 또는 "SD"는 치료가 시작된 이후 가장 작은 SLD를 기준으로 하여, PR 자격을 갖기에 충분한 표적 병변의 수축도 없고, PD 자격을 갖기에 충분한 증가도 없음을 지칭한다.

[0076] 본 명세서에 사용된 "무진행 생존(progression free survival)" 또는 "PFS"는 치료 중인 질병(예를 들어, 유방암)이 악화되지 않은 치료 동안 및 치료 후의 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정한 질병을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

[0077] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전체 반응률(overall response rate)" 또는 "ORR"은 완전 반응(CR)률과 부분

반응(PR)률의 합을 지칭한다.

[0078] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "전체 생존(overall survival)" 또는 "OS"는 특정 시간 기간 후에 생존할 가능성이 있는 그룹 내의 개체의 백분율을 지칭한다.

[0079] 본 명세서에 지칭된 것으로서, 용어 "중량 기반 용량"은 대상체에게 투여된 용량이 대상체의 중량을 기준으로 계산되는 것을 의미한다. 예를 들어, 체중이 60kg인 대상체가 투카티닙, 트라스투주맙 및/또는 옥살리플라틴-기반 화학요법과 같은 작용제 3.6㎎/kg을 필요로 하는 경우, 상기 대상체에게 투여하기에 적절한 양의 작용제(즉, 216㎎)을 계산하고 사용할 수 있다.

[0080] 본 개시내용의 방법에 관해 용어 "고정 용량"의 용도는 둘 이상의 상이한 제제(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 및/또는 옥살리플라틴-기반 화학요법)가 서로 특정(고정) 비로 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, 고정된 용량은 제제의 양(예를 들어, ㎎)에 기반한다. 특정 실시형태에서, 고정 용량은 제제의 농도(예를 들어, ㎎/㎖)에 기반한다.

[0081] 본 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "일정 용량(flat dose)"의 사용은 대상체의 중량 또는 체표면적(BSA)에 관계없이 대상체에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서, 일정 용량은 ㎎/kg 용량으로서 제공되지 않으며, 오히려 제제(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 및/또는 옥살리플라틴-기반 화학요법)의 절대량으로서 제공된다. 예를 들어, 60kg 체중을 갖는 대상체 및 100kg 체중을 갖는 대상체는 동일 용량의 투카티닙(예를 들어, 300㎎)을 투여받을 수 있다.

[0082] "약제학적으로 허용 가능한"이라는 어구는 물질 또는 조성물이 제형을 구성하는 다른 성분 및/또는 이것으로 치료되는 포유류와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.

[0083] 본 명세서에 사용된, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"라는 용어는 세포, 유기체 또는 대상체에 대한 활성제의 투여를 보조하는 물질을 지칭한다. "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 본 개시내용의 조성물에 포함될 수 있고 대상체에 유의적인 유해 독성학적 효과를 유발하지 않는 담체 또는 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 비제한적인 예로는 물, NaCl, 생리식염수, 젖산 링거, 생리 수크로스, 생리 포도당, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미료, 향미료 및 착색제, 리포솜, 분산 매질, 마이크로캡슐, 양이온성 지질 담체, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체는 또한 제형에 안정성, 멸균성 및 등장성을 제공하기 위한 물질(예를 들어, 항미생물 보존제, 항산화제, 킬레이트제 및 완충제), 미생물의 작용을 방지하기 위한 물질(예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 항미생물제 및 항진균제), 또는 식용 향미료 등을 제형에 제공하기 위한 물질일 수 있다. 일부 경우에, 담체는 표적 세포 또는 조직에 소분자 약물 또는 항체의 전달을 촉진하는 작용제이다. 당업자는 다른 약제학적 담체가 본 개시내용에 유용하다는 것을 인식할 것이다.

[0084] 본 명세서에 사용된 "약제학적으로 허용 가능한 염"이라는 어구는 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염으로는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산성 포스페이트, 아이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산성 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트 "메실레이트", 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 파모에이트(즉, 4,4'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 하전을 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용 가능한 염은 그 구조에 하나보다 많은 하전된 원자를 가질 수 있다. 복수의 하전된 원자가 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부인 경우에는 복수의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0085] 본 명세서에 사용된, 용어 "고체 분산물(solid dispersion)"은 적어도 2개의 성분을 포함하는 고체 상태의 시스템을 의미하며, 여기서 한 성분은 다른 성분 전반에 걸쳐 분산되어 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 고체 분산물은 분산 중합체와 같은 다른 성분 전반에 걸쳐 분산된 투카티닙의 한 성분을 포함할 수 있다.

[0086] 본 명세서에 사용된, 용어 "무정형"은 비결정 상태인 고체 상태의 고체를 의미한다. 무정형 고체는 일반적으로 결정과 같은 짧은 범위의 분자 배열을 갖지만, 결정 고체에서 볼 수 있는 분자 패킹의 긴 범위 차원은 없다. 고

체의 고상 형태는 편광 현미경, X-선 분말 회절("XRPD"), 시차 주사 열량계("DSC"), 또는 당업자에게 공지된 다른 표준 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0087] 본 명세서에 사용된, 용어 "무정형 고체 분산물"는 약물 물질 및 분산 중합체를 포함하는 고체를 의미한다. 본 명세서에서 논의된 무정형 고체 분산물은 무정형 투카티닙 및 분산 중합체를 포함하고, 여기서 무정형 고체 분산물은 실질적으로 무정형 고상 형태의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 무정형 고상 형태는 무정형 고체 분산물 중 투카티닙 성분이 적어도 80%의 무정형 투카티닙임을 의미한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 무정형 고상 형태는 무정형 고체 분산물 중 투카티닙 성분이 적어도 85%의 무정형 투카티닙임을 의미한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 무정형 고상 형태는 무정형 고체 분산물 중 투카티닙 성분이 적어도 90% 투카티닙임을 의미한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 무정형 고상 형태는 무정형 고체 분산물 중 투카티닙 성분이 적어도 95%의 무정형 투카티닙임을 의미한다.

[0088] 본 명세서에 사용된, 용어 "분산 중합체"는 고체 분산물이 형성될 수 있도록 투카티닙이 전반적으로 분산되도록 하는 중합체를 의미한다. 분산 중합체는 바람직하게는 중성 또는 염기성이다. 분산 중합체는 2종 이상의 중합체의 혼합물을 함유할 수 있다. 분산 중합체의 예로는 비닐 중합체 및 공중합체, 비닐피롤리딘 비닐아세테이트 공중합체("PVP-VA"), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 알코올 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 피롤리딘("PVP"), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체(예컨대, Eudragit®), 폴리에틸렌 폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(폴록사머라고도 함), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체(예컨대, Soluplus®), 셀룰로스 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트("HPMCA"), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스("HPMC"), 하이드록시프로필 셀룰로스("HPC"), 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 아세테이트, 및 하이드록시에틸 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트("HPMCAS"), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트("HPMCP"), 카복시메틸에틸 셀룰로스("CMEC"), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트("CAP"), 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트("CAS"), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트("HPMCAP"), 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트("CAT"), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트("HPMCAT"), 및 카복시메틸셀룰로스 아세테이트 부티레이트("CMCAB") 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0089] 본 명세서에 사용된, 용어 "분무 건조"는 소적으로부터 용매를 증발시키는 강한 구동력이 있는 분무 건조 장치에서 액체 혼합물을 소적으로 분쇄(원자화)하고 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는데 관여하는 과정을 의미한다. 분무 건조라는 어구는 통상적으로 광범위하게 사용된다. 분무 건조 과정 및 분무 건조 장치는 일반적으로 문헌[Perry, Robert H., and Don W. Green(ed.). *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. New York: McGraw-Hill, 2007(8^{th} edition)]에 설명되어 있다.

[0090] 본 명세서에 사용된 "다형체"는 동일한 분자식을 공유하는 별개의 고체를 지칭하지만, 각각의 다형체는 별개의 고상 물성을 가질 수 있다. 단일 화합물은 각 형태가 서로 다른 별개의 고상 물성, 예컨대, 서로 다른 용해도 프로파일, 융점 온도, 유동성, 용해 속도 및/또는 서로 다른 X선 회절 피크를 갖는 다양한 다형체 형태를 생성할 수 있다. 이러한 실제적인 물리적 특성은 물질의 특정 다형체 형태를 정의하는 단위 격자 중 분자의 입체구조 및 배향에 의해 영향을 받는다. 화합물의 다형체 형태는 X선 분말 회절("XRPD")과 같은 X선 회절 분광법, 및 적외선 분광법과 같은 다른 방법에 의해 실험실에서 구별될 수 있다. 또한, 동일한 약물 물질 또는 활성 약제학적 성분의 다형체 형태는 그 자체로 투여되거나 의약품(약제학적 조성물)으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 약물 물질의 용해도, 안정성, 유동성, 취급성, 및 압축성, 및 의약품의 안전성 및 효능에 영향을 미치는 것으로 약제학적 분야에 잘 알려져 있다. 자세한 내용은 문헌[Hilfiker, Rolf(ed.), *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006]을 참조한다.

[0091] "투여하는" 또는 "투여"는 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용한 대상체에 대한 치료제의 물리적 도입을 지칭한다. 예시적인 투여 경로로는 경구, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 기타 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입(예를 들어, 정맥내 주입)을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "비경구 투여"라는 어구는 일반적으로 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 것을 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 치료제는 비경구 경로를 통해 또는 경구로 투여될 수 있다. 다른 비경구 경로로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어,

1회, 복수 회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0092] 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 "기준선" 또는 "기준선 값"이라는 용어는 요법의 투여 전 또는 요법의 투여 시작 시의 증상의 측정 또는 특성화를 지칭할 수 있다. 기준선 값은 본 명세서에서 고려되는 질병(예를 들어, 유방암)의 증상의 감소 또는 개선을 결정하기 위해 기준 값과 비교될 수 있다. 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "기준" 또는 "기준 값"은 요법의 투여 후 증상의 측정 또는 특성화를 지칭할 수 있다. 기준 값은 투여 요법 또는 치료 주기 동안 또는 투여 요법 또는 치료 주기의 완료 시에 1회 이상 측정될 수 있다. "기준 값"은 절대 값; 상대 값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값의 범위; 평균값(average value); 중앙값: 평균값(mean value); 또는 기준선 값과 비교되는 값일 수 있다.

[0093] 유사하게, "기준선 값"은 절대 값; 상대 값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값의 범위; 평균값; 중앙값; 평균값; 또는 기준 값과 비교되는 값일 수 있다. 기준 값 및/또는 기준선 값은 한 개체로부터, 2개 이상의 서로 다른 개체로부터 또는 개체의 그룹(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 또는 그 이상의 개체 그룹)으로부터 수득될 수 있다.

[0094] 본 명세서에 사용된 "유해 사례"(AE)는 의학적 치료의 사용과 연관된 임의의 바람직하지 않고 일반적으로 의도하지 않거나 원하지 않는 징후(비정상적인 실험실 소견 포함), 증상 또는 질병이다. 의학적 치료는 하나 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사례를 변경"할 수 있는 방법에 대한 언급은 서로 다른 치료 요법의 사용과 연관된 하나 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

[0095] 본 명세서에 사용된 "심각한 유해 사례(serious adverse event)" 또는 "SAE"는 다음 기준 중 하나를 충족하는 유해 사례이다:

[0096] • 치명적이거나 생명을 위협하는 경우(심각한 유해 사례의 정의에서 사용되는 경우, "생명을 위협하는"은 환자가 사건 시에 사망할 위험이 있는 사건을 지칭한다; 더 심각했다면 가상적으로 사망을 유발했을 수 있는 사건을 지칭하는 것은 아님).

[0097] • 지속적이거나 유의적인 불능/무능력의 결과

[0098] • 선천적 기형/선천적 결함이 있는 경우

[0099] • 의학적으로 유의적인 경우, 즉, 환자를 위태롭게 하거나 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 개입이 필요로 할 수 있는 사건으로서 정의됨. AE가 "의학적으로 유의적인"지 여부를 결정할 때에는 의학적 및 과학적 판단을 내려야 한다.

[0100] • 다음을 제외하고, 입원환자의 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 하는 경우: 1) 상태의 임의의 악화와 연관이 없는 기저 질환의 일상적인 치료 또는 감시; 2) 연구 중인 적응증과 관련이 없고 사전 동의서에 서명한 이후 악화되지 않은 기존 상태에 대한 선택적 또는 사전 계획된 치료; 및 3) 사회적 이유 및 환자의 전반적 상태의 임의의 악화 없이 치유의 일시적 중단.

[0101] 본 명세서에 사용된 용어 "약 주 1회", "약 2주에 1회" 또는 임의의 다른 유사 투약 간격 용어는 대략적인 수를 의미한다. "약 주 1회"는 7일±1일마다, 즉 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주에 1회"는 14일 ± 2일마다, 즉 12일마다 내지 16일마다를 포함할 수 있다. "약 3주에 1회"는 21일 ± 3일마다, 즉 18일마다 내지 24일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사치는, 예를 들어, 약 4주에 1회, 약 5주에 1회, 약 6주에 1회, 약 12주에 1회에도 적용된다. 일부 실시형태에서, 약 6주에 1회 또는 약 12주에 1회의 투약 간격은 1차 용량이 첫 주의 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 6주 또는 12주의 임의의 날에 각각 투여될 수 있음을 의미한다. 다른 실시형태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은 1차 용량이 첫 주의 특정 날(예를 들어, 월요일)에 투여되고, 그 다음 용량이 6주 또는 12주의 같은 날(즉, 월요일)에 각각 투여되는 것을 의미한다.

[0102] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 명시되지 않는 한, 나열된 범위 내의 임의의 정수 값 및 적절한 경우 이의 분수(예를 들어, 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0103] 본 개시내용의 다양한 양상은 이하 하위 부문에서 더 상세히 설명된다.

[0104] **II.실시형태의 설명**

[0105] **A. 투카티닙을 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법과 병용하여 암을 치료하는 방법**

[0106] HER2는, HER2+ 유방암 및 위암을 갖는 환자에 대해 승인된 항-HER2 생물학 및 소분자 약물을 이용하는, 다중 고형 종양에서의 입증된 표적이다. HER2-유전자 또는 이의 단백질의 과발현의 증폭은 유방암의 대략 15% 내지 20% 및 위암 및 식도암의 6% 내지 30%에서 발생된다. 최근에, 난치성 전이성 결장직장암종(CRC)을 갖는 환자에 대해 HER2-표적화 전략에 관심이 증가되었고, HER2의 과발현은 환자의 대략 3% 내지 5%에서 발생되는 것이 발견되었다. HER2는 또한 다른 위장암, 예컨대, 담관암종 및 담낭암종에서 과발현될 수 있으며, 연구는 ERBB2 증폭이 1% 내지 6% 범위라는 것을 시사한다.

[0107] HER2+ 전이성 질환을 갖는 환자의 현재의 표준치료는 전이성 질환에 대한 일선 치료로서 퍼투주맙과 트라스투주맙 및 탁산에 의한 치료로 이루어지고, 이후에 이선 치료에서 T-DM1이 이어진다. 퍼투주맙과 T-DM1 둘 다에 의한 치료 후 진행된 환자에 대한 치료 선택은 상대적으로 제한된 채로 남아있다. 환자는 일반적으로 세포독성 화학요법, 예컨대, 카페시타빈과 병용하여 (트라스투주맙 또는 라파티닙의 형태로) 항-HER2 요법의 지속에 의해 치료된다. 트라스투주맙 및 라파티닙과 병용되는 HER2 요법이 또한 고려될 수 있다. 일부 HER2 양성 위장암에서, 라파티닙에 의한 치료 동안에 트라스투주맙 및 화학요법에 의한 표준치료는 위장암에 대해 상대적으로 비효과적이었다. 다른 HER2 양성암, 예컨대, 위식도, 결장직장, 담도 및 담낭암에서, 표준치료는 옥살리플라틴, 플루오로유라실 및 류코보린의 조합물을 포함하는 옥살리플라틴-기반 화학요법(예를 들어, FOLFOX 및/또는 변형된 FOLFOX 요법)이다. 그러나, 이 환경에서는 단일 요법이 표준치료로 간주되지 않으며, 이들 환자에 대한 더 양호한 선택사항이 필요하다. HER2 양성암의 치료 및 예방은 충족되지 않은 요구를 나타낸다.

[0108] 일부 양상에서, 본 개시내용은 HER2 양성 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0109] 일부 양상에서, 본 개시내용은 대상체를 HER2 양성 암을 갖는 것으로 식별하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서의 암 치료 방법을 제공한다. 예를 들어, 대상체는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 HER2 양성 암을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, HER2 양성 암은 위선암종, 위식도접합부(GEJ) 선암종, 식도 선암종, 결장직장암종(CRC), 담관암종, 담낭암종, 위암, 폐암, 담관암, 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 비소세포 폐암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암, 뇌암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, HER2 양성 암은 절제 불가능 또는 전이성이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 옥살리플라틴-기반 화학요법은 류코보린, 플루오로유라실, 유라실-테가푸르(UFT), 폴리닌산 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물과 병용하는 옥살리플라틴이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 mFOLFOX7 요법에 의해 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, mFOLFOX7 요법은 옥살리플라틴 85㎎/㎡, 류코보린 200㎎/㎡ 및 플루오로유라실 2400㎎/㎡를 포함한다. 일부 예에서, 대상체는 옥살리플라틴-기반 요법을 받고 있어야 하거나, 받을 자격이 있다.

[0111] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 치료된 적이 없다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체는 과거 12개월 이내에 다른 항암요법으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 투카티닙으로 치료받은 적이 없을 수도 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙으로 치료된 적이 없을 수도 있다. 다른 실시형태에서, 대상체는 이전에 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료된 적이 없을 수도 있다.

[0112] 다른 실시형태에서, 대상체는 옥살리플라틴-기반 화학요법(예를 들어, FOLFOX 요법, 예컨대, mFOLFOX7)을 받기 위한 후보이다. 일부 예에서, 대상체는 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 이전에 치료될 수 있거나 또는 현재 치료되고 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 2주 주기당 85㎎/㎡의 용량으로 옥살리플라틴을 받고 있거나, 대상체는 이들의 표준치료 부분으로서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받기 위한 후보이다. 일부 실시형태에서, 위암종 또는 GEJ 선암종을 갖는 대상체는 또한 옥살리플라틴-기반 화학요법이 일선 요법의 부분인 경우 이들의 표준치료 요법의 부분으로서 트라스투주맙을 받을 수 있다.

[0113] 일부 실시형태에서, 대상체는 14-일 주기로 주어지는 옥살리플라틴-기반 화학요법, 트라스투주맙 및 투카티닙으로 치료된다. 예를 들어, 대상체는 mFOLFOX7 요법으로 투여되는 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실, 14-일 주기로 제공되는 트라스투주맙 및 투카티닙으로 치료될 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 병용요법

을 받기 전에 (예를 들어, 2주 주기당 85㎎/㎡의 용량) 옥살리플라틴-기반 화학요법 골격의 최대 28일까지 투여받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 옥살리플라틴-기반 화학요법(예를 들어, mFOLFOX7 요법을 이용하여 투여되는 옥살리플라틴-기반 화학요법), 및 투카티닙 없이 트라스투주맙을 7일 받을 것이다. 투카티닙은, 일부 실시형태에서, 14일 주기의 제8일 치료로서 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투카티닙의 개시 용량은 경구로 1일 2회 150㎎이다.

[0114] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 적어도 한 가지의 다른 항암 요법으로 치료된 적이 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 HER2 양성 암에 대해 적어도 한 가지의 항암 요법으로 치료된 적이 있을 수 있다. 항암 요법의 비제한적 예는 항-HER2 항체, 항-HER2 항체-약물 접합체, 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 탁산, 퍼투주맙, 아도-트라스투주맙(T-DM1) 및 이들의 조합물을 포함한다.

[0115] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 암에 대해 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 암에 대해 1종 이상의 추가적인 치료제로 치료되었고, 치료 이후에 재발되었다. 일부 실시형태에서, 대상체는 난치성이거나 또는 이전의 항암 요법 동안 뇌 전이가 발생될 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 암에 대해 1종 이상의 추가적인 치료제로 치료된 적이 있고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제는 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제는 항-HER2 항체이다. 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제는 항-HER2 항체-약물 접합체이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 탁산, 퍼투주맙 및/또는 T-DM1로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙으로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 퍼투주맙으로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 T-DM1로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙 및 퍼투주맙으로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙 및 T-DM1로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 퍼투주맙 및 T-DM1로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 T-DM1로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 트라스투주맙 및 탁산으로 치료된 적이 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 트라스투주맙 및 탁산으로 치료된 적이 있고, 또한 퍼투주맙으로 치료된 적이 있다.

[0117] 일부 실시형태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제는 화학치료제, 예컨대, 독소루비신 및 사이클로포스파마이드(예를 들어, ACTH 요법); 탁산(예를 들어, 파클리탁셀); 도세탁셀; 도세탁셀 및 카보플라틴(예를 들어, TCH 요법); 시스플라틴; 플루오로유라실(예를 들어, 5-FU); 에피루비신; 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신); 사이클로포스파마이드; 비노렐빈; 겜시타빈; 키나제 저해제, 예컨대, 라파티닙; 네라티닙; 파이로티닙; 아파티닙; 포지오티닙; 아베마시클립; 및 파조파닙; 호르몬 요법, 예를 들어, 타목시펜; 토레미펜; 풀베스트란트; 아로마타제 저해제(예를 들어, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸)를 포함; 및 난소 억제(예를 들어, 고세렐린 또는 류프롤라이드를 이용); 백신, 예컨대, 과립구 대식세포 집락자극인자와 조합된 넬리페피무트-S 또는 E75 펩타이드; 및 ETBX-021; 병용요법, 예컨대, 화학치료제 및 트라스투주맙(및 선택적으로 퍼투주맙); 트라스투주맙과 함께 탁산(예를 들어, 파클리탁셀); 트라스투주맙 및 퍼투주맙와 함께 탁산(예를 들어, 파클리탁셀); 트라스투주맙과 함께 시스-플라틴 및 플루오로피리미딘; 트라스투주맙 및 퍼투주맙과 함께 도세탁셀 및 카보플라틴; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀 및 카보플라틴; 트라스투주맙 및 퍼투주맙과 함께 도세탁셀; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀 및 사이클로포스파마이드; 안트라사이클린 및/또는 사이클로포스파마이드 다음에 트라스투주맙과 함께 파클리탁셀; 도세탁셀과 함께 퍼투주맙; 트라스투주맙 및/또는 퍼투주맙과 함께 플루오로유라실(예를 들어, 5-FU), 에피루비신 및 사이클로포스파마이드; 트라스투주맙과 함께 비노렐빈 또는 겜시타빈; 안트라사이클린, 탁산 및 트라스투주맙; 트라스투주맙과 함께 독소루비신; 카페시타빈과 함께 라파티닙; 트라스투주맙과 함께 라파티닙; 라파티닙 및/또는 트라스투주맙과 함께 내분비 요법; 라파티닙과 함께 파조파닙; CDK4/6 저해제(예를 들어, 아베마시클립 또는 팔보시클립)와 함께 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙), 예컨대, 트라스투주맙과 함께 아베마시클립; 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 아로마타제 저해제와 함께 팔보시클립; 팔보시클립, 트라스투주맙(및 선택적으로 레트로졸); 팔보시클립 및 T-DM1; 트라스투주맙, 퍼투주맙 및 아나스트로졸과 함께 팔보시클립; 트라스투주맙 또는 T-DM1과 함께 리보시클립; 투카티닙 및 레트로졸과 함께 팔보시클립; 면역요법과 함께(예를 들어, 펨브롤리주맙, 아테졸리주맙 또는 니볼루맙과 함께) 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 퍼투주맙, T-DM1); PI3K/AKT/mTOR 저해제와 함께 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 퍼투주맙, T-DM1), 예를 들어, 트라스투주맙 및 파클리탁셀과 함께 에베롤리무스; 트라스투주맙 및 비노렐빈과 함께 에베롤리무스; LJM716 및 트라스투주맙과 함께 알펠리십; 알펠리십 및 T-DM1; 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 퍼투주맙(및 선택적으로 파클리탁셀))와 함께 타셀

리십; 및 트라스투주맙과 함께 코판리십으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0118] 일부 실시형태에서, 대상체는 치료적 유효량의 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물이 투여되기 전에 과거 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 2주, 3주, 4주, 6주, 2개월, 3개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 15개월, 18개월, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년 또는 10년 내에 암에 대해 다른 항암 요법으로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 치료적 유효량의 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물이 투여되기 전에 과거 12개월 이내에 암에 대해 또 다른 치료제로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 암에 대해 또 다른 치료제로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 라파티닙, 네라티닙, 아파티닙 또는 카페시타빈으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 라파티닙으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 네라티닙으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 아파티닙으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 카페시타빈으로 치료받은 적이 없다. 일부 실시형태에서, 대상체는 이전에 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)로 치료받은 적이 없다.

[0119] 일부 실시형태에서, 샘플 세포의 HER2 상태가 결정된다. 결정은 치료(즉, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법의 조합 투여)를 시작하기 전에, 치료 동안에, 또는 치료가 완료된 후에, 이루어질 수 있다. 일부 예에서, HER2 상태의 결정은 요법을 변경하는 결정(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법 조합의 사용을 더하거나, 변경하거나 중단하거나, 요법을 함께 중단하거나, 또는 다른 치료 방법에서 본 개시내용의 방법으로 전환하는 것)을 초래한다.

[0120] 일부 실시형태에서, 샘플 세포는 HER2를 과발현하거나 과발현하지 않는 것으로 결정된다. 특정 실시형태에서, 세포는 HER2 3+, HER2 2+, HER2 1+ 또는 HER2 0(즉, HER이 과발현되지 않음)인 것으로 결정된다.

[0121] 일부 실시형태에서, 샘플 세포는 암세포이다. 일부 경우에, 샘플 세포는 암에 걸린 대상체로부터 수득된다. 샘플 세포는 생검 표본으로서, 외과적 절제술에 의해 또는 미세 침 흡인물(FNA)로서 수득될 수 있다. 일부 실시형태에서, 샘플 세포는 순환 종양 세포(CTC)이다.

[0122] HER2 발현은 기준 세포와 비교될 수 있다. 일부 실시형태에서, 기준 세포는 샘플 세포와 동일한 대상체로부터 수득되는 비-암 세포이다. 다른 실시형태에서, 기준 세포는 상이한 대상체 또는 대상체 집단으로부터 수득되는 비-암 세포이다. 일부 실시형태에서, HER2의 발현을 측정하는 것은, 예를 들어, *HER2* 유전자 카피 수 또는 증폭의 결정, 핵산 시퀀싱(예를 들어, 게놈 DNA 또는 cDNA의 시퀀싱), mRNA 발현의 측정, 단백질 존재비의 측정, 또는 이들의 조합을 포함한다. HER2 테스트 방법으로는 면역조직화학(IHC), 동일계내 혼성화, 형광 동일계내 혼성화(FISH), 발색성 동일계내 혼성화(CISH), ELISA, 및 RT-PCR 및 마이크로어레이 분석과 같은 기술을 사용한 RNA 정량화(예를 들어, *HER2* 발현)를 포함한다.

[0123] 일부 실시형태에서, 샘플 세포는 HER2가 기준 세포와 비교하여 샘플 세포에서 더 높은 수준으로 발현되는 경우, HER2 양성인 것으로 결정된다. 일부 실시형태에서, 세포는 HER2가 기준 세포와 비교하여 적어도 약 1.5배(예를 들어, 약 1.5배, 2배, 2.5배, 3배, 3.5배, 4배, 4.5배, 5배, 5.5배, 6배, 6.5배, 7배, 7.5배, 8배, 8.5배, 9배, 9.5배, 10배, 11배, 12배, 13배, 14배, 15배, 16배, 17배, 18배, 19배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 50배, 55배, 60배, 65배, 70배, 75배, 80배, 85배, 90배, 95배, 100배 이상)로 과발현될 때, HER2 양성인 것으로 결정된다. 특정 실시형태에서, 세포는 HER2가 기준 세포와 비교하여 적어도 약 1.5배로 과발현될 때 HER2 양성인 것으로 결정된다.

[0124] 일부 실시형태에서, 샘플 세포는, FISH 또는 CISH 신호비가 2 초과일 때, HER2 양성인 것으로 결정된다. 다른 실시형태에서, 샘플 세포는, *HER2* 유전자 복제수가 6 초과일 때 HER2 양성인 것으로 결정된다.

[0125] 일 양상에서, HER2 양성 암 치료 또는 호전을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료 또는 호전시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0126] 일 양상에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법에 의한 치료를 초기 투약 수준에서 시작한 후에, 이상사례를 나타낸 대상체에서의 HER2 양성 암을 치료하는 방법이 본 명세서에 제공되며, 이는 감소된 투약 수준으로 병용요법 중 적어도 하나를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 병용요법에 포함된 성분 중 하나, 둘 또는 모두는 감소될 수 있다. 이러한 실시형태에서, 병용요법의 개개 성분(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 또는 옥살리플라틴-기반 화학요법 중 하나)은 대상체에 의해 경험되는 이상반응 후에 감소될 수 있는 한편, 화합물 요법의 다른 성분은 이들의 초기 투약 수준에 남아있다. 다른 이러

한 실시형태에서, 병용요법의 성분 중 둘(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 또는 옥살리플라틴-기반 화학요법 중 둘)은 대상체에 의해 경험되는 이상반응 후에 감소될 수 있는 반면, 화합물 요법의 남아있는 성분은 이의 초기 투약 수준으로 남아있다. 다른 이러한 실시형태에서, 병용요법의 성분(예를 들어, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법) 모두는 대상체에 의해 경험되는 이상반응 후에 감소될 수 있고, 화합물 요법을 포함하는 성분 중 어느 것도 초기 투약 수준으로 남아있지 않다. 예를 들어, 상기 방법은 mFOLFOX7 요법으로서 투여되는 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴, 류코보린, 및 플루오로유라실을 포함하는 병용요법 중 적어도 하나로 치료를 시작한 후에 이상사례를 나타낸 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 방법을 포함할 수 있다.

[0127] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료적 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계, 및 유효량의 지사제를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 HER2 양성 암을 치료하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0128] 일부 실시형태에서, 지사제는 예방적으로 투여된다. 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 설사의 중증도 또는 사건을 감소시키는 단계, 또는 HER2 양성 암을 갖고 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으로 치료 중인 대상체에서 설사를 예방하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0129] 본 명세서에 기재된 임의의 방법의 다른 실시형태에서, 상기 방법은 대상체의 설사 발생 가능성을 감소시키는 방법을 포함하되, 대상체는 HER2 양성 암을 갖고, 유효량의, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법으로 치료 중이고, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0130] 일부 실시형태에서, 병용요법 및 지사제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 병용요법 및 지사제는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 지사제는 병용요법의 투여 전에 투여된다. 예를 들어, 1시간 전, 2시간 전, 4시간 전, 6시간 전, 12시간 전, 1일 전, 2일 전, 3일 전, 4일 전, 5일 전 또는 1주일 전이다. 일부 경우에, 대상체는 지사제 투여 전에 설사 증상을 보인다. 다른 경우에, 대상체는 지사제의 투여 전에 설사 증상을 보이지 않는다.

[0131] 지사제의 비제한적인 예로는 로페라미드, 부데소나이드(예를 들어, 로페라미드와 조합으로), 예방적 항생제(예를 들어, 독시사이클린), 프로바이오틱스, 전해질 대체 용액, 콜레스티폴, 로페라미드와 조합된 콜레스티폴, 옥트레오타이드, 크로펠레머, TJ14, 바실러스 세레우스(Bacillus Cereus), 칼슘 알루미노실리케이트, 설파살라진, 세프포독심, 엘시글루티드, 글루타민, 코데인, 디페녹실레이트, 아트로핀, 비스무트 서브살리실레이트, 디페녹실레이트, 아트로핀, 아타풀자이트, 활성탄, 벤토나이트, 사카로마이세스 불라르디 리오, 리팍시민, 네오마이신, 알로세트론, 옥트레오타이드, 크로펠레머, 아편, 콜레스티라민, 및 콜레세벨람을 포함한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 병용요법 및 지사제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 병용요법 및 지사제는 동시에 투여된다. 일부 실시형태에서, 지사제는 병용요법의 투여 전에, 예를 들어, 1시간 전, 2시간 전, 4시간 전, 6시간 전, 12시간 전, 1일 전, 2일 전, 3일 전, 4일 전, 5일 전, 또는 1주 전에, 투여된다. 일부 경우에, 대상체는 항구토제의 투여 전에 설사 증상을 나타낸다. 다른 경우에, 대상체는 항구토제의 투여 전에 설사 증상을 나타내지 않는다.

[0133] **B. 투카티닙 용량 및 투여**

[0134] 일부 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 kg당 약 0.1mg 내지 10mg(예를 들어, 대상체 체중의 kg당 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10mg)이다. 다른 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 kg당 약 10mg 내지 100mg(예를 들어, 대상체 체중의 kg당 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100mg)이다. 특정 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 대상체의 체중의 kg당 약 1mg 내지 50mg(예를 들어, 대상체의 kg당 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50mg)이다. 일부 예에서, a dose of 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 kg당 약 50mg이다.

[0135] 일부 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 약 1mg 내지 100mg(예를 들어, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는

100㎎)의 투카티닙을 포함한다. 다른 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 약 100㎎ 내지 1,000㎎(예를 들어, 약 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 또는 1,000㎎)의 투카티닙을 포함한다. 특정 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 (예를 들어, 1일당 2회 투여될 때) 약 300㎎이다. 특정 이들 실시형태에서, 투카티닙의 용량은 300㎎(예를 들어, 6×50㎎ 정제; 또는 2×150㎎ 정제)이고, 1일당 2회 투여된다.

[0136] 일부 실시형태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량은 치료적 유효량의 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물을 함유한다. 다른 실시형태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량은 (예를 들어, 목적하는 임상 또는 치료 효과를 달성하기 위해 다중 용량이 주어질 때) 치료적 유효량 미만의 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물을 함유한다.

[0137] 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물은 임의의 적합한 경로 및 방식으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 병용 요법을 투여하는 적합한 경로는 당업계에 잘 공지되어 있고, 당업자에 의해 선택될 수 있다. 일 실시형태에서, 투카티닙은 비경구로 투여된다. 비경구 투여는 보통 주사에 의해 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 지칭하고, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건 내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척주내, 두개내, 흉곽내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 실시형태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주입이다. 일부 실시형태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 정맥내 주입이다. 일부 실시형태에서, 투카티닙의 투여 경로는 경구이다.

[0138] 본 명세서에 제공된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 제품의 일 실시형태에서, 투카티닙은 약 100㎎ 내지 약 1000㎎ (예를 들어, 약 100㎎, 약 150㎎, 약 200㎎, 약 250㎎, 약 300㎎, 약 350㎎, 약 400㎎, 약 450㎎, 약 500㎎, 약 550㎎, 약 600㎎, 약 650㎎, 약 700㎎, 약 750㎎, 약 800㎎, 약 850㎎, 약 900㎎ 또는 약 1000㎎)의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0139] 본 명세서에 제공된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 제품의 일 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 매일, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 격일로, 약 1주마다 1회 또는 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 1일당 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 1일당 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 1일당 2회 약 100㎎ 내지 1일당 2회 약 500㎎의 용량(예를 들어, 1일당 2회 약 100㎎, 1일당 2회 약 200㎎, 1일당 2회 약 300㎎, 1일당 2회 약 400㎎ 또는 1일당 2회 약 500㎎)으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 2회 300㎎의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 1회 약 100㎎ 내지 1일당 1회 약 1000㎎(예를 들어, 1일당 1회 100㎎, 1일당 1회 200㎎, 1일당 1회 300㎎, 1일당 1회 400㎎, 1일당 1회 500㎎, 1일당 1회 600㎎, 1일당 1회 700㎎, 1일당 1회 800㎎, 1일당 1회 900㎎ 또는 1일당 1회 1000㎎)의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 1회 600㎎의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 21일 치료 주기의 매일 1일당 2회 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0140] **C. 병용요법**

[0141] 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함하는 병용요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 병용요법은 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 본질적으로 이루어진다.

[0142] 일부 실시형태에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법은 치료 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법은 14일 치료 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 대상체는 14일 주기로 제공되는 FOLFOX4, mFOLFOX4, FOLFOX6, mFOLFOX6, FOLFOX7, mFOLFOX7, FOLFOXIRI, bFOL, PVIFOX, IROX, FUOX, FuFOX, CapeOx, XELOX 및 CAPOX로 이루어진 군으로부터 선택되는 요법으로서 투여되는 트라스투주맙, 투카티닙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법으로 치료될 것이다. 예를 들어, 대상체는 14일 주기로 제공되는 mFOLFOX7 요법으로서 투여되는 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실로 치료될 수 있다. 적격인 대상체는 병용 치료를 받기 전에 최대 28일의 옥살리플라틴-기반 화학요법 골격(2주 주기당 85㎎/㎡의 용량)을 받을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 mFOLFOX7 요법, 및 투카티닙 없이 트라스투주맙으로서 투여되는 7일의 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라

실을 받을 것이다. 투카티닙의 시작 용량은 150mg 경구(PO) BID이고, 제1 용량은 주기 1 제8일 및 지속적으로 이후에 투여될 것이다.

[0143] 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 2회 약 200mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 2회 약 250mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 2회 약 300mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 1회 약 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 1일당 1회 약 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 14일 치료 주기의 매일 1일당 2회 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 14일 주기의 제8일에 시작해서 1일당 2회 대상체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다. 일부 실시형태에서, 트라스투주맙은 약 6mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0144] **D. 투카티닙의 조성물**

[0145] 일부 실시형태에서, 투카티닙 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본 명세서에 제공되고, 여기서 약제학적 조성물은 투카티닙의 고체 분산물을 포함한다.

[0146] 고체 분산물은 일반적으로 공급 용액을 형성하기 위해 적절한 용매에 약물 물질 및 분산 중합체를 용해함으로써 제조되고, 그 다음 공급 용액을 분무 건조하여 고체 분산물을 형성(및 용매 제거)할 수 있다. 분무 건조는 알려진 공정이다. 분무 건조는 일반적으로 투카티닙 및 분산 중합체를 적합한 용매에 용해하여 공급 용액을 제조함으로써 수행된다. 공급 용액은 분무기를 통해 건조 챔버로 펌핑될 수 있다. 공급 용액은 2-유체 초음파 처리 노즐, 압력 노즐, 회전 노즐 및 2-유체 비-초음파 노즐과 같은 본 기술분야에 공지된 통상적인 수단에 의해 원자화될 수 있다. 그 다음, 용매는 건조 챔버에서 제거되어 고체 분산물을 형성한다. 전형적인 건조 챔버는 가압 공기, 질소, 질소 농축 공기 또는 아르곤과 같은 고온 기체를 사용하여 입자를 건조한다. 건조 챔버의 크기는 입자 특성 또는 처리량을 달성하기 위해 조정될 수 있다. 고체 분산물은 바람직하게는 통상적인 분무 건조 기술에 의해 제조되지만, 용융 압출, 동결 건조, 회전 증발, 드럼 건조 또는 기타 용매 제거 공정과 같은 본 기술분야에 공지된 다른 기술이 사용될 수 있다.

[0147] 일부 실시형태에서, 고체 분산물을 제조하는 공정으로서, (a) 투카티닙 및 분산 중합체를 적합한 용매에 용해하는 단계; 및 (b) 용매를 증발시켜 고체 분산물을 형성하는 단계를 포함하는 공정이 제공된다. 특정 실시형태에서, 단계 (b)에서 용매의 증발은 분무 건조, 용융 압출, 동결 건조, 회전 증발, 드럼 건조 또는 기타 용매 제거 공정에 의해 수행된다.

[0148] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP, HPMCAS 및 HPMC 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP, HPMCAS 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS 등급 M, HPMC 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS 등급 M 및 HPMC로부터 선택된다.

[0149] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMCAS, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMCAS로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMCAS 등급 M, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMCAS 등급 M으로부터 선택된다.

[0150] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMC, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMC, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMC로부터 선택된다.

[0151] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP 및 CAP, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP 및 CAP로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 및 CAP, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55 및 CAP로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA이다.

[0152] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체이다. 특정 실시형태에서, 분산

중합체는 Eudragit®이다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 Eudragit® L100이다.

[0153] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 HPMCP이다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 HPMCP H-55이다.

[0154] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 CAP이다.

[0155] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 HPMCAS이다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 HPMCAS 등급 M이다.

[0156] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 바람직하게는 중성 또는 염기성이다.

[0157] 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 PVP-VA 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 분산 중합체는 HPMC이다.

[0158] 적합한 용매는 투카티닙 및 분산 중합체 둘 모두가 적절한 용해도(1mg/㎖ 초과의 용해도)를 갖는 용매 또는 용매 혼합물이다. 고체 분산물(즉, 투카티닙 및 분산 중합체)의 각 성분이 원하는 용해도를 얻기 위해 다른 용매를 필요로 하는 경우에는 용매 혼합물이 사용될 수 있다. 용매는 150℃ 이하의 비등점을 갖는 휘발성일 수 있다. 또한, 용매는 비교적 낮은 독성이어야 하며, 국제조화위원회("ICH") 지침에 허용되는 수준으로 분산액으로부터 제거되어야 한다. 이 수준으로 용매의 제거는 트레이 건조와 같은 후속 처리 단계를 필요로 할 수 있다. 적합한 용매의 예로는 메탄올("MeOH"), 에탄올("EtOH"), n-프로판올, 아이소프로판올("IPA") 및 부탄올과 같은 알코올; 아세톤, 메틸 에틸 케톤("MEK") 및 메틸 아이소부틸 케톤과 같은 케톤; 에틸 아세테이트("EA") 및 프로필 아세테이트와 같은 에스터; 및 테트라하이드로퓨란("THF"), 아세토나이트릴("ACN"), 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 및 1,1,1-트라이클로로에탄과 같은 다양한 기타 용매를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 다이메틸 아세테이트 또는 다이메틸설폭사이드("DMSO")와 같은 더 낮은 휘발성 용매가 사용될 수 있다. 중합체와 투카티닙이 분무 건조 공정을 실행가능하도록 만들기에 충분히 용해성인 한, 용매와 물의 혼합물이 사용될 수도 있다. 일반적으로, 용해도가 낮은 약물의 소수성 성질로 인해, 비수성 용매가 사용될 수 있으며, 이는 용매가 약 10중량% 미만의 물을 포함한다는 것을 의미한다.

[0159] 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 MeOH 및 THF, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 약 1:3의 MeOH:THF 용매계이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 1:3 MeOH:THF 용매계이다.

[0160] 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 MeOH, THF 및 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 MeOH, THF 및 물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 약 80:10:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 80:10:10 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 약 82:8:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 82:8:10 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 약 82.2:8.2:9.6의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 실시형태에서, 적합한 용매는 82.2:8.2:9.6 THF:MeOH:물 용매 시스템이다.

[0161] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 0.1중량% 내지 약 70중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 0.1중량% 내지 70중량% 범위이다.

[0162] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 1중량% 내지 약 60중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 1중량% 내지 60중량% 범위이다.

[0163] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 5중량% 내지 약 60중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 5중량% 내지 60중량% 범위이다.

[0164] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 55중량% 내지 약 65중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 55중량% 내지 65중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 60 중량%이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 60 중량%이다.

[0165] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 25중량% 내지 약 35중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 25중량% 내지 35중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 30 중량%이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 30 중량%이다.

[0166] 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 45중량% 내지 약 55중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 45중량% 내지 55중량% 범위이다. 특정 실시형태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 약 50 중량%이다. 특정 실시형

태에서, 고체 분산물 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 비해 50 중량%이다.

[0167] 특정 실시형태에서, 고체 분산물은 무정형 고체 분산물이다.

[0168] 또 다른 실시형태는 투카티닙 및 분산 중합체의 고체 분산물, 및 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0169] 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 및 Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세하게 설명되어 있다.

[0170] 약제학적 조성물은 또한 완충제, 분산제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁화제, 보존제, 산화방지제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미료, 방향제, 향미제, 희석제 및 기타 공지된 첨가제와 같은 하나 이상의 추가 성분을 포함하여, 약물, 즉 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 멋진 외양을 제공하거나, 또는 의약품, 즉 약제의 제조에 도움을 줄 수 있다(상기 Ansel; Gennaro; 및 Rowe 참조). 약제학적 조성물의 성분은 약제학적으로 허용 가능해야 한다.

[0171] 특정 실시형태는 (a) 약 1 내지 약 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 0.1 내지 약 20 중량%의 붕해제; (c) 약 0.1 내지 약 25 중량%의 오스모겐(osmogen); (d) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 0.1 내지 약 25 중량%의 결합제/희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0172] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 약 1 내지 약 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 0.1 내지 20 중량%의 붕해제; (c) 0.1 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 10 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 10 중량%의 윤활제; 및 (f) 0.1 내지 25 중량%의 결합제/희석제를 포함한다.

[0173] 특정 실시형태는 (a) 약 25 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 5 내지 약 15 중량%의 붕해제; (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 10 내지 약 25 중량%의 결합제/희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0174] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 25 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 5 내지 15 중량%의 붕해제; (c) 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 10 내지 25 중량%의 결합제/희석제를 포함한다.

[0175] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 5 내지 약 15 중량%의 붕해제; (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 10 내지 약 25 중량%의 결합제/희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0176] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 5 내지 15 중량%의 붕해제; (c) 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 10 내지 25 중량%의 결합제/희석제를 포함한다.

[0177] 특정 실시형태는 (a) 약 1 내지 약 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 0.1 내지 약 20 중량%의 붕해제; (c) 약 0.1 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 10 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 0.1 내지 약 25 중량%의 충전제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0178] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 1 내지 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 0.1 내지 20 중량%의 붕해제; (c) 0.1 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 10 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 10 중량%의 윤활제; 및 (f) 0.1 내지 25 중량%의 충전제를 포함한다.

[0179] 특정 실시형태는 (a) 약 25 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 1 내지 약 10 중량%의 붕해제; (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 10 내지 약 25 중량%의 충전제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0180] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 25 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 1 내지 10 중량%의 붕해제; (c) 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 10 내지 25 중량%의 충전제를 포함한다.

[0181] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 1 내지 약 10 중량%의 붕해제; (c) 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 약 10 내지 약 25 중량%의 충전제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0182] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 1 내지 10 중량%의 붕해제; (c) 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 10 내지 25 중량%의 충전제를 포함한다.

[0183] 특정 실시형태에서, 오스모겐은 NaCl 및 KCl, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0184] 특정 실시형태에서, 윤활제는 스테아르산 마그네슘이다.

[0185] 특정 실시형태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다.

[0186] 특정 실시형태에서, 결합제/희석제는 미정질 셀룰로스이다. 특정 실시형태에서, 결합제/희석제는 결합제 및 희석제 둘 다로서 작용한다.

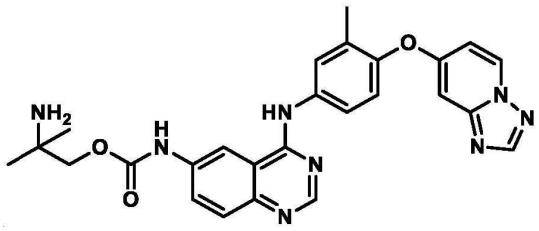
[0187] 특정 실시형태에서, 결합제는 미정질 셀룰로스이다.

[0188] 특정 실시형태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다.

[0189] 특정 실시형태에서, 충전제는 락토스이다.

[0190] 특정 실시형태에서, 붕해제는 크로스포비돈 및 중탄산나트륨($NaHCO_3$), 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 붕해제는 크로스포비돈 및 중탄산나트륨으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 붕해제는 중탄산나트륨이다. 특정 실시형태에서, 붕해제는 크로스포비돈이다.

[0191] 특정 실시형태에서, 조성물은 중탄산나트륨을 함유한다. 투카티닙은 가수분해 또는 기타 수단을 통해 카바메이트 불순물로 천천히 분해될 수 있다:

[0192] 

. 중탄산나트륨은 카바메이트 불순물로의 분해를 늦추는데 도움을 준다. 중탄산나트륨은 또한 정제가 서로 다른 습도에 노출될 때 일관된 정제 붕해를 제공하는데 도움을 준다.

[0193] 특정 실시형태는 (a) 투카티닙; 및 (b) 중탄산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0194] 특정 실시형태는 (a) 약 1 내지 약 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 약 0.1 내지 약 30 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0195] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 1 내지 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 0.1 내지 30 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다.

[0196] 특정 실시형태는 (a) 약 1 내지 약 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 0.1 내지 약 30 중량%의 중탄산나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체인 약제학적 조성물을 제공한다.

[0197] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 1 내지 70 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 0.1 내지 30중량%의 중탄산나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체이다.

[0198] 특정 실시형태는 (a) 약 25 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 약 1 내지 약 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0199] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 25 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 1 내지 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다.

[0200] 특정 실시형태는 (a) 약 25 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 1 내지 약 15 중량%의 중탄산

나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체인 약제학적 조성물을 제공한다.

[0201] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 25 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 1 내지 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체이다.

[0202] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 약 1 내지 약 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0203] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; 및 (b) 1 내지 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함한다.

[0204] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 약 1 내지 약 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체인 약제학적 조성물을 제공한다.

[0205] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 1 내지 15 중량%의 중탄산나트륨을 포함하고; (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체이다.

[0206] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨($NaHCO_3$) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 5 내지 약 15 중량%의 붕해제; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 콜로이드성 이산화규소인 활택제; (e) 약 0.1 내지 약 3 중량%의 마그네슘 스테아레이트인 윤활제; 및 (f) 약 10 내지 약 25 중량%의 미정질 셀룰로스인 결합제/희석제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0207] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨($NaHCO_3$) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 5 내지 15 중량%의 붕해제; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 콜로이드성 이산화규소인 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 마그네슘 스테아레이트인 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 미정질 셀룰로스인 10 내지 25 중량%의 결합제/희석제를 포함한다.

[0208] 특정 실시형태는 (a) 약 40 내지 약 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨($NaHCO_3$) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 1 내지 약 10 중량%의 붕해제; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 15 내지 약 25 중량%의 오스모겐; (d) 콜로이드성 이산화규소인 약 0.1 내지 약 3 중량%의 활택제; (e) 마그네슘 스테아레이트인 약 0.1 내지 약 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 락토스인 약 10 내지 약 25 중량%의 충전제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0209] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 (a) 40 내지 60 중량%의 투카티닙의 고체 분산물; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨($NaHCO_3$) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 10 중량%의 붕해제; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 15 내지 25 중량%의 오스모겐; (d) 콜로이드성 이산화규소인 0.1 내지 3 중량%의 활택제; (e) 마그네슘 스테아레이트인 0.1 내지 3 중량%의 윤활제; 및 (f) 락토스인 10 내지 25 중량%의 충전제를 포함한다.

[0210] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0211]

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	약 50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	약 6
오스모겐	NaCl	약 5
오스모겐	KCl	약 5
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	약 0.25
과립외		
결합제/희석제	미정질 셀룰로스 - Avicel®	약 19.25
오스모겐	NaCl	약 4.625
오스모겐	KCl	약 4.625
붕괴제	Polyplasdone	약 4
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	약 0.25

[0212]

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	약 50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	약 6
붕괴제	$NaHCO_3$	약 3
오스모겐	NaCl	약 5
오스모겐	KCl	약 5
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	약 0.25
과립외		
결합제/희석제	미정질 셀룰로스 - Avicel®	약 16.25
오스모겐	NaCl	약 4.625
오스모겐	KCl	약 4.625
붕괴제	Polyplasdone	약 4
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	약 0.25

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	약 50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	약 6
오스모겐	NaCl	약 10.625
오스모겐	KCl	약 10.625
충전제	락토스	약 21.25
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	a 약 0.25
과립외		
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	약 0.25

[0213]

[0214] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	6
오스모겐	NaCl	5
오스모겐	KCl	5
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25
과립외		
결합제/희석제	미정질 셀룰로스 - Avicel®	19.25
오스모겐	NaCl	4.625
오스모겐	KCl	4.625
붕괴제	Polyplasdone	4
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25

[0215]

[0216]

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	6
붕괴제	$NaHCO_3$	3
오스모겐	NaCl	5
오스모겐	KCl	5
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25
과립외		
결합제/희석제	미정질 셀룰로스 - Avicel®	16.25
오스모겐	NaCl	4.625
오스모겐	KCl	4.625
붕괴제	Polyplasdone	4
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25

[0217]

기능	성분	배합물%
API	투카티닙의 고체 분산물	50
붕괴제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	6
오스모겐	NaCl	10.625
오스모겐	KCl	10.625
충전제	락토스	21.25
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25
과립외		
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	스테아르산마그네슘	0.25

[0218] 약제학적 조성물은 바람직하게는 치료적 유효량의 투카티닙을 함유한다. 하지만, 일부 실시형태에서, 각 개별 용량이 투카티닙의 치료적 유효량의 일부를 함유하여, 조성물의 다중 용량이 필요할 수 있다(예를 들어, 치료적 유효량을 위해 2개 이상의 정제가 필요함). 따라서, 본 출원에서 약제학적 조성물이 치료적 유효량을 함유한다고 말할 때, 이는 조성물이 1회 용량(예를 들어, 1개의 정제) 또는 다중 용량(예를 들어, 2개의 정제)일 수 있음을 의미한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1 내지 500㎎의 투카티닙을 함유한다.

[0219] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 400㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 400㎎의 투카티닙을 함유한다.

[0220] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 100㎎(예를 들어, 약 25㎎, 약 30㎎, 약 35㎎, 약 40㎎, 약 45㎎, 약 50㎎, 약 55㎎, 약 60㎎, 약 65㎎, 약 70㎎, 약 75㎎, 약 80㎎, 약 85㎎, 약 90㎎, 약 95㎎, 약 100㎎)의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 100㎎(예를 들어, 25㎎, 30㎎, 35㎎, 40㎎, 45㎎, 50㎎, 55㎎, 60㎎, 65㎎, 70㎎, 75㎎, 80㎎, 85㎎, 90㎎, 95㎎, 100㎎)의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 75㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 75㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 50㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정한 특별 실시형태에서, 약제학적 조성물은 50㎎의 투카티닙을 함유한다. 전술한 실시형

태 중 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되고 50㎎의 투카티닙을 함유한다.

[0221] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 300㎎(예를 들어, 약 100㎎, 약 110㎎, 약 120㎎, 약 130㎎, 약 140㎎, 약 150㎎, 약 160㎎, 약 170㎎, 약 180㎎, 약 190㎎, 약 200㎎, 약 210㎎, 약 220㎎, 약 230㎎, 약 240㎎, 약 250㎎, 약 260㎎, 약 270㎎, 약 280㎎, 약 290㎎, 약 300㎎)의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 100 내지 300㎎(예를 들어, 100㎎, 110㎎, 120㎎, 130㎎, 140㎎, 150㎎, 160㎎, 170㎎, 180㎎, 190㎎, 200㎎, 210㎎, 220㎎, 230㎎, 240㎎, 250㎎, 260㎎, 270㎎, 280㎎, 290㎎, 300㎎)의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 200㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 100 내지 200㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 125 내지 약 175㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 125 내지 175㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약 150㎎의 투카티닙을 함유한다. 특정한 특별 실시형태에서, 약제학적 조성물은 150㎎의 투카티닙을 함유한다. 전술한 실시형태 중 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되고 150㎎의 투카티닙을 함유한다.

[0222] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 치료될 상태에 적절한 임의의 편리한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 척추강내 및 경막외 포함), 경피, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 안구, 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 비경구 투여가 요구되는 경우, 조성물은 멸균되고 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태일 것이다.

[0223] 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어, 정제, 분말, 캡슐, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 에멀션, 패치 등으로 투여될 수 있다.

[0224] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 전형적으로 경구 투여된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 전형적으로 정제, 캐플릿, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 환제, 과립 또는 현탁액으로서 투여된다.

[0225] 투카티닙의 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법의 추가 예는 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제9,457,093호에 기재되어 있다.

[0226] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 투카티닙의 하나 이상의 다형체를 포함할 수 있다. 투카티닙의 예시적인 다형체 및 이의 제조 방법은 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제9,168,254호에 기재되어 있다.

[0227] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 무정형 투카티닙을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 무정형(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 무정형)이다.

[0228] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 투카티닙의 결정질 다형체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 결정질(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 결정질)이다.

[0229] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 A를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 A(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 A)이다.

[0230] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 B를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 B(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 B)이다.

[0231] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 C를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 C(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 C)이다.

[0232] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 D를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 D(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 D)이다.

[0233] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 E를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 E(예를 들어, 적어도 80%,

적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 E)이다.

[0234] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 F를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 F(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 F)이다.

[0235] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 G를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 G(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 G)이다.

[0236] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 H를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 H(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 H)이다.

[0237] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 I를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 I(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 I)이다.

[0238] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 J를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 J(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 J)이다.

[0239] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 K를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 K(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 K)이다.

[0240] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 L을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 L(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 L)이다.

[0241] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 M을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 M(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 M)이다.

[0242] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 N을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 N(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 N)이다.

[0243] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 O를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 O(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 O)이다.

[0244] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 제9,168,254호에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 P를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 P(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 P)이다.

[0245] **E. 제조물품 및 키트**

[0246] 다른 양상에서, 본 개시내용은 대상체에서 HER2 양성 암의 효과를 치료 또는 호전시키기 위한 제조 물품 또는 키트를 제공하며, 키트는 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법을 포함한다.

[0247] 제조물품 또는 키트는 대상체에서 HER2 양성 및/또는 전이성 암의 효과를 치료 또는 호전시키는 데 적합하다. 일부 실시형태에서, 암은 진행된 암이다. 일부 다른 실시형태에서, 암은 약물 내성암이다. 일부 예에서, 암은 다제내성암이다.

[0248] 본 개시내용의 다양한 방법을 수행하기 위한 재료 및 시약은 방법의 실행을 용이하게 하기 위해 제조 물품 또는 키트로 제공될 수 있다. 본 명세서에 사용된 용어 "키트"는 공정, 검정, 분석 또는 조작을 용이하게 하는 물품의 조합을 포함한다. 특히, 본 개시내용의 키트는, 예를 들어, 진단, 예후, 요법 등을 포함하는 광범위한 적용예에 유용성이 있다.

[0249] 제조 물품 또는 키트는 화학 시약, 뿐만 아니라 기타 구성요소를 함유할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 제조 물품 또는 키트는 사용자에 대한 지시, 투카티닙, 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법의 조합 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하기 위한 장치 및 시약, 샘플 튜브, 홀더, 트레이, 랙, 접시, 플레이트, 용액, 완충액 또는 기타 화학 시약을 제한없이 포함할 수 있다. 본 개시내용의 제조 물품 또는 키트는 또한 편리한 저장 및 안전한 배송을 위해, 예를 들어, 덮개가 있는 상자에 포장될 수 있다.

[0250] **예시적인 실시형태**

[0251] 본 명세서에 기술된 실시예 및 실시형태는 단지 예시의 목적을 위한 것이며 이에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 시사될 것이며 본 출원의 사상 및 영역 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 하는 것으로 이해해야 한다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 서열 수탁 번호는 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0252] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 하지만, 이들은 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 기술된 실시예 및 실시형태는 단지 예시를 위한 것이며, 이에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 시사될 것이며 본 출원의 사상 및 영역, 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 하는 것으로 이해해야 한다.

[0253] **실시예 1: HER2+ 양성암에 대해 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법과 병용한 투카티닙의 1b상, 용량 상승 연구.**

[0254] **연구 목적**

[0255] ***1차***

[0256] 인간 표피성장인자 수용체 2(HER2)+ 위장암을 갖는 대상체에서 트라스투주맙 및 변형된 FOLFOX7(mFOLFOX7; 즉, mFOLFOX7 요법으로서 투여된 옥살리플라틴, 류코보린 및 플루오로유라실)과 조합할 때 투카티닙의 권장 용량을 결정하는 것.

[0257] ***2차***

[0258] 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용한 투카티닙의 안전성 및 내약성을 평가하는 것.

[0259] 잠재적 신독성에 대해 투카티닙, 트라스투주맙 및 mFOLFOX7의 조합물을 평가하는 것.

[0260] 투카티닙의 약물동력학(PK)을 평가하는 것.

[0261] 투카티닙의 존재 및 부재 하에 옥살리플라틴의 PK를 평가하는 것

[0262] ***탐색***

[0263] 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용하여 주어진 투카티닙의 항종양 활성을 평가하는 것.

[0264] 조직 및 혈액-기반 바이오마커와 임상 결과 사이의 상관관계를 탐색하는 것

[0265] **연구 집단**

[0266] 본 연구에 절제 불가능한 또는 전이성 HER2+ 위선암종, 위식도접합부(GEJ) 선암종, 식도 선암종, 결장직장암종(CRC), 담관암종 및 담낭암종을 갖는 대상체를 등록할 것이다. 대상체는 등록 전에 이들의 표준 치료 부분으로서 옥살리플라틴-기반 요법을 받고 있어야 하거나 또는 받는 후보자이어야 한다.

[0267] 대상체는 본 연구에 적격인 모든 등록 기준을 충족하여야 한다. 연구자는 적격 기준을 보류하지 않을 수도 있고, 양호한 임상 실행 검사 및/또는 건강 규제 기관 검사의 경우에 검토를 실시한다.

[0268] **계획된 대상체의 수**

[0269] 대략 15 내지 30명의 대상체를 등록하고, 처리할 것이다.

[0270] **연구 설계**

[0271] 이는 절제 불가능한 또는 전이성 HER2+ 위장암을 갖는 대상체에 대해 트라스투주맙 및 옥살리플라틴-기반 화학요법(예를 들어, mFOLFOX7)과 병용한 투카티닙의 1b상, 용량 상승 연구이다.

[0272] 담관암종, 담낭암종 또는 CRC를 갖는 대상체는 혈액-기반 NGS를 통해 검출된 신선한 또는 아카이브 종양 조직

또는 HER2 증폭에서의 HER2 과발현 또는 증폭의 증거를 가져야 한다. 위, 식도 또는 GEJ 선암종을 갖는 대상체는 위식도암에 대한 FDA 승인 HER2에 기반한 HER2+ 질환을 가져야 한다.

[0273] 대상체는 2주 주기당 85㎎/㎡의 용량으로 옥살리플라틴을 받고 있어야 하거나, 또는 등록 전 이들의 표준치료 부분으로서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받는 후보여야 한다. 대상체는 절제 불가능한 또는 전이성 질환에 대한 임의의 치료 계통(1 이상의 치료 계통)에서 이런 요법을 받는 경우에 적격이다. 위 또는 GEJ 선암종을 갖는 대상체는 또한 일선 요법의 부분으로서 주어지는 경우 이들의 표준 치료 요법의 부분으로서 트라스투주맙을 받을 수 있어야 한다. 항-VEGF 항체와의 동시 치료는 시험 중에 금지된다. 투여받은 사전 계통 요법 수에 대한 상한은 없으며, 옥살리플라틴에 대한 사전 노출이 허용되고, 단, 대상체는 옥살리플라틴으로 인해 3 등급 이상의 과민성을 경험하지 않았다.

[0274] 등록된 대상체는 14-일 주기로 주어지는 mFOLFOX7, 트라스투주맙 및 투카티닙으로 치료될 것이다. 적격 대상체는 연구 등록 전에 옥살리플라틴-기반 화학요법 골격의 최대 28일까지(2주 주기당 85㎎/㎡의 용량으로) 투여받을 것이다. 연구 등록 후에, 대상체는 투카티닙 없이 mFOLFOX7 및 트라스투주맙을 7일간 투여받을 것이다. 투카티닙의 개시 용량은 1일 2회(BID) 경구로(PO) 150㎎이고, 제1 용량은 주기 1 제8일에 투여할 것이고, 대상체가 이후에 연구에서 나올 때까지 계속할 것이다. 질환 진행, 허용 가능하지 않은 독성, 동의서의 철회, 사망 또는 연구 종료까지 요법을 계속할 것이다.

[0275] 용량 상승은 3+3 설계를 사용할 것이다. 3명의 대상체를 처음에 등록하고, 150㎎ BID 용량 수준으로 처리할 것이다. 150㎎ BID 용량 수준에서 신장 용량-제한 독성(DLT)이 관찰되지 않는 경우, 안전성 모니터링 위원회(Safety Monitoring Committee: SMC)는 300㎎ BID 용량 수준까지의 상승을 권장할 수 있다. 신장 DLT는 투카티닙의 제1 용량과 주기 3 종료 사이에 일어나는 혈청 시스타틴 C(>1.5× 기준선)의 증가이다. 신장 DLT가 300㎎ BID 용량 수준에서 치료된 3명의 대상체에서 관찰되지 않은 경우, 이를 투카티닙과 mFOLFOX7의 권장 용량으로 공표할 것이다. 초기 150㎎ BID 용량 수준에서 1 신장 DLT가 관찰되는 경우, (총 6명의 평가 가능한 대상체에 대해) 추가 3명의 대상체를 이 용량 수준으로 처리할 것이고, 추가 신장 DLT가 관찰되지 않은 경우, SMC를 200 또는 250㎎ BID까지 용량 상승을 평가할 것이다. 2 이상의 신장 DLT가 초기 150㎎ BID 용량 수준에서 치료한 처음 3 또는 6명의 대상체에서 관찰되는 경우, SMC는 150㎎ 미만의 BID로 대안의 용량 수준 및/또는 요법을 고려할 것이다.

[0276] 일단 권장된 용량 수준이 SMC에 의해 공표된다면, 12명의 DLT-평가 가능 대상체(상승 동안 해당 수준에서 치료된 3 내지 6명의 대상체를 포함)에 대해 권장된 용량 수준에서 치료한 대상체의 총 수를 가져오기 위해 추가 대상체를 등록할 것이다. 권장 용량이 확립된다면, 추가적인 효능 코호트 및 교번의 옥살리플라틴-기반 화학요법을 갖는 코호트를 더할 수 있다.

[0277] 1차 종점은 신장 DLT의 발생률일 것이며, 2차 안전성 종점은 이상사례(AE) 및 연구실 이상의 평가, 기준선으로부터의 GFR 변화(혈청 시스타틴 C를 이용하여 추정), 활력 징후, 및 용량 변경 빈도를 포함한다. PK 평가는 혈액 중 투카티닙 농도의 분석 및 혈액 및 소변 중 옥살리플라틴 농도의 분석을 포함할 것이다.

[0278] **연구 제품, 용량 및 투여 방식**

[0279] 투카티닙 150㎎은 주기 1 제8일로부터 계속해서 PO BID로 투여할 것이다. 투카티닙 200, 250 및 300㎎의 용량 상승 수준을 관찰한 신장 DLT 발생률에 기반하여 평가할 수 있다.

[0280] 트라스투주맙 6㎎/㎏은 주기 1 제1일에 정맥내로(IV) 투여할 것이고, 이어서, 주기 2 제1일에 시작해서 2주마다 4㎎/㎏으로 투여할 것이다.

[0281] 옥살리플라틴 85㎎/㎡, 류코보린 200㎎/㎡ 및 플루오로유라실 2400㎎/㎡를 주기 1 제1일에 시작해서 계속해서 2주마다 IV로 투여할 것이다. 플루오로유라실을 지속 주입으로서 투여할 것이다.

[0282] **치료 기간**

[0283] 허용 가능하지 않은 독성, 질환 진행, 동의서 철회, 사망 또는 연구 종료까지 연구 치료를 계속할 것이다.

[0284] **효능 평가**

[0285] 연구자는 RECIST v1.1에 따라 질환 반응을 평가할 것이다. 방사선 스캔의 국소 평가에 기반하여 치료 결정을 할 것이다. 바람직하게는 고품질 스파이럴 콘트라스트 컴퓨터 단층촬영(CT)을 이용하고, 최소한도로, 흉부, 복부 및 골반을 덮어서, 모든 알려진 질환 부위의 방사선 질환 평가를 평가할 것이다. 양전자 단층촬영-CT 스캔(고품

질 CT 스캔이 포함되는 경우) 및/또는 자기 공명 영상화 스캔뿐만 아니라, 적절한 경우, 임의의 다른 알려진 질환 부위의 추가 영상화(예를 들어, 뼈 병변에 대한 핵 뼈 스캔 영상화)를 또한 사용할 수 있다. 각 대상체에 대해, 선별/기준선에서 사용되는 것과 동일한 영상화 양상을 연구 내내 사용하여야 한다. 용량 중단과 상관없이, 선별/기준선, 처음 24주 동안 8주마다, 이어서, 12주마다 질환 평가를 행할 것이다.

[0286] **약물동태학 평가**

[0287] PK 평가를 위한 혈액(옥살리플라틴 및 투카티닙) 및 소변(옥살리플라틴) 샘플을 프로토콜-정의 시점에 수집할 것이다. 입증된 질량분석법 방법을 이용하여 투카티닙의 혈장 농도를 분석할 것이다. 혈장 중 총 백금, 혈장 투과액 중 유리 백금, 및 소변 중 백금의 농도를 입증된 방법을 이용하여 결정할 것이다. 남아있는 PK 샘플을 아카이브하고, 탐색, 비-입증 분석에 의해 투여된 화합물 또는 관련 종의 분석을 위해 사용할 수 있다.

[0288] 비구획 방법을 이용하여 PK 파라미터를 계산할 것이다. 추정될 PK 파라미터는 혈장 농도-시간에서 마지막 정량화 가능한 농도까지의 시간까지의 곡선 하 면적(AUClast), 최대 관찰 농도(Cmax), 혈장 중 관찰된 트로프 농도(Ctrough; 투카티닙 단독) 및 Cmax의 시간(Tmax)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0289] **바이오마커 평가**

[0290] HER2 상태를 역사적 NGS, IHC, FISH 또는 무세포 DNA-기반 NGS에 의해 결정할 것이다. 추가적인 바이오마커 평가는 IHC에 의한 HER2 상태, 인시추 혼성화 및 조직 또는 혈액-기반 NGS뿐만 아니라 HER2 돌연변이 또는 반응의 잠재적 바이오마커로서 다른 돌연변이의 탐색적 평가를 포함할 수 있다. 이 평가는 추가 바이오마커와 처리 결과와의 상관관계를 가능하게 할 수 있으며, 장래에 종양 표현형/유전자형과 투카티닙 요법의 매칭을 더 양호하게 하기 위해 환자 선택 전략을 궁극적으로 안내하거나 또는 개선할 수 있다.

[0291] **안전선 평가**

[0292] 안전성 평가는 AE의 감시 및 보고, 신체검사 결과 및 연구실 검사를 포함할 것이다. 멀티-게이팅 취득(multi-gated acquisition: MUGA) 스캔 또는 심초음파검사(echocardiogram: ECHO))에 의해 심장 박출률의 평가를 수행할 것이다.

[0293] **통계학적 방법**

[0294] DLT-평가 가능한 분석 세트는 다음의 기준 중 하나를 충족하는 모든 대상체를 포함한다: (1) 신장 DLT를 가짐 또는 (2) 계획된 플루오로유라실, 옥살리플라틴 및 투카티닙 용량의 적어도 75%를 채취하고, (주기 3의 종료 내내)(용량 지연을 포함) 연구 치료의 적어도 2 주기 동안 따름.

[0295] 관찰 횟수, 평균, 중앙값, 표준 편차, 연속변수에 대한 최소값 및 최대값, 및 범주 변수에 대한 범주당 (누락되지 않은) 횟수 및 백분율을 포함하는, 기술통계를 이용하여 안전성 및 효능을 평가할 것이다. 연구자당 확인된 객관적 반응을 RECIST v1.1에 따라 확인된 완전 또는 부분적 반응을 갖는 대상체의 비율로서 정의한다. 반응률에 대해 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 양측(2-sided) 90% 정확 신뢰구간을 계산할 것이다.

[0296] **목적 및 종점**

[0297] 본 연구는 절제 불가능한 또는 전이성 HER2+ 위장암을 갖는 대상체에서 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용한 투카티닙의 안전성 및 PK를 평가할 것이다. 연구에 대한 구체적 목적 및 대응하는 종점을 이하에 요약한다.

표 1

목적 및 대응하는 종점

1차 목적	대응하는 1차 종점
• HER2+ 위장암을 갖는 대상체에서 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용할 때 투카티닙의 권장 용량을 결정하는 것	• 신장 용량-제한 독성(DLT)의 발병률
2차 목적	**대응하는 2차 종점**
• 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용한 투카티닙의 안전성 및 내약성을 평가하는 것	• AE 및 연구실 이상의 유형, 발생률, 중증도, 심각도 및 관련성 • 활력 징후 및 기타 관련 안전성 변수
• 잠재적 신독성에 대한 투카티닙, 트라스투주맙 및 mFOLFOX7의 조합물을 평가하는 것	• 2 주기의 병용요법을 통해 기준선으로부터의 GFR 변화(혈청 시스타틴 C를 이용하여 추정한 바와 같음)
• 투카티닙의 PK를 평가하는 것	• 투카티닙의 PK 파라미터 (AUC_{last}, C_{max}, C_{trough} 및 T_{max}을 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)
• 투카티닙의 존재 및 부재 하에 옥살리플라틴의 PK를 평가하는 것	• 옥살리플라틴의 PK 파라미터(AUC_{last}, C_{max}, T_{max}를 포함하지만, 이들로 제한되지 않음)
탐색 목적	**대응하는 탐색 종점**
• 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용하여 주어진 투카티닙의 항종양 활성을 평가하는 것	• 연구당 ORR(RECIST v1.1)
• 조직과 혈액-기반 바이오마커 및 임상 결과 사이의 상관관계를 탐색하는 것	• 반응, 내성 또는 독성의 잠재적 바이오마커는 조직 및 혈액에서 평가될 수 있음

[0298]

[0299] **연구 계획**

[0300] **연구 설계의 요약**

[0301] 이는 절제 불가능한 또는 전이성 HER2+ 위장암을 갖는 대상체에 대한 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 조합한 투카티닙의 1b상, 용량 상승 연구이다. 총 대략 15 내지 30명의 대상체를 대략 10개의 임상 현장에 걸쳐 등록할 것이다. 대상체는 다음의 암 중 하나를 갖는 경우에 적격이다:

[0302] • CRC

[0303] • 위 선암종

[0304] • 식도 또는 GEJ 선암종

[0305] • 담관암종

[0306] • 담낭암종

[0307] 담관암종, 담낭암종 또는 CRC를 갖는 대상체는 혈액-기반 차세대 서열분석(NGS)을 통해 검출한 신선한 또는 아카이브 종양 조직 또는 HER2 증폭에서 HER2 과발현 또는 증폭의 증거를 가져야 한다. 위, 식도 또는 GEJ 선암종

을 갖는 대상체는 위식도암에 대한 FDA 승인 HER2 검사에 기반하여 HER2+ 질환을 가져야 한다.

[0308] 대상체는 2주 주기당 85mg/㎡의 용량으로 옥살리플라틴을 투여 받는 중이어야 하거나 등록 전 이들의 치료표준의 부분으로서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받는 후보여야 한다. 대상체는 절제 불가능한 또는 전이성 질환에 대한 임의의 치료 계통(1 이상의 치료 계통)에서 이 요법을 받고 있는 경우에 적격이다. 위 또는 GEJ 선암종을 갖는 대상체는 또한 일선 요법의 일부로서 제공되는 경우에 이들의 표준치료 요법의 부분으로서 트라스투주맙을 받아야 한다. 항-VEGF 항체에 의한 동시 치료는 시험 동안에 금지된다. 투여받은 사전 요법 계통 수에 대한 상한은 없으며, 옥살리플라틴에 대한 사전 노출이 허용되며, 단, 대상체는 옥살리플라틴으로 인한 3등급 이상의 과민증을 경험한 적이 없다.

[0309] 등록된 대상체는 14-일 주기로 주어지는 변형된 FOLFOX7(mFOLFOX7), 트라스투주맙 및 투카티닙으로 치료할 것이다. 적격 대상체는 연구 등록 전 최대 28일의 옥살리플라틴-기반 화학요법 골격을 (2주 주기당 85mg/㎡ 용량에서) 투여받을 수 있다. 연구 등록 후, 대상체는 투카티닙 없이 mFOLFOX7 및 트라스투주맙을 7일 투여받을 것이다. 투카티닙의 개시 용량은 경구(PO) BID 150mg이고, 제1 용량을 주기 1 제8일에 투여하고, 이후에 대상체가 연구에서 나올 때까지 계속하였다. 대상체는 연구자의 기관 표준에 따라 화학요법 유발 구역 및 구토에 대한 예방을 투여 받아야 한다. 대상체는 질환 진행, 허용 가능하지 않은 독성, 동의서 철회, 사망 또는 연구 종료까지 대상체는 요법을 계속할 것이다.

[0310] 용량 상승은 부문 3.1.1에 기재한 3+3 설계를 사용할 것이다. 3명의 대상체를 처음에 등록하고, 150mg BID 용량 수준에서 치료할 것이다. 신장 용량-제한 독성(DLT)이 150mg BID 용량 수준에서 관찰되지 않는다면, 안전성 모니터링 위원회(SMC)는 300mg BID 용량 수준까지 상승을 권장할 수 있다. 신장 DLT가 300mg BID 용량 수준에서 치료한 3명의 대상체에서 관찰되지 않는다면, 이는 mFOLFOX7에 의한 투카티닙의 권장 용량을 공표할 것이다. 초기 150mg BID 용량 수준에서 1의 신장 DLT가 관찰된다면, (총 6명의 평가 가능한 대상체에 대해) 추가 3명의 대상체는 이 용량 수준으로 처리할 것이고, SMC는 추가 신장 DLT가 관찰되지 않는 경우에 200 또는 250mg BID까지 용량 상승을 평가할 것이다. 처음 150mg BID 용량 수준에서 치료한 처음 3 또는 6명의 대상체에서 2 이상의 신장 DLT가 관찰된다면, SMC는 150mg BID 미만의 대안의 용량 수준 및/요법을 고려할 수 있다.

[0311] 일단 권장된 용량 수준이 SMC에 의해 공표된다면, 12명의 DLT-평가 가능 대상체(상승 동안 해당 수준에서 치료된 3 내지 6명의 대상체를 포함)에 대해 권장된 용량 수준에서 치료한 대상체의 총 수를 가져오기 위해 추가 대상체를 등록할 것이다. 권장 용량이 확립된다면, 추가적인 효능 코호트 및 교번의 옥살리플라틴-기반 화학요법을 갖는 코호트를 더할 수 있다.

[0312] 1차 종점은 신장 DLT의 발생률일 것이며, 2차 안전성 종점은 이상사례(AE) 및 연구실 이상의 평가, 기준선으로부터의 사구체 여과율(GFR) 변화(혈청 시스타틴 C를 이용하여 추정), 활력 징후, 및 용량 변경 빈도를 포함한다. PK 평가는 혈액 중 투카티닙 농도의 분석 및 혈액 및 소변 중 옥살리플라틴 농도의 분석을 포함할 것이다.

[0313] **용량-상승 코호트**

[0314] 3명의 대상체는 150mg BID 용량 수준으로 등록 및 치료할 것이다(도 1). 일단 3명의 대상체가 신장 DLT에 대해 평가 가능하다면(부문 3.1.3), 등록을 중단하고, SMC는 안전성 평가에 착수할 것이다.

[0315] 신장 DLT가 150mg BID 용량 수준에서 관찰되지 않는다면, SMC는 300mg BID 용량 수준까지 상승을 권장할 수 있으며, 3명의 대상체를 이 용량으로 처리한다.

[0316] 300mg BID 용량 수준에서 치료한 3명의 대상체에서 신장 DLT가 관찰되지 않는다면, 이는 mFOLFOX7에 의한 투카티닙의 권장 용량을 공표할 것이다.

[0317] 300mg BID 용량 수준에서 치료된 3명의 대상체에서 1개의 신장 DLT가 관찰된다면, (총 6명의 평가 가능한 대상체에 대해) 추가 3명의 대상체를 이 용량 수준에서 치료할 것이다. 일단 300mg BID에서 신장 DLT에 대해 6명의 대상체를 평가 가능하다면, 등록을 정지시키고, SMC는 안전성 평가에 착수할 것이다.

[0318] 6명의 평가 가능한 대상체에서 1 이하의 신장 DLT가 관찰된다면, 이를 mFOLFOX7과 함께 투카티닙의 권장 용량으로 공표할 것이다.

[0319] 300mg 용량 수준으로 6명의 대상체에서 2 이상의 신장 DLT가 관찰된다면, 250 및/또는 200mg의 용량 수준, 또는 SMC에 의해 권장되는 대안의 용량 수준/스케줄을 탐색할 수 있다.

[0320] 150mg BID 용량 수준에서 1 신장 DLT가 관찰된다면, (총 6명의 평가 가능한 대상체에 대해) 추가 3명의 대상체를 이 용량 수준에서 치료할 것이다. 일단 신장 DLT에 대해 6명의 대상체를 평가 가능하다면, 등록을 정지시키고, SMC는 안전성 평가에 착수할 것이다. 150mg BID에서 처리한 6명의 대상체에서 1 이하의 신장 DLT가 관찰된다면, SMC는 200mg BID 또는 250mg BID 용량 수준까지 상승을 권장할 수 있다. SMC는 또한 누적 안전성 데이터에 의해 보장되는 대안의 용량 수준/스케줄을 권장할 수 있다.

[0321] 150mg BID 용량 수준에서 치료한 처음 3 또는 6명의 대상체에서 2 이상의 신장 DLT가 관찰된다면, SMC는 150mg 이하 BID의 대안의 용량 수준 및/또는 요법을 고려할 수 있다.

[0322] 300mg BID 용량에 도달되거나 또는 권장 용량을 교번 수준에서 공표될 때까지, 임의의 중간 용량 수준(200 또는 250mg BID)에서, 50mg 증분으로 3+3 설계를 이용하여 상승을 계속할 것이다. 신장 DLT를 평가하고 SMC 미팅을 가능하게 하기 위해 3명 및/또는 6명의 대상체를 각 수준에 등록한 후에, 등록을 정지시킨다. 용량 상승이 150mg에서 250mg까지 진행되고, 이 수준에서 치료한 최대 6명의 평가 가능한 대상체에서 2 이상의 신장 DLT가 관찰되면, SMC는 200mg 용량 수준까지 용량 점감(de-escalation)을 권장할 수 있다.

[0323] 권장 용량은 가장 높은 용량 수준이고, 6명의 평가 가능한 대상체에서 1 이하의 신장 DLT가 관찰된다. 임의의 시점에, 신장 DLT 수가 33%를 초과하면, 해당 용량 수준을 권장 용량 초과로 공표할 것이다. 권장 용량을 확인할 때 이후의 주기에서 추가 안전성 경험을 또한 고려할 것이다.

[0324] 신장 DLT에 추가로, 권장 용량 수준을 상승, 점감 또는 공표하기 위한 결정을 할 때 SMC는 다른 AE를 고려할 것이다.

[0325] **확장 코호트**

[0326] 일단 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용하는 투카티닙의 권장 용량이 SMC에 의해 공표되면, 12명의 DLT-평가 가능 대상체(상승 동안 해당 수준에서 치료된 3 내지 6명의 대상체를 포함)에 대해 권장된 수준에서 치료한 대상체의 총 수를 가져오기 위해 추가 대상체를 등록할 것이다.

[0327] **신장 용량-제한 독성**

[0328] 신장 DLT는 신장 병인 전 또는 신장 병인 후(질환 진행, 탈수 및 병발성 질병을 포함) 관련되지 않은 혈청 시스타틴 C >1.5× 기준선의 증가로서 정의하며, 투카티닙의 제1 용량과 주기 3 종료 사이에 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 병용한 투카티닙에 의한 처리 기간 동안 일어난다.

[0329] 대안의 임상 확장(예를 들어, 병발성 질병 또는 질환 진행과 분명히 관련됨)이 있는 혈청 시스타닌 C의 증가는 신장 DLT로 고려하지 않을 것이다. 연구 치료에 대한 혈청 시스타틴 C 증가의 관계는 연구자가 결정할 것이다. 연구실 이상이 신장 DLT에 대한 기준을 충족한다면 분명하지 않은 경우에, 연구 의학적 모니터는 접촉되어야 하며, 필요한 경우 SMC와 상의한다.

[0330] 다음의 기준 중 하나를 충족한다면 대상체는 DLT-평가 가능으로 간주할 것이다: (1) 신장 DLT를 갖거나, 또는 (2) 계획된 플루오로유라실, 옥살리플라틴 및 투카티닙 용량의 적어도 75%를 취하고, 용량 지연을 포함하여 (주기 3 종료를 통해) 적어도 2주기의 연구 치료에 따랐다. DLT-평가 가능이 아닌 대상체를 대체할 것이다.

[0331] 투카티닙의 개시 용량 수준은 150mg PO BID일 것이다. 이 용량은 주기 1 제8일에 시작할 것이며, 이는 투카티닙 부재 하에 옥살리플라틴 PK의 평가를 허용할 것이고, 허용 가능하지 않은 독성, 질환 진행, 동의서의 철회, 사망 또는 연구 종료까지 치료의 각 후속적 14일 주기로 지속적으로 제공할 것이다.

[0332] **연구 집단**

[0333] 대상체는 본 연구에 적격인 등록 기준을 모두 충족하여야 한다. 연구자는 적격 기준을 보류하지 않을 수도 있고, 양호한 임상 실행 검사 및/또는 건강 규제 기관 검사의 경우에 검토를 실시한다.

[0334] **포함 기준**

[0335] 1. 대상체는 이하에 열거되는 종양 유형 중 하나인 것으로 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 절제 불가능한 또는 전이성 고체 악성종양을 가져야 한다:

[0336] • CRC

[0337] • 위 선암종

[0338] • 식도 또는 GEJ 선암종

[0339] • 담관암종

[0340] • 담낭암종

[0341] 2. 대상체는 이들의 표준치료 부분으로서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받고 있거나 또는 받기 위한 후보여야 한다

[0342] • 대상체가 등록 시 옥살리플라틴을 받고 있는 중이라면, 이들의 현재 요법에서 옥살리플라틴 용량은 2주 주기당 85㎎/㎡이어야 한다.

[0343] 3. 다음 중 하나에 기반한 연구실 검사에 의해 결정하는 경우 HER2+ 질환:

[0344] • 결장직장, 담관암종 및 담낭암종에 대해:

[0345] ◦ 다음의 임상 연구실 개선 조항(Clinical Laboratory Improvement Amendment: CLIA) 인증 검사 중 하나를 이용하는 신선한 또는 아카이브 종양 조직으로부터의 HER2 증폭 또는 과발현:

[0346] - HER2 과발현(3+ 면역조직화학[IHC])

[0347] - 인시추 혼성화 분석에 의한 HER2(ERBB2) 증폭(형광 인시추 혼성화[FISH] 또는 색원체 인시추 혼성화 신호비 ≥2.0 또는 유전자 복제수 >6)

[0348] - NGS 분석에 의한 HER2(ERBB2) 증폭

[0349] ◦ CLIA 인증 혈액-기반 NGS 분석에서의 HER2 증폭

[0350] • 위, GEJ 및 식도 선암종은 다음의 기준을 사용하여야 한다:

[0351] ◦ 위선암종에 대한 패키지 삽입물의 설명 매뉴얼 후 평가한 새로 얻은 생검 또는 수술 표본으로부터의 FDA 승인 분석에 의한 HER2+ 과발현(IHC3+). 종양이 FDA 승인 인시추 혼성화 분석에 의해 증폭된 HER2인 경우 IHC2+는 적격임

[0352] 4. 연구자에 의해 결정된 바와 같이 RECIST v1.1에 따르는 측정 가능한 또는 측정 가능하지 않은 질환.

[0353] 5. 18세 이상.

[0354] 6. 0 또는 1점의 동부협력종양학회(ECOG) 수행도 점수.

[0355] 7. 연구자 의견으로 3개월 이상의 기대수명

[0356] 8. 하기로 정의되는 바와 같은 적절한 간 기능:

[0357] • 접합된 빌리루빈이 1.5×ULN 이하인 경우 등록할 수 있는 알려진 질베르병을 갖는 대상체를 제외하고, 총 빌리루빈 ≤ 1.5× ULN

[0358] • 트랜스아미나제(AST 및 ALT) ≤ 2.5×ULN(간 전이가 존재하는 경우 5× ULN 이하)

[0359] 9. 하기로 정의되는 바와 같은 적절한 기준선 혈액학적 파라미터:

[0360] • ANC ≥ $1.5\times10^{3}/\mu\ell$

[0361] • 혈소판 수 ≥ 100×10^{3}개/㎕; 75 내지 $100\times10^{3}/\mu\ell$의 안정적인 혈소판 수를 갖는 대상체를 의학적 모니터로부터의 승인에 의해 포함시킬 수 있다

[0362] • 헤모글로빈 ≥ 8g/dℓ

[0363] • 연구 참가 전에 수혈을 받은 대상체에서, 수혈 지원과 독립적으로 적절한 혈액학적 파라미터를 확립하기 위

해 요법 시작 전 14일 이상으로 수혈하여야 함

[0364] 10. 추정 GFR:

[0365] • 용량 코호트 #1: 적용 가능한 경우 신장 질환(MDRD) 식에서 식이요법 변형을 이용하여 ≥90㎖/분/1.73㎡.

[0366] • GFR이 60 이상에서 90㎖/분/1.73㎡ 미만으로 추정되는 대상체를 의학적 모니터 승인이 있는 후속적 용량 코호트에 등록할 수 있다.

[0367] 11. INR 및 PTT/aPTT를 변경하는 것으로 알려진 의약의 경우가 아니라면, 국제 표준화 비(International normalized ratio: INR) 및 부분적 트롬보플라스틴 시간(PTT)/활성화 부분 트롬보 플라스틴 시간(aPTT) ≤ 1.5 × ULN.

[0368] • 12. 연구 치료의 제1 용량 전 4주 이내에 문서화한 심초음파검사(ECHO) 또는 다중 게이트 취득(MUGA) 스캔에 의해 평가한 바와 같이, 50% 이상의 좌심실 박출률(LVEF)

[0369] 13. 다음의 조건 하에, 부문 4.3에 정의된 바와 같은 임신 가능성의 대상체:

[0370] a. 연구 처리의 제1 용량 전 7일 이내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사(최소 민감도 25mIU/㎖ 또는 등가 단위의 베타 인간 융모 생식선 자극호르몬[β-hCG]) 결과를 가져야 함. 위양성 결과를 갖고 해당 대상체가 임신이 아니라는 증명을 보고한 대상체는 참가에 적격이다.

[0371] b. 연구 동안 그리고 연구 약물의 최종 용량 후 적어도 7개월 동안 임신하지 않는 것에 동의함

[0372] c. 사전동의 시 시작하고 연구 약물의 최종 용량 후 7개월 내내 계속해서 모유수유 또는 모유 기능을 하지 않는 것에 동의해야 함

[0373] d. 임신을 야기할 수 있는 방법에서 성적으로 왕성하다면, 사전 동의 시 시작하고, 연구 내내 그리고 연구 약물의 최종 용량 후 적어도 7개월 동안 계속해서 2가지의 고도로 효과적인 산아제한 방법을 지속적으로 사용하여야 함

[0374] 14. 다음의 조건 하에 아버지가 될 수 있는 대상체:

[0375] a. 사전동의 시 시작해서 연구 기간 내내 그리고 연구 약물의 최종 용량 후 적어도 7일 동안 계속해서 정자를 제공하지 않는 데 동의함.

[0376] b. 임신을 야기할 수 있는 방법으로 임신 가능성이 있는 사람이 성적으로 활성인 경우, 사전동의 시 시작하고 연구 내내 및 연구 약물의 최종 용량 후 7개월 동안 계속해서 2가지의 고도로 효과적인 산아제한 방법을 지속적으로 사용해야 함.

[0377] c. 임신 또는 모유수유 중인 사람과 성적으로 왕성하다면, 사전동의 시 시작하고 연구 내내 및 연구 약물의 최종 용량 후 7개월 동안 계속해서 2가지의 피임 옵션 중 하나를 지속적으로 사용해야 함.

[0378] 15. 대상체는 서면 사전동의를 제공해야 함.

[0379] 16. 대상체는 연구 절차, 연구 시험 및 다른 연구 필요조건을 기꺼이 하고, 준수해야 함.

[0380] **제외 기준**

[0381] 1. 성공적으로 관리된 또는 연구 약물에서 임의의 부형제에 대한 알러지가 알려진 옥살리플라틴 또는 트라스투주맙에 대한 1 또는 2등급 주입 관련 반응을 제외하고, 옥살리플라틴, 플루오로유라실, 류코보린, 트라스투주맙 또는 투카티닙과 화학적 또는 생물학적으로 유사한 화합물에 대한 알러지 반응의 병력

[0382] 2. 등록 전 28일 초과에 개시된 2주 주기당 85㎎/㎡ 초과의 옥살리플라틴 용량에 의한 또는 2주 주기당 옥살리플라틴 용량 85㎎/㎡의 옥살리플라틴 용량에 의한 현재의 치료 요법

[0383] 3. 등록 전 28일 이내의 대수술

[0384] 4. 알려진 활성 중추신경계 전이를 갖는 대상체(방사선 조사되거나 절제된 병변이 허용되며, 단, 병변은 완전히 처리되거나 비활성이고, 대상체는 무증상이고, 스테로이드는 적어도 30일 동안 투여된 적이 없음)

[0385] 5. 다음을 제외하고, 1등급 이하로 해결되지 않은 사전 암 요법과 관련된 임의의 독성:

[0386] • 탈모증

[0387] • 유의미한 전해질 이상

[0388] 6. 하기와 같은 임상적으로 유의미한 심폐 질환:

[0389] • 요법 5를 필요로 하는 심실부정맥. 다음을 제외하고, 등급 1로 해결된 적이 없는 사전 암 요법과 관련된 임의의 독성:

[0390] • 요법을 필요로 하는 심실부정맥

[0391] • 연구자에 의해 결정되는 바와 같은 증상성 고혈압 또는 제어되지 않는 무증상 고혈압

[0392] • 증상성 CHF, 좌심실 수축기능이상 또는 박출률 감소의 임의의 병력

[0393] • 진행된 악성종양 또는 보충 산소 요법을 필요로 하는 저산소증의 합병증으로 인한 중증의 호흡곤란 휴식(유해효과에 대한 공통 용어 기준[CTCAE] 등급 3 이상)

[0394] • 심전도(ECG) 선별 시 2등급 이상의 QTc 연장

[0395] 7. 연구 치료의 제1 용량 전 6개월 이내 공지된 심근경색증 또는 불안정한 협심증

[0396] 8. B형 간염 또는 C형 간염의 알려진 보균자이거나 또는 다른 알려진 만성 간질환을 가짐

[0397] 9. 인간 면역결핍 바이러스에 양성인 것으로 알려짐.

[0398] 10. 연구 약물의 마지막 용량 후 7개월까지 사전동의 시로부터 임신, 모유수유 또는 임신 계획이 있는 대상체

[0399] 11. 알약을 삼킬 수 없거나 또는 의약의 적절한 경구 흡수를 불가능하게 하는 유의미한 위장 질환을 가짐

[0400] 14. 연구자의 의견으로 안전성 또는 연구 절차 준수에 영향을 미칠 수 있는 다른 의학적, 사회적 또는 심리사회학적 인자

[0401] 15. 전신 치료를 필요로 하는 다른 악성종양의 연구 치료 시작 2년 이내의 증거

[0402] 16. 연구 약물의 제1 용량 전 2주 이내에 임의의 제어되지 않은 3등급 이상의(국립 암 연구소[NCI] CTCAE v5.0에 따름) 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염. 일상적인 항미생물 예방은 허용된다.

[0403] **투여되는 치료**

[0404] 연구 대상체는 14-일 주기로 트라스투주맙 및 mFOLFOX7과 투카티닙의 병용요법을 투여받을 것이다(표 2). 대상체는 주기 1 제1일에 시작해서 트라스투주맙과 mFOLFOX7을 투여받을 것이고, 투카티닙의 제1 용량은 주기 1 제8일에 투여할 것이다. 투카티닙의 시작 용량은 150mg PO BID이다.

표 2

14 일 주기에 투여한 mFOLFOX7 및 트라스투주맙

약물	용량/경로	투여	일수
옥살리플라틴	85 mg/m^2 IV	2시간에 걸쳐 투여	제1일
류코보린a	200 mg/m^2 IV	옥살리플라틴과 동시에 2시간에 걸쳐 투여	제1일
플루오로유라실	2400 mg/m^2 IV	46시간에 걸쳐 투여	제1일
트라스투주맙	6 mg/kg IV(로딩 용량)	90시간에 걸쳐 투여	제1일(주기 1 단독)
트라스투주맙	4 mg/kg IV	30시간에 걸쳐 투여	모든 후속 주기의 제1일

a 류보류코보린은 공급 부족의 경우에 연구자 선호도에 기반하여 대체할 수 있다. 류보류코보린을 라세미체 d,l-류코보린의 보통 1/2 용량으로 투약한다.

[0405]

[0406] 연구 직원은 주기 1 제8일 전 투카티닙 투여 기법 및 약물 일지에 대해 지시하여야 하고, 대상체가 이전에 이들 지침을 이해하는 것을 보장한다.

[0407] **연구 중인 시험 연구 약물(투카티닙)**

[0408] 150㎎ 투약 강도에서 코팅된 황색 타원형 정제와 50㎎ 투약 강도로 코팅된 황색 둥글고 볼록한 정제 둘 다로서 투카티닙 약물 제품을 공급한다. 정제를 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체에서 투카티닙의 약물 제품 중간 비결정성 분산물로부터 제조하고, 이어서, 이를 약제학적 부형제(미정질 셀룰로스, 염화나트륨, 염화칼륨, 중탄산나트륨, 이산화규소, 크로스포비돈 및 스테아르산마그네슘)와 조합하고, 정제로 압축한다.

[0409] **용량 및 투여**

[0410] 연구 중인 시험 연구 약물(투카티닙)을 PO BID로 투여할 것이다. 각 용량에 필요한 구체적 정제 수에 따라 약사 또는 연구자가 대상체에게 지시할 것이다. 연구 처리 동안의 각 방문 시, 다음의 예정된 방문 전에 취할 용량 수를 위해 적절한 수의 정제를 대상체에 공급할 것이다.

[0411] 대상체에게 동일한 역일(calendar day)에 용량 사이에 대략 8 내지 12시간을 두고 매일 2회(아침에 1회, 및 저녁에 1회) 투카티닙 정제를 복용하도록 지시할 것이다. 대상체가 투카티닙의 예정된 용량을 누락하고 예정된 투약 시간 이후로 6시간이 경과되었다면, 용량을 즉시 복용하여야 하는 것이 권장된다. 예정된 투약 시간 이후로 6시간 초과로 경과되었다면, 대상체는 누락된 용량을 복용하지 않고 기다리고 다음의 정기적으로 예정된 용량을 복용하여야 한다는 것이 권장된다. 정제는 식품과 함께 또는 식품 없이 복용할 수 있다. 정제를 전체로 삼켜야 하며 으깨거나, 씹거나 또는 액체에 용해시키지 않을 수도 있다. 투약일에, 투카티닙 정제의 개개 단위 용량을 투약 전 최대 6시간 동안 주위 온도에 노출시킬 수 있다.

[0412] 연구 개시 전에 약사에게 완전한 투약 지침을 제공할 것이다. 또한 대상체를 연구하기 위해 완전한 지침을 제공할 것이고, 용량 사이의 최소 시간, 식사에 관한 투약, 및 누락된 용량에 대한 지침을 포함할 것이다. 대상체에게 PK 분석을 위해 삼플을 수집하는 날에 옥살리플라틴 주입을 시작할 때 클리닉에서 투카티닙의 아침 용량을 복용하도록 지시할 것이다(부문 7.3). 시험 연구 약물 투약 지침에 대한 대상체 순응도를 대상체 일지 및 연구 약물 책임성의 사용에 의해 평가할 것이다.

[0413] **mFOLFOX7**

[0414] **용량, 제조 및 투여**

[0415] FOLFOX 화학치료제의 제조 및 완전한 처방 정보에 대해, 최신 패키지 삽입물을 참조한다.

[0416] mFOLFOX7의 투여는 각 처리 주기의 제1일에 시작하고, 표 2에 기재한 바와 같이 2일마다 투여할 것이다. 옥살리플라틴 85㎎/㎡ 및 류코보린 200㎎/㎡를 120분에 걸쳐 IV로 투여할 것이다. 류코보린 및 옥살리플라틴 주입의 완료 후에, 46시간에 걸쳐 플루오로유라실 2400㎎/㎡을 IV 투여할 것이다. 기준선으로부터 10% 초과의 체중 변화가 있는 경우, 용량을 재계산하여야 한다.

[0417] **mFOLFOX7 용량 변형**

[0418] 플루오로유라실, 옥살리플라틴 및 류코보린의 용량을 개개 대상체의 용인에 따라 조절할 수 있다. 표 4, 표 5 및 표 6은 비-신경학적 및 신경학적 독성의 경우 옥살리플라틴 및 플루오로유라실에 대한 권장 용량 수준 및 변형 가이드라인을 나타낸다.

표 3

mFOLFOX7 용량 감소 수준(비-신경 독성)

[0419]

	개시 용량	용량 수준-**1**	용량 수준-**2**
옥살리플라틴	85 mg/m^2	65 mg/m^2	50 mg/m^2
플루오로유라실 주입	2400 mg/m^2	2000 mg/m^2	1600 mg/m^2

표 4

이상사례에 대한 mFOLFOX7 용량 변형

독성 CTCAE 등급 (v5.0)	중간 독성에 기반한 후속 주기	각 치료 주기 전
호중구감소증 (ANC) • 등급 1 • 등급 2 • 등급 3 • 등급 4	• 용량 수준 유지 • 용량 수준 유지 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준을 둘 다 감소 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준을 둘 다 감소	• 주기의 개시 시 1.5×10^9/L 미만의 ANC 가 보유되고 매주 확인된다면, 중간 독성에 기반하여 처리 • 4주 후 ANC가 1.5×10^9/L 미만이라면, 요법을 중단함
혈소판감소증 • 등급 1 • 등급 2 • 등급 3 • 등급 4	• 용량 수준 유지 • 용량 수준 유지 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다 감소 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다 감소	• 주기의 개시 시 75×10^9/L 미만의 PLT가 보유되고 매주 확인된다면, 중간 독성에 기반하여 처리 • 4주 후에 PLT가 75×10^9/L 미만이라면, 요법을 중단함
백혈구감소증 • 등급 1 • 등급 2 • 등급 3 • 등급 4	• 용량 수준 유지 • 용량 수준 유지 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다 감소 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다 감소	• 주기의 개시 시 WBC 3.0×10^9/L 미만의 WBC가 유지되고 매주 확인된다면, 중간 독성에 기반하여 처리함 • 4주 후 WBC가 3.0×10^9/L 미만이라면, 요법을 중단함
열성 호중구감소증	5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다의 감소	
설사 • 등급 1 • 등급 2 • 등급 3 • 등급 4	• 용량 수준 유지 • 용량 수준 유지 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다의 감소 • 5-FU와 옥살리플라틴 1 용량 수준 둘 다의 감소	주기의 개시 시 2등급 이상의 설사가 유지되고 매주 확인된다면, 중간 독성에 기반하여 치료함
다른 비혈액세포 독성	후속 과정의 개시 시 및 재치료 시 관찰된 요법과 관련된 다른 비혈액세포 AE에 대한 용량 변형은 CTCAE v5.0에 기반하고 상기 설사와 동일한 기준에 따름.	

[0420] 류보코린 용량 변형은 연구자의 재량 및 기관 표준에 따라 이루어질 수 있음.

표 5

옥살리플라틴-연관 신경독성에 대한 용량 변형

	신경독성의 지속기간		
	제1일 내지 제7일	제7일 초과	지속적(주기 사이에 해결되지 않음)
기능을 방해하지 않고 해결되는 단기간의 감각 이상/감각둔감(등급 1)	변화 없음	변화 없음	변화 없음
일상생활의 도구적 활동을 방해하는 감각이상/감각둔감(등급 2)	변화 없음	변화 없음	65 mg/m^{2}까지 감소
자기 관리 ADL을 방해하는 통증 또는 기능 장애를 수반하는 감각이상/감각둔감(등급 3)	1번째: 65 mg/m^{2}까지 감소 2번째: 40 mg/m^2	중단	중단
생명을 위협하는 지속적 감각이상/감각둔감(등급 4)	중단	중단	중단
인후두 감각둔감	변화 없음	주입 기간을 6시간까지 증가	주입 기간을 6시간까지 증가

a NCI CTCAE v5.0을 이용하여 등급화된 AE 중증도.

[0421]

[0422] mFOLFOX7의 새로운 주기를 2주마다 반복할 것이지만, ANC<1.5×109/ℓ, 혈소판<75.0×109/ℓ, 백혈구<3.0×109/ℓ이거나, 또는 설사가 등급 1로 회복되지않았다면, 투여되지 않을 수도 있다. 독성의 해결을 위해 새로운 치료 주기의 개시에서 최대 4-주 지연이 허용된다. mFOLFOX7 요법의 1가지 성분(즉, 플루오로유라실/류코보린 또는 옥살리플라틴)의 치료 지연은 요법 둘 다 각 2주 주기의 제1일에 함께 제공되도록 허용되는 다른 성분의 유사한 지연을 초래한다.

[0423] 옥살리플라틴 투여가 질환 진행 전 임의의 이유로 중단되는 경우에, 질환 진행까지 플루오로유라실/류코보린, 트라스투주맙 및 투카티닙 요법은 중단될 수 있다. mFOLFOX7 화학요법 투여가 질환 진행 전에 임의의 이유로 중단된 경우에, 질환 진행까지 트라스투주맙 및 투카티닙 요법은 중단될 수 있다.

[0424] mFOLFOX7 화학요법 중단이 아파 주기로부터 6주 이하이고, 대상체가 상기 구체화한 바와 같이 독성으로부터 회복되고, 대상체의 질환이 진행되지 않았다면, mFOLFOX7은 상기 정제에 따른 용량에서 다시 시작해야한다. mFOLFOX7 화학요법 중단이 6주 초과이지만, 대상체가 독성으로부터 회복되고, 대상체의 질환이 진행되지 않았다면, 스폰서의 의학적 모니터에 의한 협의 및 승인 후에 mFOLFOX7 요법을 중단할 수 있다.

[0425] **트라스투주맙**

[0426] **용량, 제조 및 투여**

[0427] 트라스투주맙을 2주마다 6mg/kg IV(90분 초과) 다음에 4mg/kg(30분 초과)의 로딩 용량으로서 제공할 것이다(표 2). 트라스투주맙 주입 속도는 기관 가이드라인에 따를 것이다. 트라스투주맙의 투약이 4주 초과 동안 유지되었다면, 6mg/kg의 IV 로딩 용량은 승인된 투약 지침에 따라 주어져야 한다.

[0428] 재구성을 위한 동결건조 멸균 분말로서 단일-용량 바이알(150mg/바이알)은 상업적으로 입수 가능하고, 트라스투주맙(Herceptin®) 패키지 삽입물에서 지침에 따라 제조 및 투여하여야 한다. 트라스투주맙은 연구자의 지시 하에 IV 투여할 것이다(연구에서 피하 투여는 허용되지 않음).

[0429] 트라스투주맙은 포장 삽입물에 따라 저장하여야 한다.

[0430] **트라스투주맙 용량 변형**

[0431] 주입-관련 반응(IRR) 이외의 3등급 이상의 트라스투주맙-관련 AE의 경우에(부문 5.5.4), AE가 1등급 이하 또는 치료전 수준으로 해결될 때까지 트라스투주맙을 유지하고, 적절한 경우 적용 가능한 의학적 요법을 개시하거나 강화한다. 트라스투주맙을 동일한 용량에서 재개하고; 트라스투주맙 용량은 감소되지 않을 수도 있다. 트라스투주맙의 투약이 4주 초과 동안 유지되고 의학적 모니터가 트라스투주맙을 재시작하는 데 동의하였다면, 6mg/kg의

IV 로딩 용량은 승인된 투약 지침에 따라 주어져야 한다. 연구 의료 모니터가 더 긴 지연을 승인하지 않는 한, 치료-관련 독성으로 인해 6주 초과의 지연이 필요한 경우 트라스투주맙은 중단되어야 한다.

[0432] **좌심실 기능 부전에 대한 용량 변형**

[0433] 트라스투주맙은 좌심실 심장 기능부전, 부정맥, 고혈압, 심부전 장애, 심근병증 및 심장 사망을 야기할 수 있다. 트라스투주맙은 또한 LVEF에서 무증상 감소를 야기할 수 있다.

[0434] 연구 약물에 대한 관계와 상관없이 좌심실 기능에 대한 트라스투주맙 용량 변형 가이드라인을 표 7에 제공한다.

표 6

좌심실 기능장애에 대한 용량 변형 가이드라인

[0435]

증상성 울혈성 심부전	LVEF <40%	LVEF 40%에서 45% 이하, 및 감소는 기준선으로부터 10% 이상의 지점임	LVEF 40%에서 45% 이하, 및 감소는 기준선으로부터 10% 미만의 지점임	LVEF >45%
트라스투주맙을 중단함	트라스투주맙을 투여하지 않음. 4주 이내에 lvef 평가를 반복함. 40% 미만의 LVEF가 확인되는 경우	트라스투주맙을 투여하지 않음. 4주 이내에 lvef 평가를 반복함. LVEF가 기준선으로부터 10% 지점 이내까지 회복되지 않는 경우, 트라스투주맙을 중단함.	트라스투주맙에 의한 치료를 계속함. 4 주 이내 LVEF 평가를 반복함	트라스투주맙에 의한 치료를 계속함

[0436] **주입-관련 반응**

[0437] 트라스투주맙, 옥살리플라틴, 류코보린 또는 플루오로유라실의 투여 후 일어나는 IRR의 증상은 발열 및 오한을 포함하고, 때때로, 구역, 구토, 통증(일부 경우에, 종양 부위), 두통, 현기증, 호흡장애, 저혈압, 발진 및 무력증을 포함한다. 중증의 경우에, 증상은 보통 초기 주입 동안 또는 직후에 보고된, 기관지경련, 아나필락시스, 혈관성부종, 저산소증 및 중증의 저혈압을 포함하였다. 그러나, 발병 및 임상 경과는 가변적이며, 점진적 악화, 초기 개선 후 임상 악화 또는 급속한 임상 악화와 함께 주입 후 사건을 포함한다. 치명적 사건의 경우, 심각한 주입 반응 후 몇 시간 내지 며칠 이내에 사망하였다. 호흡장애 또는 임상적으로 유의미한 저혈압을 경험하는 모든 대상체에서 주입을 중단하고, 지지요법(에피네프린, 코르티코스테로이드, 다이펜하이드라민, 기관지 확장제 및 산소를 포함할 수 있음)을 투여한다. 징후 및 증상의 완전한 해결까지 대상체를 평가하고 주의 깊게 모니터링하여야 한다. 후속 주입에서, 항히스타민 및/또는 코르티코스테로이드를 대상체에게 사전에 투약한다.

[0438] 3 내지 4 등급의 주입 반응으로 대상체에서 연구 약물을 중단한다.

[0439] **병행 요법**

[0440] 투여된 모든 병행 의약, 혈액 제품 및 방사선 요법은 제1일(투약 전)부터 안전성 보고 기간까지 기록할 것이다. 연구 프로토콜-관련 AE에 대해 주어진 임의의 병행 의약은 사전동의 시부터 기록하여야 한다.

[0441] **허용되는 병행 요법**

[0442] 대상체는 포함/제외 기준에 의해 금지되지 않는 임의의 진행 중인 의약을 계속해서 사용할 수 있다. 그러나, 연구 치료 과정 동안 병행 의약의 안정한 용량을 유지하기 위한 노력을 하여야 한다. 임의의 연구 약물의 최종 용

량 후 30일까지 연구 치료 투여의 제1일로부터 받은 모든 혈액 제품 및 병행 의약은 의료 기록에 기록되어야 한다.

[0443] **선별/기준선 평가**

[0444] 선별/기준선 평가는 연구 기준선 상태를 확립하도록 수행하고, 연구 적격을 결정할 것이다. 부문 4에 명시된 모든 포함 및 제외 기준을 충족시키는 대상체만을 본 연구에 등록할 것이다.

[0445] 대상체 병력은 유의미한 과거 병력의 철저한 검토, 현재의 병태, 사전 악성종양에 대한 임의의 치료 및 사전 치료에 대한 반응, 및 임의의 병행 의약을 포함한다.

[0446] 신체 검사, 신장, 활력 징후, 체중, 기준선 반응 효능 평가에 대한 질환 평가(CT, PET-CT 또는 MRI 스캔), 마지막 채혈의 확인, 차별성을 갖는 CBC, 소변검사, ECHO/MUGA, B형 및 C형 간염 선별, 혈청 화학 패널, 혈청 시스타틴 C, 응고 검사, ECOG 수행도, ECG, 바이오마커 분석을 위한 혈액 샘플, 아카이브 병변 생검의 수집(이용 가능한 경우) 및 혈청 임신 검사(임신 가능성이 있는 여성의 경우)를 선별 및/또는 기준선에서 모든 대상체에 대해 요구한다.

[0447] **약물동태학 평가**

[0448] 각 샘플링 시간에 개개 투카티닙 혈장 및 옥살리플라틴 혈장(총 및 유리 백금) 및 소변(백금) 농도를 열거하고, 기술통계와 함께 요약할 것이다.

[0449] 계산할 투카티닙 및 옥살리플라틴(가능한 경우)에 대한 PK 파라미터는 AUClast, Cmax, Tmax 및 Ctrough를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0450] 투카티닙과 옥살리플라틴 노출 사이의 관계, 효능 및 안전성 종점을 연구하는 탐색 분석을 포함하는 추가적인 탐색적 PK 분석을 수행할 수 있다.

[0451] **바이오마커 연구**

[0452] 효능에 대한 바이오마커 파라미터(예를 들어, 기준선 값, 기준선으로부터의 절대 및 상대 변화)의 관계, 안전성 및 PK 파라미터가 탐색될 수 있다. 관심이 있는 것으로 결정된 관계 및 관련 데이터를 요약할 것이다. SAP 또는 바이오마커 분석 계획에서 상세한 설명을 별도로 기재할 것이다.

[0453] **유해 사건**

[0454] AE의 개요는 모든 AE의 발생률, 치료 후 발생된 AE(treatment emergent AE), 치료-관련 AE, 등급 3 및 더 높은 등급의 AE, SAE, 치료-관련 SAE, 사망 및 연구 치료 중단을 야기하는 AE의 도표를 제공할 것이다. AE는 새로 발생되거나 연구 치료 후 악화된다면 치료 후 발생된 것으로 정의할 것이다.

[0455] AE는 MedDRA 선호 용어, 중증도 및 연구 약물과의 관계로 열거하고 요약할 것이다. 1명의 대상체에서 동일한 선호 용어로 동일한 AE가 여러 번 발생된 경우에, AE는 1회 발생으로 계수할 것이다. AE의 발생률은 선호 용어 및 처리군으로 도표를 제공할 것이다. 연구 약물의 조기 중단으로 이어지는 AE를 동일한 방식으로 요약하고 열거할 것이다.

[0456] 모든 수집한 AE 데이터를 처리군, 연구 현장, 대상체 수 및 주기로 열거할 것이다. 별도로, 특별한 관심의 모든 심각한 AE 및 AE(예를 들어, 임의의 DILI, 무증상 좌심실 수축기능이상 및/또는 뇌부종)를 유사하게 열거할 것이다.

[0457] **실시예 2: 결장직장암 PDX 모델에서 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물**

[0458] 본 실시예에서, HER2 양성 CRC의 PDX 모델에서 투카티닙 및 트라스투주맙의 효능을 평가하였다. 마우스에 CTG-0121, CTG-0784 또는 CTG-0383 세포를 피하 접종하고, 후속적으로 투카티닙, 트라스투주맙, 또는 두 약물의 조합물(n = 그룹당 10)으로 처리하였다. 28일(연구일 0 내지 27) 동안 1일당 2회 50㎎/㎏의 용량으로 투카티닙을 경구 투여하였다. 트라스투주맙을 3일마다 1회 20㎎/㎏의 용량으로 복강내로 투여하였다. 연구 제0일에 시작해서 트라스투주맙의 9회 용량을 투여하였다. 비히클 단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함시켰다.

[0459] 도 3A 내지 도 3C에 나타낸 바와 같이, 투카티닙과 트라스투주맙 둘 다 모두 3개의 CRC PDX 모델에서 종양 성장을 금지하였다. 더 나아가, 두 약물의 조합물이 투여되었을 때, 종양 성장의 저해는 약물 중 하나를 개별적으로 사용했을 때보다 더 확연하였다. CTG-0121 모델에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 두 약물의 조합물은 연구 제29일에 각각 104%, 109% 및 124%의 종양 성장 저해(TGI) 지표를 생성하였다(표 8). CTG-0784 모델에서,

투카티닙, 트라스투주맙 및 두 약물의 조합물은 연구 제29일에 각각 50%, 36% 및 103%의 TGI 지표를 생성하였다. CTG-0383 모델에서, 투카티닙, 트라스투주맙 및 두 약물의 조합물은 연구 제29일에 각각 117%, 80% 및 137%의 TGI 지표를 생성하였다. 놀랍게도, 모두 3가지의 모델에서 두 약물의 조합물이 투여될 때 상승 효과가 관찰되었다. 흥미롭게도, 각각의 HER2 양성 CRC PDX 모델에서 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물의 활성은 HER2 양성 유방암 모델(BT-474)에서 관찰되는 활성과 비슷하였다.

[0460] **실시예 3: 식도암 PDX 모델에서의 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물**

[0461] 본 실시예에서, HER2 양성 식도암의 PDX 모델에서 투카티닙 및 트라스투주맙의 효능을 평가하였다. 마우스에 CTG-0137 또는 CTG-0138 세포를 피하 접종하였고, 후속적으로 투카티닙, 트라스투주맙, 또는 두 약물의 조합물(n = 그룹당 10)로 처리하였다. 투카티닙을 28일(연구일 0 내지 27) 동안 1일당 2회 50㎎/㎏의 용량으로 경구 투여하였다. 트라스투주맙을 3일마다 1회 20㎎/㎏의 용량으로 복강내로 투여하였다. 연구 제0일에 시작해서 9용량의 트라스투주맙을 투여하였다. 비히클-단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함시켰다.

[0462] CTG-0137 모델에서, 투카티닙과 트라스투주맙은 둘 다 종양 성장을 저해하였고, 연구 제15일에 각각 49% 및 55%의 TGI 지표를 나타냈다(도 4A 및 표 8). 더 나아가, 두 약물의 조합물을 투여하였을 때 상승 효과가 관찰되었고, 85%의 TGI 지표를 생성하였다.

[0463] CTG-0138 모델에서, 투카티닙은 단일 제제로서 투여할 때 종양 성장을 저해하여, 연구 제30일에 69%의 TGI 지표를 생성하였다(도 4B). 그러나, 투카티닙 및 트라스투주맙이 조합물로 투여되었을 때 상승 효과가 관찰되었고, 120%의 TGI 지표를 생성하였다(표 8).

[0464] **실시예 4: 위암 PDX 모델에서의 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물**

[0465] 본 실시예에서, HER2 양성 위암의 PDX 모델에서 투카티닙 및 트라스투주맙의 효능을 평가하였다. 마우스에 GXA 3038, GXA 3039 또는 GXA 3054 세포를 피하 접종하였고, 후속적으로 투카티닙, 트라스투주맙, 또는 두 약물의 조합물(n = 그룹당 10)로 처리하였다. 투카티닙을 28일(연구일 0 내지 27) 동안 1일당 2회 50mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 트라스투주맙을 3일마다 1회 20mg/kg의 용량으로 복강내로 투여하였다. 연구 제0일에 시작해서 9용량의 트라스투주맙을 투여하였다. 비히클-단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함하였다.

[0466] 도 5A 내지 도 5C에 나타낸 바와 같이, 투카티닙과 트라스투주맙은 둘 다 모두 3가지의 위암 PDX 모델에서 종양 성장을 저해하였다. 더 나아가, 두 약물의 조합물을 투여했을 때, 종양 성장의 저해는 약물 중 하나를 개별적으로 사용하였을 때보다 더 확연하였다. GXA-3038 모델에서, 투카티닙, 트라스투주맙, 및 두 약물의 조합물은 연구 제28일에 각각 110%, 50% 및 116%의 TGI 지표를 생성하였다(표 8). GXA-3039 모델에서, 투카티닙, 트라스투주맙, 및 두 약물의 조합물은 연구 제29일에 각각 48%, 38% 및 103%의 TGI 지표를 생성하였다. GXA-3054 모델에서, 투카티닙, 트라스투주맙, 및 두 약물의 조합물은 연구 제17일에 각각 65%, 93% 및 136%의 TGI 지표를 생성하였다. 놀랍게도, 모두 3가지의 모델에서 두 약물의 조합물을 투여하였을 때 상승 효과가 관찰되었다.

[0467] **실시예 5: 담관암종 PDX 모델에서의 투카티닙과 트라스투주맙의 조합물**

[0468] 본 실시예에서, HER2 양성 담관암종의 PDX 모델에서 투카티닙 및 트라스투주맙의 효능을 평가하였다. 마우스에 CTG-0927 세포를 피하로 접종하였고, 후속적으로 투카티닙, 트라스투주맙, 또는 두 약물의 조합물로 후속적으로 처리하였다(n = 그룹당 10). 투카티닙을 28일(연구일 0 내지 27) 동안 1일당 2회 50mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 트라스투주맙을 3일마다 1회 20mg/kg의 용량으로 복강내로 투여하였다. 제0일에 시작해서 9 용량의 트라스투주맙을 투여하였다. 비히클-단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함하였다.

[0469] 도 6 및 표 8에 나타낸 바와 같이, 투카티닙과 트라스투주맙은 둘 다 종양 성장을 저해하였다. 더 나아가, 두 약물의 조합물을 투여하였을 때, 종양 성장의 저해는 약물 중 하나를 개별적으로 사용했을 때보다 더 확연하였다. 연구 제28일에, 투카티닙, 트라스투주맙 및 병용요법 그룹에 대한 TGI 지표는 각각 48%, 63% 및 86%였다.

[0470] **실시예 6: NSCLC 모델에서의 투카티닙 및 트라스투주맙의 조합물**

[0471] 본 실시예에서, HER2 양성 NSCLC의 두 상이한 모델에서 투카티닙 및 트라스투주맙의 효능을 평가하였다. 이들 두 연구를 위해, Calu-3 및 NCI-H2170 세포를 사용하였고, 이들 둘은 높은 수준의 HER2를 발현시키며, BT-474 유방암 세포와 비슷한 유전자 증폭을 갖고, 시험관내 투카티닙에 대해 앞서 보고된 양호한 반응을 가진다.

[0472] 마우스에 Calu-3 또는 NCI-H2170 세포를 피하로 접종하였고, 후속적으로 투카티닙, 트라스투주맙, 또는 두 약물의 조합물(n = 그룹당 10)로 처리하였다. Calu-3 연구를 위해, 연구 제7일에 시작해서 21일 동안 1일당 2회 50

mg/kg의 용량으로 투카티닙을 경구 투여했다. 연구 제7일에 시작해서 3일마다 1회 20mg/kg의 용량으로 투카티닙을 복강내로 투여했다. 7 용량의 트라스투주맙을 투여하였다. 비히클-단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함하였다. 3마리의 개개 동물(음성 대조군의 1마리 및 병용요법 그룹의 2마리)은 투약 휴가를 받았다.

[0473] NCI-H2170 연구를 위해, 연구 제18일에 시작해서 21일 동안 1일당 2회 50mg/kg의 용량으로 투카티닙을 경구 투여하였다. 연구 제18일에 시작해서 1주당 2회 20mg/kg의 용량으로 트라스투주맙을 복강내로 투여하였다. 비히클-단독 그룹을 음성 대조군으로서 포함하였다.

[0474] 도 7A 및 도 7B 및 표 8에 나타낸 바와 같이, 투카티닙과 트라스투주맙은 둘 다 NSCLC 모델 둘 다에서 종양 성장을 저해하였다. 더 나아가, 두 약물의 조합물을 투여하였을 때, 종양 성장의 저해는 약물 중 하나를 개별적으로 사용했을 때보다 더 확연하였다. Calu-3 모델에 대해, 투카티닙, 트라스투주맙 및 두 약물의 조합물은 제28일에 각각 63%, 86% 및 100%의 종양 성장 저해(TGI) 지표를 생성하였다. 놀랍게도, 병용요법 그룹에서 상승 효과가 관찰되었다. NCI-2170 모델에 대해, 투카티닙, 트라스투주맙, 및 두 약물의 조합물은 연구 제39일에 각각 91%, 61% 및 98%의 TGI 지표를 생성하였다.

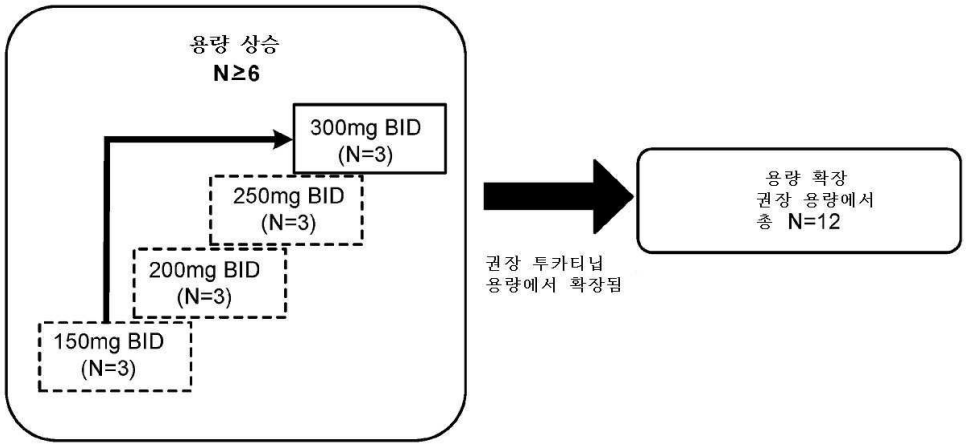
표 8

				관찰된 TGI (%)			예측된 TGI%
종양 명칭	암 유형	이종이식 유형	공급사	투카티닙	트라스투주맙	투카티닙 + 트라스투주맙	투카티닙 + 트라스투주맙
Calu-3	NSCLC	CDX	BioDuro	63	86	100	95
NCH-H2170	NSCLC	CDX	사내 (In house)	91	61	98	97
CTG-0121	CRC	PDX	Champions Oncology	104	109	124	100
CTG-0784	CRC	PDX	Champions Oncology	50	36	103	68
CTG-0383	CRC	PDX	Champions Oncology	117	80	137	103
CTG-0137	식도	PDX	Champions Oncology	49	55	85	77
CTG-0138	식도	PDX	Champions Oncology	69	-34	120	59
CTG-0927	담관암종	PDX	Champions Oncology	48	63	86	81
GXA-3038	위 암종 (아시아인)	PDX	Oncotest	110	50	116	105
GXA-3039	위 암종 (아시아인)	PDX	Oncotest	48	38	103	68
GXA-3054	위 암종 (아시아인)	PDX	Oncotest	65	93	136	98

[0475]

도면

도면1



도면2

서열번호 1 (트라스투주맙 중쇄) :

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

서열번호 2 (트라스투주맙 경쇄) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

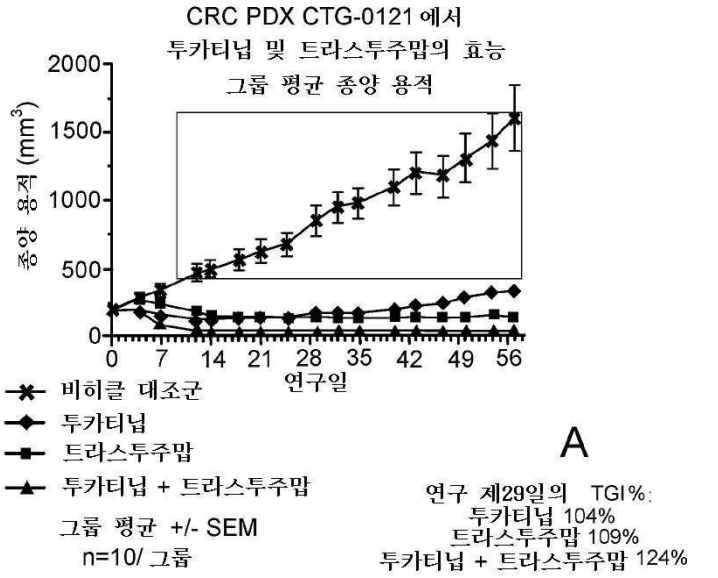
서열번호 3 (트라스투주맙 경쇄 가변 도메인) :

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLESGVPS
RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQTKVEIKRT

서열번호 4 (트라스투주맙 중쇄 가변 도메인) :

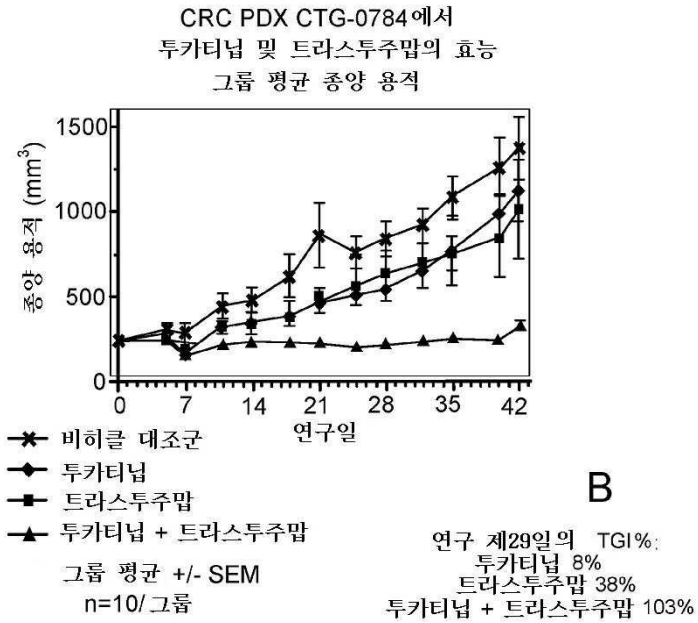
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT
RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVWGQGT
LVTVSS

도면3ab



A

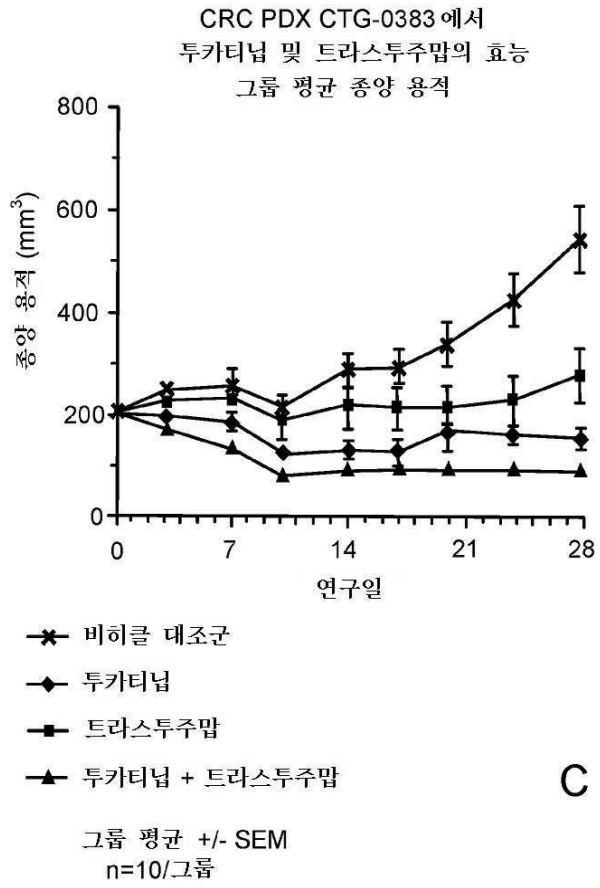
연구 제29일의 TGI%:
투카티닙 104%
트라스투주맙 109%
투카티닙 + 트라스투주맙 124%



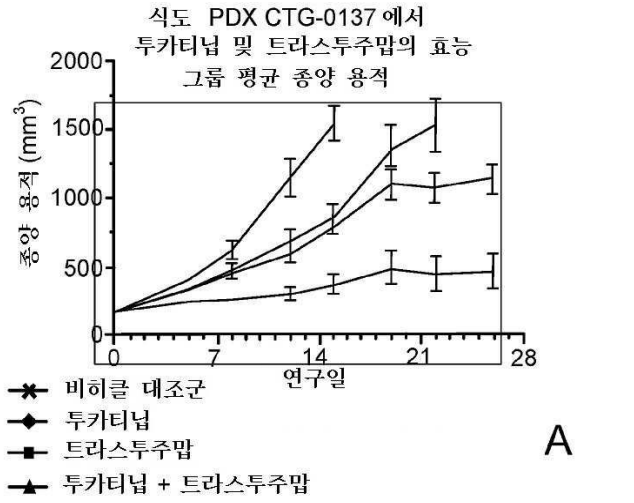
B

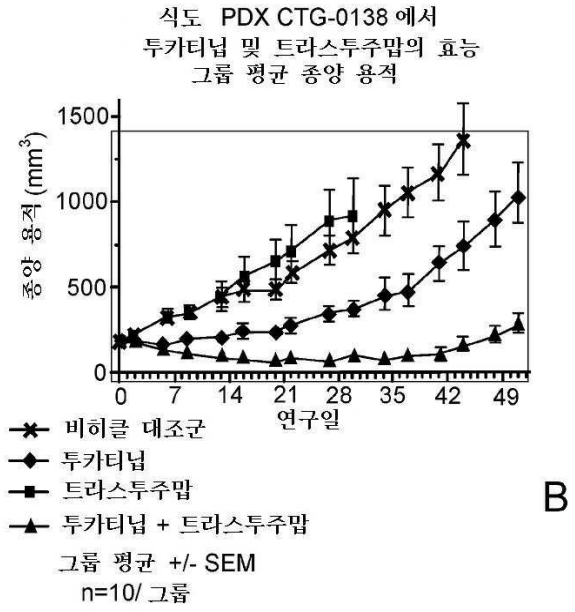
연구 제29일의 TGI%:
투카티닙 8%
트라스투주맙 38%
투카티닙 + 트라스투주맙 103%

도면3c

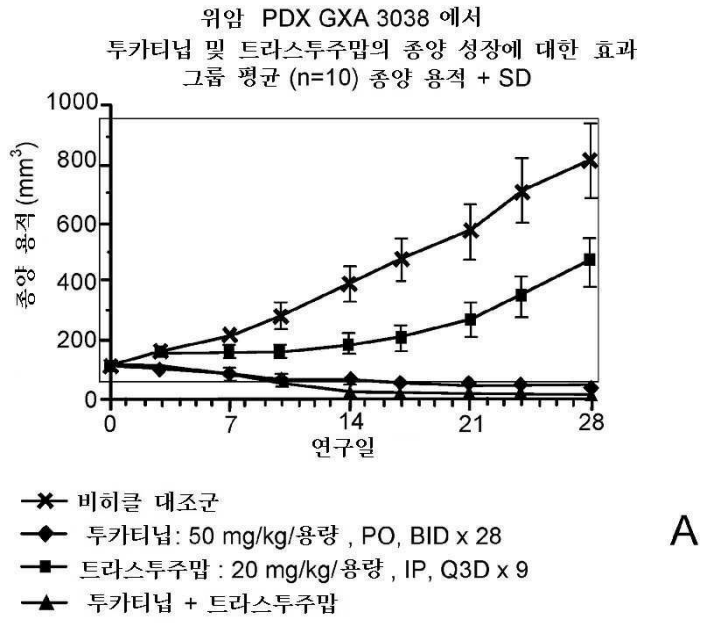

CRC PDX CTG-0383 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 효능
그룹 평균 종양 용적
800
600
400
200
0
종양 용적 (mm3)
0
7
14
21
28
연구일
비히클 대조군
투카티닙
트라스투주맙
투카티닙 + 트라스투주맙
C
그룹 평균 +/- SEM
n=10/그룹

도면4

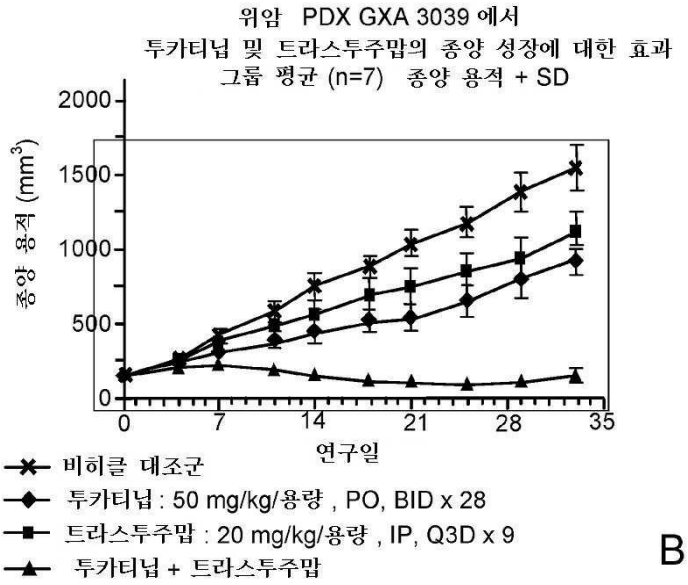

식도 PDX CTG-0137 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 효능
그룹 평균 종양 용적
종양 용적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
연구일
비히클 대조군
투카티닙
트라스투주맙
투카티닙 + 트라스투주맙
그룹 평균 +/- SEM
n=10/ 그룹
A
연구 제15일의 TGI%:
투카티닙 40%
트라스투주맙 55%
투카티닙 + 트라스투주맙 85%


식도 PDX CTG-0138 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 효능
그룹 평균 종양 용적
종양 용적 (mm3)
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
연구일
비히클 대조군
투카티닙
트라스투주맙
투카티닙 + 트라스투주맙
그룹 평균 +/- SEM
n=10/ 그룹
B

도면5ab

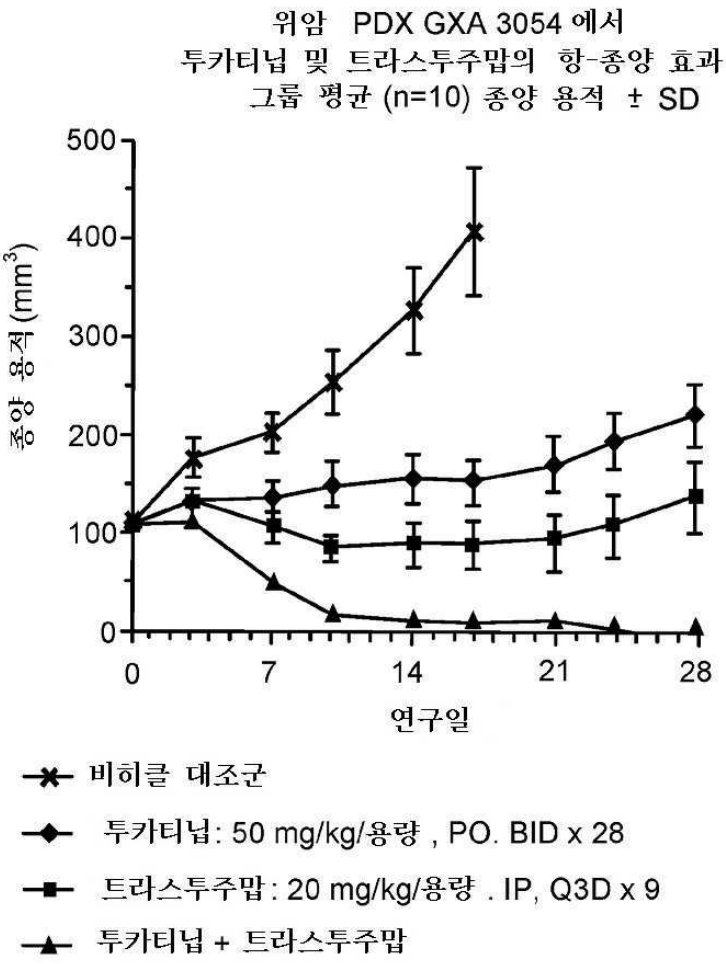

위암 PDX GXA 3038 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 종양 성장에 대한 효과
그룹 평균 (n=10) 종양 용적 + SD
종양 용적 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
7
14
21
28
연구일
비히클 대조군
투카티닙: 50 mg/kg/용량 , PO, BID x 28
트라스투주맙 : 20 mg/kg/용량 , IP, Q3D x 9
투카티닙 + 트라스투주맙

A


위암 PDX GXA 3039 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 종양 성장에 대한 효과
그룹 평균 (n=7) 종양 용적 + SD
종양 용적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
연구일
비히클 대조군
투카티닙 : 50 mg/kg/용량 , PO, BID x 28
트라스투주맙 : 20 mg/kg/용량 , IP, Q3D x 9
투카티닙 + 트라스투주맙

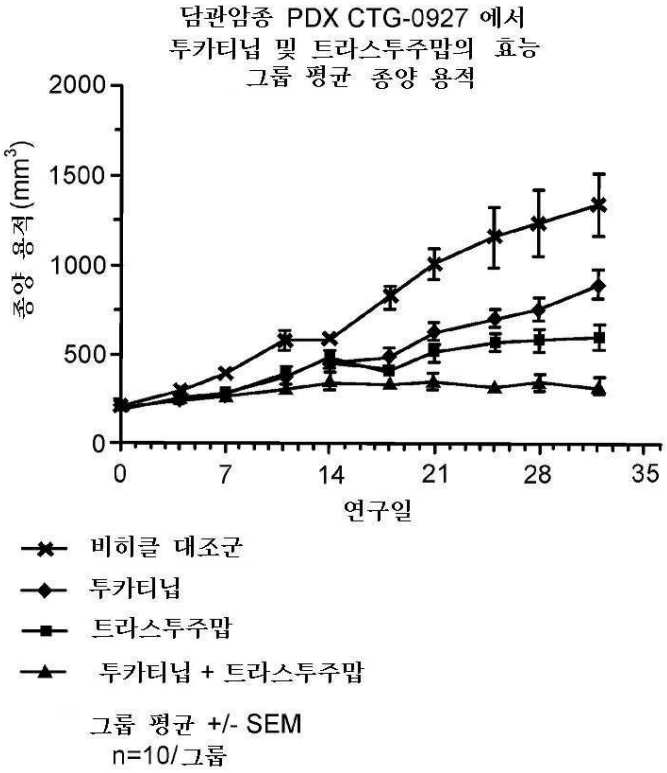
B

도면5c

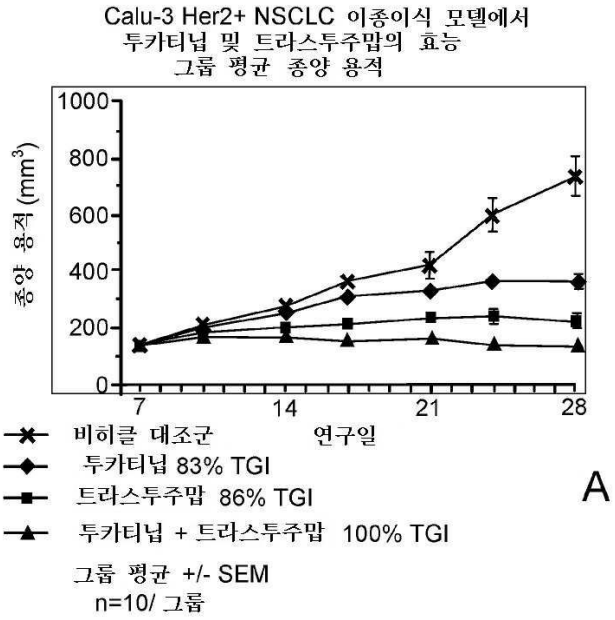

위암 PDX GXA 3054 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 항-종양 효과
그룹 평균 (n=10) 종양 용적 ± SD
종양 용적 (mm3)
500
400
300
200
100
0
0
7
14
21
28
연구일
비히클 대조군
투카티닙: 50 mg/kg/용량 , PO. BID x 28
트라스투주맙: 20 mg/kg/용량 . IP, Q3D x 9
투카티닙 + 트라스투주맙

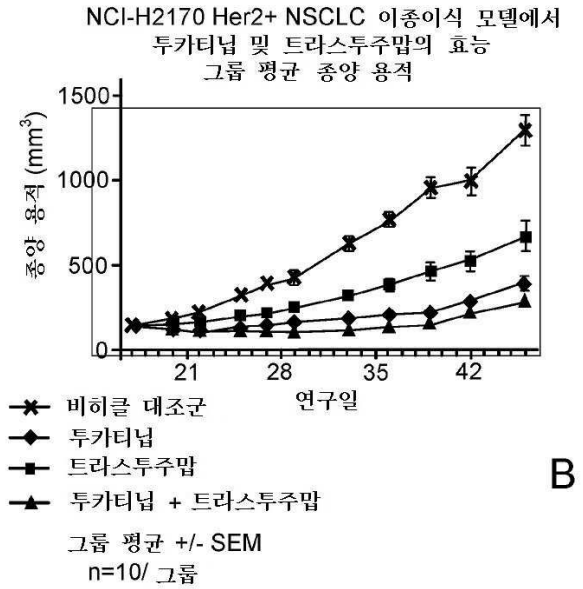
C

도면6


담관암종 PDX CTG-0927 에서
투카티닙 및 트라스투주맙의 효능
그룹 평균 종양 용적
종양 용적 (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
연구일
비히클 대조군
투카티닙
트라스투주맙
투카티닙 + 트라스투주맙
그룹 평균 +/- SEM
n=10/그룹

도면7





서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Seagen Inc.

<120> METHODS OF TREATING HER2 POSITIVE CANCER WITH TUCATINIB IN COMBINATION WITH TRASTUZUMAB AND AN OXALIPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY

<130> WO/2021/243123

<140> PCT/US2021/034715

<141> 2021-05-28

<150> US 63/032,223

<151> 2020-05-29

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetically generated peptides

<400> 1

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly

<210> 2
<211> 214
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetically generated peptides
<400> 2
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetically generated peptides

<400> 3

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

100 105

<210> 4

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetically generated peptides

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120