



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

(11) 공개번호 10-2022-0115566  
(43) 공개일자 2022년08월17일

- |  |   |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/68</i> (2017.01) <i>A61P 1/12</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07K 16/32</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 31/517</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 39/39558</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7020230<br/>                 (22) 출원일자(국제) 2020년11월13일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2022년06월15일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/060431<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2021/097220<br/>                 국제공개일자 2021년05월20일<br/>                 (30) 우선권주장<br/>                 62/935,989 2019년11월15일 미국(US)<br/>                 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 시아젠 인크.<br/>                 미국, 워싱턴 98021, 보텔, 에스.이. 30쓰 드라이브 21823</p> <p>(72) 발명자<br/>                 월커 루크<br/>                 미국, 워싱턴 98021, 보텔, 에스이 30쓰 드라이브 21823<br/>                 라모스 조지<br/>                 미국, 워싱턴 98021, 보텔, 에스이 30쓰 드라이브 21823<br/>                 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>                 강명구</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 **항-HER2 항체-약물 접합체와 조합된 투카티닙으로 HER2 양성 유방암을 치료하는 방법**

**(57) 요약**

본 개시내용은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합 투여에 의해 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합의 투여에 의해 HER2 양성 유방암을 갖는 대상체에서 뇌 전이를 치료하거나 개선하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 47/6803* (2017.08)  
*A61K 47/6855* (2017.08)  
*A61P 1/12* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C07K 16/32* (2013.01)  
*A61K 2039/505* (2013.01)  
*A61K 2039/545* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(72) 발명자

**파커 아울마**

미국, 워싱턴 98021, 보텔, 에스이 30쓰 드라이브  
21823

**쿠루키안 아니타**

미국, 워싱턴 98021, 보텔, 에스이 30쓰 드라이브  
21823

(30) 우선권주장

62/945,321 2019년12월09일 미국(US)  
63/071,800 2020년08월28일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 개선하는 방법으로서,

(a) 대상체를 HER2 양성 유방암이 있는 것으로 확인하는 단계; 및

(b) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 3

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 병용 요법 투여 후 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 7.5개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 8개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 5

제 3항 또는 제 4항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 9개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 6

제 3항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 10개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 뇌 전이를 갖는, 방법.

#### 청구항 8

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 병용 요법 투여 후, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 18개월의 전체 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 19개월의 전체 생존을 나타내는, 방법.

#### 청구항 10

제 8항 또는 제 9항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 22개월의 전체 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 11**

제 8항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 26개월의 전체 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 12**

제 8항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 30개월의 전체 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 13**

제 8항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 뇌 전이를 갖는, 방법.

**청구항 14**

HER2 양성 유방암을 갖는 대상체에서 뇌 전이를 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 15**

제 14항에 있어서, 상기 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입에 대한 시간이 증가된, 방법.

**청구항 16**

제 14항 또는 제 15항에 있어서, 상기 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입의 필요성이 방지된, 방법.

**청구항 17**

제 15항 또는 제 16항에 있어서, 상기 추가 개입이 방사선, 수술, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 18**

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 퇴행이 촉진된, 방법.

**청구항 19**

제 14항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 크기가 감소된, 방법.

**청구항 20**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 상기 대상체는 뇌 전이를 갖고, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 병용 요법 투여 후 상기 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 6개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 21**

제 20항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 7개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 22**

제 20항 또는 제 21항에 있어서, 상기 대상체가 병용 요법의 투여 후 적어도 9개월의 무진행 생존을 나타내는, 방법.

**청구항 23**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의

위험에서 40% 초과 감소를 나타내는, 방법.

**청구항 24**

제 23항에 있어서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법이 투여된 상기 대상체가 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 45% 초과 감소를 나타내는, 방법.

**청구항 25**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 사망의 위험에서 30% 초과 감소를 나타내는, 방법.

**청구항 26**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 상기 대상체는 뇌 전이를 갖고, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 50% 초과 감소를 나타내는, 방법.

**청구항 27**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체는 9개월 동안의 병용 요법 투여 후 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 28**

제 27항에 있어서, 상기 대상체가 45% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 29**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체가 12개월 동안의 병용 요법 투여 후 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 30**

제 29항에 있어서, 상기 대상체가 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 31**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체가 15개월 동안의 병용 요법 투여 후 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 32**

제 31항에 있어서, 상기 대상체가 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 33**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체가 24개월 동안의 병용 요법 투여 후 35% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 34**

제 33항에 있어서, 상기 대상체가 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 35**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체가 30개월 동안의 병용 요법 투여 후 30% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 36**

제 35항에 있어서, 상기 대상체가 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 37**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 상기 대상체는 뇌 전이를 갖고, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체는 9개월 동안의 병용 요법 투여 후 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 38**

제 37항에 있어서, 상기 대상체가 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 39**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 여기서 상기 대상체는 뇌 전이를 갖고, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 대상체는 12개월 동안의 병용 요법 투여 후 15% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 40**

제 39항에 있어서, 상기 대상체가 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는, 방법.

**청구항 41**

HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량 및 지사제의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 42**

제 41항에 있어서, 상기 병용 요법 및 상기 지사제가 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 43**

제 42항에 있어서, 상기 지사제가 상기 병용 요법의 투여 전에 투여되는, 방법.

**청구항 44**

제 41항 내지 제 43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 설사 증상을 나타내는, 방법.

**청구항 45**

제 41항 내지 제 43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 설사 증상을 나타내지 않는, 방법.

**청구항 46**

HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되는 대상체에서 설사의 중증도 또는 발생을 감소시키거나 설사를 예방하는 방법으로서, 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 47**

제 46항에 있어서, 상기 병용 요법 및 상기 지사제가 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 48**

제 46항에 있어서, 상기 지사제가 상기 병용 요법의 투여 전에 투여되는, 방법.

**청구항 49**

대상체가 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되고 있는 대상체에서 설사가 발생할 가능성을 감소시키는 방법으로서, 유효량의 지사제를 예방적으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 50**

제 49항에 있어서, 상기 병용 요법 및 상기 지사제가 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 51**

제 49항에 있어서, 상기 지사제가 상기 병용 요법의 투여 전에 투여되는, 방법.

**청구항 52**

제 1항 내지 제 51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 150mg 내지 약 650mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 53**

제 52항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 300mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 54**

제 52항 또는 제 53항에 있어서, 상기 투카티닙이 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는, 방법.

**청구항 55**

제 1항 내지 제 54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 1일 2회 투여되는, 방법.

**청구항 56**

제 55항에 있어서, 상기 투카티닙이 1일 2회 약 300mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 57**

제 1항 내지 제 56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 상기 대상체에게 경구로 투여되는, 방법.

**청구항 58**

제 1항 내지 제 57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 150mg 내지 약 400mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 59**

제 58항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 200mg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 60**

제 58항 또는 제 59항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 상기 대상체에게 피하내로 투여되는, 방법.

**청구항 61**

제 1항 내지 제 60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 1mg/kg 내지 약 5mg/kg의

용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 62**

제 61항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 3.6mg/kg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 63**

제 61항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 4mg/kg의 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 64**

제 61항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 4mg/kg의 초기 용량에 이어 약 3.6mg/kg의 후속 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 65**

제 61항 내지 제 64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 정맥내로 투여되는, 방법.

**청구항 66**

제 1항 내지 제 65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여되는, 방법.

**청구항 67**

제 66항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 3주마다 1회 투여되는, 방법.

**청구항 68**

제 1항 내지 제 67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙 및 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 21일 치료 주기로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 69**

제 68항에 있어서, 상기 투카티닙이 21일 치료 주기의 각 날에 1일 2회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 70**

제 68항 내지 제 69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 21일 치료 주기당 1회 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 71**

제 70항에 있어서, 첫 번째 21일 치료 주기 동안 상기 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량이 4mg/kg이고 후속 21일 치료 주기 동안 상기 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량이 3.6mg/kg인, 방법.

**청구항 72**

제 1항 내지 제 71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HER2 양성 유방암이 절제불가능한 또는 전이성인, 방법.

**청구항 73**

제 1항 내지 제 72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 적어도 하나의 항암 요법으로 치료받은, 방법.

**청구항 74**

제 73항에 있어서, 상기 적어도 하나의 항암 요법이 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체인, 방법.

**청구항 75**

제 73항에 있어서, 상기 적어도 하나의 이전 항암 요법이 트라스투주맙, 트라스투주맙 및 탁산, 페르투주맙, 아

도-트라스투주맙, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 76**

제 73항 내지 제 75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전의 항암 요법에 불응성인, 방법.

**청구항 77**

제 71항 내지 제 76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전의 항암 요법 동안 뇌 전이를 발달시킨, 방법.

**청구항 78**

제 1항 내지 제 77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 지난 12개월 이내에 유방암에 대한 다른 치료제로 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 79**

제 1항 내지 제 78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 2개 이상의 항-HER2-기반 요법으로 치료받은, 방법.

**청구항 80**

제 1항 내지 제 79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 이전에 유방암에 대한 또 다른 치료제로 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 81**

제 1항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 라파티닙, 네라티닙, 아파티닙 또는 카페시타빈으로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 82**

제 1항 내지 제 81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 항-HER2 및/또는 항-EGFR 티로신 키나제 억제제로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 83**

제 82항에 있어서, 상기 항-HER2/EGFR 티로신 키나제 억제제가 투카티닙, 라파티닙, 네라티닙 또는 아파티닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 84**

제 1항 내지 제 83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 항-HER2 항체-약물 접합체로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 85**

제 84항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 아도-트라스투주맙 또는 트라스투주맙 데톡스테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 86**

제 1항 내지 제 85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 안트라사이클린으로 이전에 치료받은 적이 없는, 방법.

**청구항 87**

제 86항에 있어서, 상기 안트라사이클린이 독소루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 이다루비신, 리포솜 독소루비신, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 88**

초기 투여량 수준에서 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법으로 치료를 시작한 후 유해 사례를 나타낸 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하는 방법으로서, 감소된 용량 수준에서 병용 요법의 적어도 하나의 성분을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 89**

제 88항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 150mg 내지 약 650mg의 초기 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 90**

제 88항 또는 제 89항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 300mg의 초기 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 91**

제 88항 내지 제 90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 125mg 내지 약 275mg의 감소된 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 92**

제 88항 내지 제 91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 250mg의 감소된 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 93**

제 88항 내지 제 91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 200mg의 감소된 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 94**

제 88항 내지 제 91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙이 약 150mg의 감소된 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 95**

제 88항 내지 제 94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 약 3mg/kg 내지 약 7mg/kg의 초기 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 96**

제 88항 내지 제 95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 트라스투주맙 데록스테칸인, 방법.

**청구항 97**

제 88항 내지 제 95항 중 어느 한 항에 있어서, 항-HER2 항체-약물 접합체가 아도-트라스투주맙 엠탄신인, 방법.

**청구항 98**

제 96항에 있어서, 상기 트라스투주맙 데록스테칸이 약 5.4mg/kg의 초기 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 99**

제 96항 또는 제98항에 있어서, 상기 트라스투주맙 데록스테칸이 약 4.4mg/kg의 감소된 용량으로 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 100**

제 96항 또는 제98항에 있어서, 상기 트라스투주맙 데록스테칸이 약 3.2mg/kg의 감소된 용량으로 상기 대상체에 투여되는, 방법.

**청구항 101**

제 97항에 있어서, 상기 아도-트라스투주맙 엠탄신이 약 3.6mg/kg의 초기 용량으로 상기 대상체에 투여되는, 방법.

**청구항 102**

제 97항 또는 제 101항에 있어서, 상기 아도-트라스투주맙 엠탄신이 약 3mg/kg의 감소된 용량으로 상기 대상체에 투여되는, 방법.

**청구항 103**

제 97항 또는 제 101항에 있어서, 상기 아도-트라스투주맙 엠탄신이 약 2.4mg/kg의 감소된 용량으로 상기 대상체에 투여되는, 방법.

**청구항 104**

제 1항 내지 제 95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 아도-트라스투주맙 엠탄신인, 방법.

**청구항 105**

제 1항 내지 제 95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-HER2 항체-약물 접합체가 트라스투주맙 데록스테칸인, 방법.

**청구항 106**

제 1항 내지 제 105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여가 고형 종양에서 HER2의 전체 양을 증가시키는, 방법.

**청구항 107**

제 106항에 있어서, 상기 고형 종양에서 HER2의 전체 양이 웨스턴 블롯 분석에 의해 결정되는, 방법.

**청구항 108**

제 1항 내지 제 107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여가 고형 종양에서 막-결합 HER2의 양을 증가시키는, 방법.

**청구항 109**

제 108항에 있어서, 고형 종양에서 막-결합 HER2의 양이 정량적 형광 활성화 세포 분류(qFACS)에 의해 결정되는, 방법.

**청구항 110**

제 1항 내지 제 109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여가 세포 표면에서 HER2의 체류 시간을 증가시키는, 방법.

**청구항 111**

제 1항 내지 제 110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여가 막-결합 HER2의 내재화를 증가시키는, 방법.

**청구항 112**

제 1항 내지 제 111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여가 HER2의 리소좀 분해를 증가시키는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 11월 15일에 출원된 미국 가출원 번호 62/935,989, 2019년 12월 9일에 출원된 62/945,321 및 2020년 8월 28일에 출원된 63/071,800의 이익을 주장한다. 선행 출원의 개시 내용이 전체로 참고로 여기에 포함된다.

**배경 기술**

[0003] **배경**

[0004] 유방암은 전 세계적으로 여성에서 가장 흔한 형태의 암이며, 미국에서 암-관련 사망의 두 번째 주요 원인이다. 유방암의 약 20%는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 과발현한다. HER2는 세포 성장, 분화 및 생존을 매개하는 막형단 티로신 키나제 수용체이다. HER2를 과발현하는 종양은 더 공격적이며 HER2 음성 암에 비해 더 낮은 전체 생존(OS)과 역사적으로 관련이 있다. HER2의 과발현을 특징으로 하는 암(HER2 양성 암이라고 함)은 종종 불량한 예후와 상관관계가 있고/있거나 많은 표준 요법에 내성이 있다.

[0005] 항체-기반 요법 또는 소분자 티로신 키나제 억제제(TKI)를 사용하는 HER2-표적 요법의 도입은 보조적 및 전이성 환경 모두에서 무질환 생존(DFS), 무진행 생존(PFS) 및 OS의 개선을 가져왔다. 인간화 항-HER2 항체인 트라스투주맙은 일반적으로 탁산과 조합하여 보조적 및 1차 전이 환경에서 치료의 중추로 남아 있다. 세포독성 화학요법과 조합된 항-HER2 요법은 2가지 상이한 작용 메커니즘을 갖는 제제와의 동시 치료를 가능하게 하여 어느 하나의 제제 단독보다 더 큰 효능을 유도한다.

[0006] 초기 단계의 HER2+ 유방암에 대한 결과의 개선에도 불구하고, 보조적 환경에서 항-HER2 요법으로 치료된 모든 환자의 최대 4분의 1이 재발한다. 전이성 HER2+ 유방암에 대한 페르투주맙, 트라스투주맙 데록스테칸(DS-8201a) 및 T-DM1(아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 엠탄신)과 같은 HER2 표적 요법의 개발은 이들 환자의 중앙 생존에서 의미있는 연장을 가져왔고; 그러나 본질적으로 전이 환경의 모든 환자는 궁극적으로 진행된다. 치료 실패는 HER2 차단에 대한 일차성 또는 후천성 내성으로 인해 발생할 수 있다. 2개의 다른 HER2-표적 항체의 조합을 통해 또는 트라스투주맙 및 TKI와 같은 항체-기반 요법의 사용을 통한 HER2의 이중 표적화가 전이성 질환에서 효능을 추가로 개선할 수 있다는 증거가 있다. 특히, 소분자 TKI와 항체-기반 요법의 조합은 수용체 억제제의 대체 메커니즘의 활용을 통해 항체-매개 억제에 대한 내성을 극복하는 데 도움이 될 수 있기 때문에 효과적일 수 있다. 이중 표피 성장 인자 수용체(EGFR)/HER2 경구 TKI인 라파티닙은 이전에 트라스투주맙-기반 요법을 진행한 환자에게 투여한 경우에도 라파티닙 단독에 비해 트라스투주맙과 조합하여 활성이 증가한 것으로 나타났다. 그러나 라파티닙의 사용은 약물의 항-EGFR/인간 표피 성장 인자 수용체 1(HER1) 활성으로 인해 제한되어 발전, 설사 및 피로와 같은 독성을 초래한다.

[0007] HER2+ 전이성 질환 환자에 대한 현재의 치료 표준은 전이성 질환에 대한 1차-라인 치료제로서 페르투주맙+(plus) 트라스투주맙 및 탁산을 사용한 치료에 이어 2차 라인으로 T-DM1을 사용한 치료로 구성된다. 페르투주맙 및 T-DM1 둘 모두를 사용한 치료 후 진행되는 환자에 대한 치료 옵션은 상대적으로 제한적이다. 환자는 일반적으로 카페시타빈과 같은 세포독성 화학요법과 조합하여 항-HER2 요법(트라스투주맙 또는 라파티닙 형태)의 지속으로 치료된다. 트라스투주맙 및 라파티닙과의 조합된 HER2 요법도 고려할 수 있다.

[0008] 뇌 전이의 치료 및 예방은 트라스투주맙 이후 시대에 충족되지 않은 의학적 요구를 나타낸다. 최근 데이터에 따르면 트라스투주맙-기반 보조 요법을 받은 환자에서 뇌에서 발생하는 첫 번째 재발의 발생률이 증가하고 있으며 전이성 질환이 있는 HER2+ 환자의 약 30-50%에서 뇌 전이가 발생할 것이다. HER2+ 유방암 환자의 뇌 전이 유병률 증가는 몇 가지 요인 때문일 수 있다. 첫째, HER2+ 유방암은 뇌에 친화성을 나타내는 것으로 보인다. 둘째, 비-CNS 질환을 더 잘 통제하면 환자가 더 오래 살 수 있어 뇌 전이가 더 중요한 임상 문제가 될 수 있다. 마지막으로, 트라스투주맙과 같은 큰 분자가 혈액-뇌 장벽을 통과하지 못하기 때문에 뇌는 HER2+ 질환의 성역을 나타낼 수 있다. 뇌 전이에 대한 치료 옵션은 제한적이다. 뇌 전이에 대해 승인된 특정 전신 치료 요법은 없으며, 현재 치료는 전체 뇌 방사선 요법(WBRT), 정위 방사선(SRS) 또는 수술과 같은 국소 요법의 사용에 크게 의존한다. 환자는 또한 화학요법을 단독으로 받거나 카페시타빈 및 라파티닙 또는 트라스투주맙 중 하나를 받을 수 있지만 뇌 반응률은 일반적으로 완만하다. 질병의 뇌 및 비-CNS 부위 모두에서 임상적 이점이 있는 HER2-표적 전

신 요법의 개발은 전반적인 PFS 및 OS를 개선할 뿐만 아니라 방사선 요법 및 관련 신경인지 장애를 포함하는 독성을 피하거나 지연함으로써 개선된 임상 결과로 이어질 수 있다.

[0009] 따라서, HER2-양성 유방암 환자(예를 들어, 뇌 전이 환자를 포함하여 절제불가능하고, 국소 진행성 또는 전이성 HER2-양성 유방암 환자)의 치료에 효과적인 새로운 요법이 필요하다.

[0010] 특허 출원, 특허 간행물 및 과학 문헌을 포함하여 여기에 인용된 모든 참고 문헌은 마치 각각의 개별 참고 문헌이 참고로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.

**발명의 내용**

[0011] **개요**

[0012] HER2 양성 유방암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0013] 또한, 암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하거나 개선하는 방법으로서, (a) 대상체를 HER2 양성 유방암을 갖는 것으로 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0014] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법의 투여 후 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7.5개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 여기서 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 8개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 10개월의 무진행 생존을 나타낸다.

[0015] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7.5개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 여기서 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 8개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 10개월의 무진행 생존을 나타낸다.

[0016] 또한, HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공되며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 18개월의 전체 생존을 나타낸다. 예를 들어, 여기서 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 19개월, 적어도 22개월, 적어도 26개월, 또는 적어도 30개월의 전체 생존을 나타낸다.

[0017] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 18개월의 전체 생존을 나타낸다. 예를 들어, 여기서 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 19개월, 적어도 22개월, 적어도 26개월, 또는 적어도 30개월의 전체 생존을 나타낸다.

[0018] 본원에 제공된 일부 구현양태에서, 대상체는 뇌 전이를 갖는다.

[0019] 따라서, HER2 양성 유방암을 갖는 대상체에서 뇌 전이를 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입(예를 들어, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합)까지의 시간이 증가되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입(예를 들어, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합)에 대한 필요성이 예방되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 퇴행이 촉진되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 크기가 감소되었다.

[0020] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입(예를 들어, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합)까지의 시간이 증가되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입(예를 들어, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합)에 대한 필요성이 예방되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 퇴행이 촉진되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 크기가 감소되었다.

- [0021] 본 개시내용은 또한 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 뇌 전이가 있으며, 이 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7개월 또는 적어도 9개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다.
- [0022] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 병용 요법의 투여 후 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7개월 또는 적어도 9개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다.
- [0023] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 또한 제공되며, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 40% 초과 감소를 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망 위험에서 45% 초과 감소를 나타낼 수 있다.
- [0024] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 40% 초과 감소를 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 45% 초과 감소를 나타낼 수 있다.
- [0025] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 사망 위험에서 30% 초과 감소를 나타낸다.
- [0026] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 사망 위험에서 30% 초과 감소를 나타낸다.
- [0027] 또한, HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 뇌 전이가 있고, 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망 위험에서 50% 초과 감소를 나타낸다.
- [0028] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망 위험에서 50% 초과 감소를 나타낸다.
- [0029] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 추가로 본원에 제공되며, 여기서 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후 45% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0030] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후 45% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0031] 본 개시내용은 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 또한 제공하며, 여기서 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.

- [0032] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0033] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 15개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 15개월 동안 병용 요법을 투여한 후 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0034] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 15개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 15개월 동안 병용 요법을 투여한 후 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0035] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 24개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 35% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 24개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.
- [0036] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 24개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 35% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 24개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.
- [0037] HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 30개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 30% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 30개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.
- [0038] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 30개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 30% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 30개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.
- [0039] 추가로, HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 뇌 전이가 있고, 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후 대상체는 30%초과의 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0040] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후, 대상체는 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 9개월 동안 병용 요법을 투여한 후 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0041] 본 개시내용은 또한 HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 뇌 전이가 있고, 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후 대상체는 15% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 12개월 동안 병용 요법을 투여한 후 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.
- [0042] 일부 구현양태에서, 방법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게

게 부여하는 것을 포함하며, 여기서 12개월 동안 병용 요법을 부여한 후, 대상체는 15% 초과된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 여기서 대상체는 12개월 동안 병용 요법을 부여한 후 20% 초과된 무진행 생존율을 갖는다.

- [0043] HER2 양성 유방암의 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암의 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량 및 지사제의 유효량을 대상체에게 부여하는 것을 포함한다. 또한 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되는 대상체에서 설사의 중증도 또는 발생을 감소시키거나 설사를 예방하는 방법이 제공되며, 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 부여하는 것을 포함한다. 본 개시내용은 또한 대상체가 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되는 대상체에서 설사가 발생할 가능성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 지사제를 예방적으로 부여하는 것을 포함한다. 일부 그러한 방법에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 그러한 방법에서, 병용 요법 및 지사제를 동시에 부여할 수 있다. 일부 그러한 방법에서, 지사제는 병용 요법의 부여 전에 부여된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 설사 증상을 나타낸다. 다른 구현양태에서, 대상체는 설사 증상을 나타내지 않는다.
- [0044] 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 부여된다. 일부 구현양태에서, HER2 양성 유방암은 절제불가능하거나 전이성이다. 일부 구현양태에서, 대상체는 2회 이상의 항-HER2-기반 요법으로 이전에 치료받았다. 일부 구현양태에서, 대상체는 항-HER2 및/또는 항-EGFR 티로신 키나제 억제제로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 항-HER2/EGFR 티로신 키나제 억제제는 투카티닙, 라파티닙, 네라티닙 또는 아파티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 또는 트라스투주맙 데록스테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 안트라사이클린으로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 안트라사이클린은 독소루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 이다루비신, 리포솜 독소루비신, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0045] 또한, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법을 초기 투여량 수준으로 치료를 시작한 후 유효사례를 나타낸 대상체에서 감소된 투여량 수준에서 병용 요법의 적어도 하나의 성분을 대상체에게 부여하는 것을 포함하여, HER2 양성 유방암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0046] 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 150mg 내지 약 650mg의 초기 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 300mg의 초기 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 125mg 내지 약 275mg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 250mg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 200mg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 150mg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3mg/kg 내지 약 7mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 부여된다.
- [0047] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.
- [0048] 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 5.4mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 4.4mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3.2mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다.
- [0049] 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3.6mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3 mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 2.4mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다.
- [0050] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 2.4mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 부여된다.
- [0051] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.
- [0052] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.
- [0053] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3mg/kg 내지 약 7mg/kg의 용량으로 대상체에게 부여된다.

- [0054] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 5.4mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0055] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 21일 치료 주기당 1회 대상체에게 투여된다.
- [0056] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3mg/kg 내지 약 7mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0057] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3.6mg/kg의 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0058] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 21일 치료 주기당 1회 대상체에게 투여된다.
- [0059] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고형 종양에서 HER2의 전체 양을 증가시킨다.
- [0060] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 고형 종양에서 HER2의 전체 양은 웨스턴 블롯 분석에 의해 결정된다.
- [0061] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고형 종양에서 막-결합된 HER2의 양을 증가시킨다.
- [0062] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 고형 종양에서 막-결합 HER2의 양은 정량적 형광 활성화 세포 분류(qFACS, quantitative fluorescence activated cell sorting)에 의해 결정된다.
- [0063] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 세포 표면에서 HER2의 체류 시간을 증가시킨다.
- [0064] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 막-결합 HER2의 내재화를 증가시킨다.
- [0065] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 HER2의 리소좀 분해를 증가시킨다.

**도면의 간단한 설명**

- [0066] 도 1은 96-시간 세포독성 검정의 이소볼로그래프 분석을 보여준다.
- 도 2a는 BT-474 세포주-유래 이중이식 모델에서 다양한 치료 및 이들의 조합의 결과를 보여준다.
- 도 2b는 2개의 HER2+ 환자-유래(PDX) 유방암 모델에서 다양한 치료 및 이들의 조합의 결과를 보여준다.
- 도 3은 투카티닙, T-DM1, 및 투카티닙과 T-DM1의 조합으로 치료한 후 다양한 암 모델에서 부분 반응(PR) 및 완전 반응(CR)의 요약을 보여준다.
- 도 4는 실시예 3에 기재된 임상 시험에 대한 연구 도식을 예시한다.
- 도 5는 실시예 3에 기술된 바와 같은 약동학(PK) 하위연구를 예시한다.
- 도 6은 트라스투주맙의 중쇄(서열번호: 1) 및 경쇄(서열번호: 2) 및 트라스투주맙의 경쇄 가변 도메인(서열번호: 3) 및 중쇄 가변 도메인(서열번호: 4)의 아미노산 서열을 제공한다.
- 도 7은 투카티닙에 대해 제안된 작용 메카니즘의 개략도를 나타낸다.
- 도 8은 다양한 암 세포주에서 투카티닙으로 치료 시 총 HER2 단백질 수준 및 HER2 막-결합된 단백질 수준의 변화를 보여준다.
- 도 9a 및 9b는 트라스투주맙-AF488 및 트라스투주맙-QF를 사용한 내재화 검정의 개략도를 보여준다.
- 도 10a 및 10b는 항체 치료제에 결합할 때 세포 표면에서 HER2의 역학을 보여준다.
- 도 11a, 11b 및 11c는 세포내 약물 측정 연구의 개략도로, 각각 T-DM1 또는 T-DM1 및 투카티닙의 조합 투여 후

시점에 따라 측정된 1차 T-DM1 이화산물, Lys-MCC-DM1 의 구조 및 라이신-MCC-DM1의 농도를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0067] **I. 정의**
- [0068] 본 개시내용이 보다 쉽게 이해될 수 있도록 먼저 특정 용어를 정의한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, 여기에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고 다음 용어 각각은 아래에 설명된 의미를 갖는다. 추가 정의는 출원 전체에 설명되어 있다.
- [0069] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 관련된 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌은 본 개시에 사용된 많은 용어의 일반 사전을 숙련자에게 제공한다(The 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; and the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press). 본 개시의 목적을 위해, 다음 용어들이 정의된다.
- [0070] 단위, 접두사 및 기호는 국제 단위 시스템(SI) 허용 형식으로 표시된다. 숫자 범위에는 범위를 정의하는 숫자는 포함된다. 본원에 제공된 표제는 전체로서 명세서를 참조하여 포함될 수 있는 본 개시내용의 다양한 측면의 제한이 아니다. 따라서, 바로 아래에서 정의되는 용어들은 그 전체가 명세서를 참조하여 보다 완전히 정의된다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "일(a)" "하나(an)", 또는 "그(the)"는 하나의 구성원을 갖는 측면을 포함할 뿐만 아니라, 하나 이상의 구성원을 갖는 측면을 포함한다. 예를 들어, 단수형 "일", "하나", 및 "그"는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "세포"에 대한 언급은 복수의 이러한 세포를 포함하고 "작용제"에 대한 언급은 당업자에게 공지된 하나 이상의 작용제에 대한 언급 등을 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "또는"은 일반적으로 비-배타적으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "A 또는 B를 포함하는 조성물"에 대한 청구는 일반적으로 A와 B를 모두 포함하는 조성물을 갖는 측면을 제시한다. 그러나 "또는"은 모순 없이 결합될 수 없는 제시된 측면을 배제하는 것으로 해석되어야 한다(예를 들어, 9 내지 10 또는 7 내지 8인 조성물 pH).
- [0073] "A 또는 B" 군은 일반적으로 "A 및 B로 이루어진 군에서 선택되는" 군과 동일하다.
- [0074] 본원에서 사용되는 "및/또는"이라는 용어는 다른 것이 있거나 없는 두 개의 명시된 특징 또는 구성요소 각각의 특정 개시로 간주되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A"(단독) 및 "B"(단독)을 포함하도록 의도된다. 유사하게, "A, B, 및/또는 C"와 같은 구에서 사용된 "및/또는"이라는 용어는 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)을 포함하도록 의도된다.
- [0075] 본원에 기재된 개시내용의 측면 및 구현양태는 측면 및 구현양태를 "포함하는", "구성하는", 및 "본질적으로 구성하는"을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 기술된 구현양태의 측면 및 변형은 측면 및 변형을 "구성하는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"을 포함하는 것으로 이해된다. 일부 구현양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 투여 단계로 본질적으로 구성된 방법은 환자가 이전 요법(기간 전에 환자에게 투여된)에 실패하거나 이러한 이전 요법에 대해 불응성이고/이거나, 암 전이되거나 재발했던 방법을 포함한다. 일부 구현양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 투여 단계로 본질적으로 구성된 방법은 환자가 본원에 개시된 바와 같은 이러한 투여 단계 이전에, 실질적으로 동시에, 또는 이후에 수술, 방사선 및/또는 기타 요법을 받고/받거나 환자에게 본원에 개시된 바와 같은 투여 단계 후에 다른 화학적 및/또는 생물학적 치료제가 투여받는 방법을 포함한다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 측정의 성질 또는 정밀도가 주어진 측정된 양에 대해 허용가능한 오차 정도를 의미할 것이다. 일반적으로, 예시적인 오차 정도는 주어진 값 또는 값 범위의 20%(%) 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 5% 이내이다. "약 X"에 대한 임의의 언급은 구체적으로 적어도 값 X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X 및 1.05X를 나타낸다. 따라서 "약 X"는, 예를 들어 "0.98X"의 청구 제한에 대한 서면 설명 지원을 교시하고 제공하기 위한 것이다. 특히 주어진 양과 관련하여 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 양 자체를 포함하고 설명한다.
- [0077] 대안적으로, 생물학적 시스템에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값의 10배 이내, 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내인 값을 의미할 수 있다. 본원에 제공된 수치는 달리 언급되지 않는 한 대략적인 것이

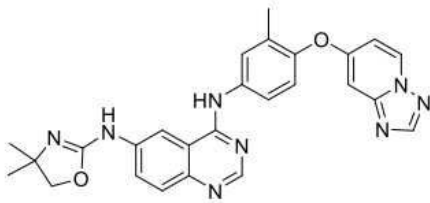
며, 이는 명시적으로 언급되지 않은 경우 "약" 또는 "대략"이라는 용어가 유추될 수 있음을 의미한다.

- [0078] "약"은 수치 범위의 시작 부분에 적용될 때 범위의 양 끝 부분에 적용된다. 따라서, "약 5 내지 20%"는 "약 5% 내지 약 20%"와 동일하다. 값 집합의 첫 번째 값에 "약"이 적용되면 해당 집합의 모든 값에 적용된다. 따라서 "약 7, 9 또는 11 mg/kg"은 "약 7, 약 9 또는 약 11mg/kg"과 동일하다.
- [0079] 본원에 사용된 용어 "포함하는"은 일반적으로 추가 성분을 배제하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어, "A를 포함하는 조성물"에 대한 청구는 A 및 B; A, B 및 C; A, B, C 및 D; A, B, C, D 및 E; 등을 포함하는 조성물을 포함할 것이다. 본원에 사용된 용어 "공동-투여"는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 순차적 또는 동시 투여를 포함한다. 예를 들어, 공동-투여된 화합물은 동일한 경로로 투여된다. 다른 경우에, 공동-투여된 화합물은 상이한 경로를 통해 투여된다. 예를 들어, 하나 또는 두 개의 화합물은 경구 투여될 수 있고, 다른 화합물(들)은, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하 또는 복강내 주사를 통해 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 동시에 또는 순차적으로 투여되는 화합물 또는 조성물은 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신) 및 투카티닙이 대상체 또는 세포에 효과적인 농도로 동시에 존재하도록 투여될 수 있다.
- [0080] "암"은 신체에서 비정상 세포의 제어되지 않은 성장을 특징으로 하는 다양한 질병의 광범위한 군을 의미한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다.
- [0081] 암과 관련하여, 용어 "병기"는 암의 정도의 분류를 지칭한다. 암의 병기를 결정할 때 고려되는 요인에는 종양 크기, 주변 조직의 종양 침범, 종양이 다른 부위로 전이되었는지 여부가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 한 단계를 다른 단계와 구별하기 위한 특정 기준 및 매개변수는 암 유형에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 암 병기는 예후를 결정하거나 가장 적절한 치료 옵션(들)을 식별하는 데 사용된다.
- [0082] 암 병기결정 시스템의 하나의 비제한적인 예는 "TNM" 시스템으로 지칭된다. TNM 시스템에서 "T"는 주요 종양의 크기와 범위를 나타내고 "N"은 암이 퍼진 주변 림프절의 수를 나타내며 "M"은 암이 전이되었는지 여부를 나타낸다. "TX"는 주요 종양을 측정할 수 없음을 나타내고, "T0"은 주요 종양을 찾을 수 없음을 나타내며, "T1", "T2", "T3" 및 "T4"는 주요 종양의 크기 또는 범위를 나타내며, 여기서 더 큰 숫자는 더 큰 종양 또는 주변 조직으로 성장한 종양에 해당한다. "NX"는 주변 림프절의 암을 측정할 수 없음을 나타내고, "N0"은 주변 림프절에 암이 없음을 나타내며, "N1", "N2", "N3", "N4"는 암이 퍼진 림프절의 개수 및 위치를 나타내고, 여기서 더 큰 수는 암을 포함하는 더 많은 수의 림프절에 해당한다. "MX"는 전이를 측정할 수 없음을 나타내고, "M0"은 전이가 없음을 나타내며, "M1"은 암이 신체의 다른 부분으로 전이되었음을 나타낸다.
- [0083] 암 병기 결정 시스템의 또 다른 비제한적 예로서, 암은 5개의 병기 중 하나를 갖는 것으로 분류되거나 등급이 매겨진다: "0기", "I기", "II기", "III기" 또는 "IV기." 0기는 비정상적인 세포가 존재하지만 주변 조직으로 퍼지지 않았음을 나타낸다. 이것은 일반적으로 상피내암(CIS, carcinoma *in situ*)이라고도 한다. CIS는 암이 아니지만 나중에 암으로 발전할 수 있다. I, II 및 III 기는 암이 있음을 나타낸다. 더 높은 숫자는 더 큰 종양 크기 또는 주변 조직으로 퍼진 종양에 해당한다. IV기는 암이 전이되었음을 나타낸다. 당업자는 다양한 암 병기 결정 시스템에 익숙할 것이며 이를 쉽게 적용하거나 해석할 수 있을 것이다.
- [0084] 용어 "HER2"(HER2/neu, ERBB2, CD340, 수용체 티로신-단백질 키나제 erbB-2, 원종양유전자 Neu 및 인간 표피 성장 인자 수용체 2로도 알려진)는 수용체 티로신 키나제의 인간 표피 성장 인자 수용체(HER/EGFR/ERBB) 계열를 지칭한다. HER2의 증폭 또는 과발현은 결장직장암, 위암, 폐암(예를 들어, 비소세포폐암(NSCLC)), 담도암(예를 들어, 담관암, 담낭암), 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암 및 유방암을 포함하는 특정 공격적 유형의 암의 발달 및 진행에 중요한 역할을 한다. HER2 뉴클레오타이드 서열의 비제한적인 예는 GenBank 참조 번호 NP\_001005862, NP\_001289936, NP\_001289937, NP\_001289938, 및 NP\_004448에 제시되어 있다. HER2 펩티드 서열의 비제한적인 예는 GenBank 참조 번호 NP\_001005862, NP\_001276865, NP\_001276866, NP\_001276867, 및 NP\_004439에 제시되어 있다.
- [0085] HER2가 세포 내 또는 세포 상에서 증폭되거나 과발현되는 경우, 세포는 "HER2 양성"으로 지칭된다. HER2 양성 세포에서 HER2 증폭 또는 과발현 수준은 일반적으로 0에서 3(즉, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ 또는 HER2 3+) 범위의 점수로 표시되며 점수가 높을수록 더 큰 정도로 발현된다.
- [0086] 본원에 사용된 바와 같이, 질환 또는 장애와 관련하여 용어 "HER2 양성-연관된"은 HER2의 증폭 또는 과발현과 관련된 질환 또는 장애를 지칭한다. HER2 양성-연관 질환 또는 장애의 비제한적 예는, 예를 들어 HER2 양성 유방암(예를 들어, "HER2 양성 유방암-관련")을 포함한다.

[0087] 용어 "전이"는 암 세포가 처음 형성된 장소(일차 부위)로부터 대상체의 하나 이상의 다른 부위(하나 이상의 이차 부위)로의 전이를 지칭하는 당업계에서 공지된 용어이다. 전이에서 암세포는 원래(원발성(primary)) 종양에서 떨어져 나와 혈액이나 림프계를 통해 이동하여 신체의 다른 장기나 조직에 새로운 종양(전이성 종양)을 형성한다. 새로운 전이성 종양에는 원발성 종양과 동일하거나 유사한 암세포가 포함된다. 2차 부위에서 종양 세포가 증식하여 이 먼 부위에서 2차 종양의 성장 또는 집락화를 시작할 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "전이성 암"(또한 "이차 암"으로도 알려짐)은 한 조직 유형에서 기원하지만 (원발성) 암의 기원 외부의 하나 이상의 조직으로 퍼지는 암 유형을 지칭한다. 전이 후, 원위부 종양은 전이전 종양 "유래"라고 말할 수 있다. 예를 들어, "유방암 유래 종양"은 전이된 유방암의 결과인 종양을 의미한다. 전이성 뇌암은 뇌에 발생한 암, 즉 뇌 이외의 조직에서 발생하여 뇌로 전이된 암을 말한다.

[0089] ONT-380 및 ARRY-380으로도 알려진 용어 "투카티닙"은 HER2 활성화를 억제하거나 차단하는 소분자 티로신 키나제 억제제를 지칭한다. 투카티닙의 구조는 다음과 같다:



[0090] 일부 경우에, 투카티닙은 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다.

[0091] 용어 "항-HER2 항체-약물 접합체"는 임의로 링커를 통해 치료제(즉, 약물)에 접합된 항-HER2 항체를 지칭한다.

[0092] 본원에 사용된 "항-HER2 항체"는 HER2 단백질에 결합하는 항체를 지칭한다. 암 치료에 사용되는 항-HER2 항체는 일반적으로 단일클론성이지만, 다중클론성 항체가 용어에서 제외되지 않는다. 항-HER2 항체는 다양한 메커니즘에 의해 HER2 활성화 또는 다운스트림 신호전달을 억제한다. 비제한적인 예로서, 항-HER2 항체는 리간드 결합, 수용체 활성화 또는 수용체 신호 전파를 방지하고, 감소된 HER2 발현 또는 세포 표면으로의 국소화를 초래하고, HER2 절단을 억제하거나, 항체-매개 세포독성을 유도할 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용하기에 적합한 항-HER2 항체의 비제한적 예는 트라스투주맙, 페르투주맙, 마르케톡시맙, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0093] T-DM1로도 공지된 용어 "아도-트라스투주맙 엠탄신"은 트라스투주맙, 티오에테르 링커, 및 유사분열 방지제 메이탄신(DM1으로도 알려진)의 유도체로 구성된 항체-약물 접합체를 지칭한다. 아도-트라스투주맙 엠탄신은 KADCYCLA<sup>®</sup>라는 상표명으로 미국에서 판매된다. 본원에 사용된 바와 같이, "아도-트라스투주맙 엠탄신"은 또한 트라스투주맙의 바이오시밀러, 예를 들어 칸진티(트라스투주맙-안스)를 포함한다.

[0094] DS-8201a로도 알려진 "트라스투주맙 데록스테칸"이라는 용어는 트라스투주맙, 링커 및 토포이소머라제 I 억제제 데록스테칸으로 구성된 항체-약물 접합체를 의미한다. 트라스투주맙 데록스테칸은 미국에서 상표명 ENHERTU<sup>®</sup>로 판매된다. 본원에 사용된 "트라스투주맙 데록스테칸"은 또한 트라스투주맙의 바이오시밀러, 예를 들어 칸진티(트라스투주맙-안스)를 포함한다.

[0095] 본원에 사용된 "바이오시밀러"는 참조 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖고 임의로 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화 및/또는 인산화)에서 참조 항체(예를 들어, 상이한 글리코폼)에 비해 검출가능한 차이가 있을 수 있는 항체 또는 항원-결합 단편을 의미한다. 참고로 트라스투주맙 중쇄의 아미노산 서열은 서열번호: 1로서, 트라스투주맙의 경쇄는 서열번호: 2로서, 경쇄 가변 도메인(서열번호 3), 및 중쇄 가변 도메인(서열번호 4)이 제공된다.(도 6 및 또한 그 전체가 본원에 포함된 미국 특허 번호 5,821,337 참조).

[0096] 일부 구현양태에서, 바이오시밀러는 참조 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 참조 항체와 비교하여 동일한 1차 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 실시예에서 바이오시밀러는 참조 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 동일한 경쇄 가변 도메인 서열을 포함하는 경쇄 및 참조 항체와 동일한 중쇄 가변 도메인을 포함하는 중쇄를 갖는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현양태에서, 바이오시밀러는 참조 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교하여 유사한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다. 다른 구현양태에서 바이오시밀러는 참조 항체(예를 들어, 트라스투주맙)와 비교

하여 상이한 글리코실화 패턴을 가질 수 있다.

[0097] 용어 "종양 성장 억제(TGI) 지수"는 제제(예를 들어, 투카티닙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙 데록스테칸과 같은 항-HER2 항체-약물 접합체, 또는 이들의 조합)가 치료되지 않은 대조군과 비교할 때 종양의 성장을 억제하는 정도를 나타내는 데 사용되는 값을 의미한다. TGI 지수는 다음 공식에 따라 특정 시점(예를 들어, 실험 또는 임상 시험의 특정 일수)에 대해 계산된다:

$$TGI = 1 - \left( \frac{\frac{\text{부피}_{\text{치료군}(Tx\ X\ \text{일차})} - \text{부피}_{\text{치료군}(Tx\ 0\ \text{일차})}}{\text{부피}_{\text{대조군}(Tx\ X\ \text{일차})} - \text{부피}_{\text{대조군}(Tx\ 0\ \text{일차})}} \right) \times 100\%$$

[0098] 여기서 "Tx 0일차"는 치료가 투여된 첫 번째 날(즉, 실험 요법 또는 대조 요법(예를 들어, 비히클 단독)이 투여된 첫 번째 날)을 나타내고 "Tx X일차"는 0일차 이후 X일 수를 나타낸다. 일반적으로 치료군과 대조군의 평균 부피가 사용된다. 비제한적 예로서, 연구 0일차가 "Tx 0일차"에 해당하고 TGI 지수가 연구 28일(즉, "Tx 28일차")에 계산되는 실험에서, 두 군의 평균 종양 부피가 연구 0일차는 250mm<sup>3</sup>이고 실험군과 대조군의 평균 종양 부피는 각각 125mm<sup>3</sup> 및 750mm<sup>3</sup>이면, 28일차의 TGI 지수는 125%이다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "상승적" 또는 "상승"은 성분 또는 제제의 조합(예를 들어, 투카티닙과 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸과 같은 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합)을 투여할 때 개별 성분의 부가적 특성 또는 효과를 기반으로 예상되는 효과보다 더 큰 효과(예를 들어, 종양 성장 억제, 생존 시간 연장)를 생성하는 관찰되는 결과를 의미한다. 일부 구현양태에서, 상승작용은 블리스(Bliss) 분석을 수행함으로써 결정된다(Fouquier et al. *Pharmacol. Res. Perspect.* (2015) 3(3):e00149; 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 본원에 포함된다). 블리스 독립 모델은 약물 효과가 확률적 과정의 결과라고 가정하고 약물이 완전히 독립적으로 작용한다고 가정한다(즉, 약물은 서로 간섭하지 않지만, (예를 들어 약물은 다른 작용 부위를 갖고), 각각은 공통 결과에 기여한다).

[0101] 약물 조합의 관찰된 효과는, 예를 들어 TGI 지수, 종양 크기(예를 들어, 부피, 질량), 둘 이상의 시점(예를 들어, 치료가 투여된 첫날 및 치료가 처음 투여된 후 특정 일수)사이의 종양 크기(예를 들어, 부피, 질량)의 절대 변화, 둘 이상의 시점(예를 들어, 치료가 투여된 첫 날과 치료가 처음 투여된 후 특정 일수 사이)사이의 종양 크기(예를 들어, 부피, 질량)의 변화 속도, 또는 대상체 또는 대상체 집단의 생존을 기반으로 할 수 있다. TGI 지수가 약물 조합의 관찰된 효과의 척도로 취해지면, TGI 지수는 하나 이상의 시점에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 2개 이상의 시점에서 결정될 때, 어떤 경우에는 다중 TGI 지수의 평균 또는 중앙값이 관찰된 효과의 척도로 사용될 수 있다. 또한, TGI 지수는 단일 대상체 또는 대상체 집단에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 집단에서 결정될 때, 집단(예를 들어, 하나 이상의 시점에서)에서 평균 또는 중앙값 TGI 지수를 관찰된 효과의 척도로 사용할 수 있다. 종양 크기 또는 종양 성장 속도가 관찰된 효과의 척도로 사용될 때, 종양 크기 또는 종양 성장 속도는 대상체 또는 대상체 집단에서 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 종양 크기 또는 종양 성장 속도의 평균 또는 중앙값은 2개 이상의 시점에서 대상체에 대해, 또는 1개 이상의 시점에서 대상체 집단 중에서 결정된다. 집단에서 생존 시간을 측정할 때 평균 또는 중앙값 생존 시간을 관찰된 효과의 척도로 사용할 수 있다.

[0102] TGI 지수가 관찰된 효과의 척도로 취해질 때, TGI 지수는 하나 이상의 시점에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 두 개 이상의 시점에서 결정될 때, 어떤 경우에는 평균 또는 중앙값이 관찰된 효과의 척도로 사용될 수 있다. 또한, TGI 지수는 단일 대상체 또는 각 치료 군의 대상체 집단에서 결정될 수 있다. TGI 지수가 대상체 집단에서 결정될 때, 각 집단(예를 들어, 하나 이상의 시점에서)의 평균 또는 중앙 TGI 지수는 관찰된 효과의 척도로 사용될 수 있다. 종양 크기 또는 종양 성장 속도가 관찰된 효과의 척도로 사용될 때, 종양 크기 또는 종양 성장 속도는 대상체 또는 각 치료 군의 대상체 집단에서 측정될 수 있다. 일부 경우에서, 평균 또는 중앙값 종양 크기 또는 종양 성장 속도는 2개 이상의 시점에서 대상체에 대해, 또는 1개 이상의 시점에서 대상체 집단 중에서 결정된다. 집단에서 생존 시간을 측정할 때, 평균 또는 중앙값 생존 시간을 관찰된 효과의 척도로 사용할 수 있다.

[0103] 일부 구현양태에서, 투카티닙과 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합은 약물의 조합에 대한 예측된 TGI 지수(예를 들어, 예측된 TGI 지수가 약물이 부가적

인 조합 효과를 생성했다는 가정을 기반으로 하는 경우) 보다 더 큰 관찰된 TGI 지수를 생성할 때 조합이 상승 작용적인 것으로 간주된다. 일부 경우에서, 관찰된 TGI 지수가 약물 조합에 대한 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 높을 때, 조합은 상승적인 것으로 간주된다.

[0104] 일부 구현양태에서, 종양 성장 속도(예를 들어, 종양의 크기, 예를 들어 부피, 질량의 변화 속도)는 약물의 조합이 상승적인지(예를 들어, 종양 성장 속도가 약물의 조합이 부가적 효과를 생성하는 경우 예상되는 것보다 느릴 때 약물의 조합은 상승적임) 결정하는데 사용된다. 다른 구현양태에서, 생존 시간은 약물의 조합이 상승적인지 여부를 결정하는데 사용된다(예를 들어, 대상체 또는 대상체의 집단의 생존 시간이 약물의 조합이 부가적 효과를 생성되는 경우 예상되는 것보다 더 긴 경우 약물 조합은 상승적이다).

[0105] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질병과 관련된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발을 역전, 경감, 개선, 억제, 감소, 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 모든 유형의 개입 또는 과정 또는 활성제의 투여를 의미한다. 일부 구현양태에서, 질환은 암이다. 본원에 사용된 용어 "치료" 및 "치료하는"은, 예를 들어 암의 치료를 지칭할 때 절대적인 용어가 되도록 의도되지 않는다. 예를 들어, 임상 환경에서 사용되는 "암의 치료" 및 "암을 치료하는"은 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻는 것을 포함하는 것으로 의도되며 암에 걸린 대상의 상태 개선을 포함할 수 있다. 유익하거나 원하는 임상 결과에는 다음 중 하나 이상이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다: 신생물 또는 암 세포의 증식 감소(또는 파괴), 신생물 세포의 전이 억제, 대상체의 전이 감소, 종양의 크기, 대상체에서 하나 이상의 종양(들)의 성장을 변화의 축소 또는 감소, 대상체에 대한 관해 기간의 증가(예를 들어, 치료를 받지 않았거나 다른 치료를 받은 유사한 암을 가진 대상체의 하나 이상의 메트릭(metric)(들)과 비교하거나 치료 전 동일한 대상체의 하나 이상의 메트릭(들)과 비교하여), 질환으로 인한 증상 감소, 질환으로 고통받는 사람들의 삶의 질 증가(예를 들어, FACT-G 또는 EORTC-QLQC30을 사용하여 평가), 질환 치료에 필요한 다른 약물의 용량 감소, 질환 진행 지연, 및/또는 질환이 있는 대상체의 생존 연장.

[0106] "예방적" 또는 "예방적으로"라는 용어는 부작용(예를 들어, 설사)의 발병에서와 같이 질환 또는 상태가 발병하거나 적어도 완전히 발병하지 않도록(예를 들어, 질환 또는 상태의 증상 또는 중증도를 감소시키기 위해) 보호 또는 예방할 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에 대한 활성제의 투여를 지칭한다.

[0107] "대상체"에는 인간 또는 인간이 아닌 동물이 포함된다. "비인간 동물"이라는 용어는 비인간 영장류, 양, 개 및 마우스, 래트 및 기니피그와 같은 설치류와 같은 척추동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0108] 약물 또는 치료제의 "유효량" 또는 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 투여량"은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 때 질환 증상의 중증도 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 기간 증가, 또는 질병으로 인한 손상 또는 장애 예방에 의해 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나 또는 질환 퇴행 촉진으로 하는 약물의 임의의 양이다. 예를 들어, 임상 시험 중 인간 대상체에서, 인간에서 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 또는 시험관 내 검정에서 제제의 활성을 검정함으로써 질병 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 의사에게 알려진 다양한 방법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0109] 종양의 치료를 위한 예로서, 항암제의 치료적 유효량은 세포 성장 또는 종양 성장을 비-치료된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 비-치료된 대상체)에 비해 치료된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 치료된 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% 억제한다. 일부 구현양태에서, 항암제의 치료적 유효량은 세포 성장 또는 종양 성장을 비-치료된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 비-치료된 대상체)에 비해 치료된 대상체(들)(예를 들어, 하나 이상의 치료된 대상체)에서 100% 억제한다.

[0110] 본 개시내용의 다른 구현양태에서, 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.

[0111] 본원에 사용된 "준치료 용량"은 과증식성 질환(예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여될 때 치료 화합물의 통상적인 또는 전형적인 용량보다 낮은 치료 화합물(예를 들어, 투카티닙)의 용량을 의미한다.

[0112] 본원에 사용된 "동시 투여"는 2개 이상의 요법(예를 들어, 병용 요법에서)이 약 15분 이하, 예를 들어 약 10분,

5 또는 1분 이하의 시간 간격으로 투여됨을 의미한다. 2가지 이상의 요법이 동시에 투여되는 경우, 2가지 이상의 요법은 동일한 조성물(예를 들어, 제 1 및 제 2 요법을 모두 포함하는 조성물) 또는 별도의 조성물(예를 들어, 제 1 요법은 하나의 조성물 및 제 2 요법은 다른 조성물에 포함되어 있다)에 함유될 수 있다.

- [0113] 본원에 사용된 용어 "순차 투여"는 2개 이상의 요법(예를 들어, 병용 요법에서)이 약 15분 초과, 예컨대 약 20분, 30분, 40분, 50분, 60분 또는 그 이상의 시간 간격으로 투여됨을 의미한다. 2가지 이상의 요법 중 임의의 것이 먼저 투여될 수 있다. 2개 이상의 요법은 동일하거나 다른 패키지 또는 키트에 포함될 수 있는 별도의 조성물에 포함된다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "병행 투여"는 2가지 이상의 요법(예를 들어, 병용 요법)의 투여가 서로 중복되는 것을 의미한다. 예를 들어, 2가지 이상의 요법이 동일한 날, 또는 하루 이내, 2일 이내, 3일 이내, 4일 이내, 5일 이내, 6일 이내, 7일 이내, 10일 이내, 14일 이내 또는 21일 이내의 시간 간격으로 투여될 수 있다.
- [0115] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 일부 구현양태에서, 치료적 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행 촉진"은 유효량의 약물을 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여하면 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 하나의 질환 증상의 중증도 감소, 무증상 기간의 빈도 및 기간의 증가, 또는 질환으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 초래하는 것을 의미한다. 또한, 치료에 관한 "유효한" 및 "유효성"이라는 용어는 약리학적 유효성 및 생리학적 안전성을 모두 포함한다. 약리학적 유효성은 환자의 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 나타낸다. 생리학적 안전성은 약물 투여로 인해 세포, 장기 및/또는 유기체 수준에서 독성 또는 기타 생리학적 역효과(부작용)의 수준을 의미한다.
- [0116] "지속된 반응"은 치료 중단 후 종양 성장을 감소시키는 지속 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계 초기의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 유지될 수 있다. 일부 구현양태에서, 지속 반응은 치료 기간과 적어도 동일하거나 치료 기간보다 적어도 1.5, 2.0, 2.5, 또는 3배 더 긴 기간을 갖는다.
- [0117] 본원에 사용된 "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소실을 지칭하고; "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 병변의 최장 직경의 합(SLD)을 기준으로 하여 SLD가 적어도 30% 감소한 것을 의미하고; "안정된 질병" 또는 "SD"는 치료가 시작된 이후 가장 작은 SLD를 참조로 하여 PR 자격을 갖기에 충분한 표적 병변의 수축도 아니고, PD 자격을 얻기에 충분한 증가도 없는 것을 지칭한다.
- [0118] 본원에 사용된 "무진행 생존" 또는 "PFS"는 치료되는 질병(예를 들어, 유방암)이 악화되지 않는 치료 중 및 치료 후의 시간의 길이를 의미한다. 무진행 생존 기간에는 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양뿐만 아니라 환자가 안정된 질병을 경험한 시간의 양이 포함될 수 있다.
- [0119] 본원에 사용된 "전체 반응률" 또는 "ORR"은 완전 반응(CR)율 및 부분 반응(PR)율의 합을 지칭한다.
- [0120] 본원에 사용된 "전체 생존" 또는 "OS"는 특정 기간 후에 생존할 가능성이 있는 군 내의 개체의 백분율을 지칭한다.
- [0121] 본원에 사용된 "체중-기준 용량"이라는 용어는 대상체에 투여되는 용량이 대상체의 체중을 기준으로 계산되는 것을 의미한다. 예를 들어 체중이 60kg인 대상체가 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸과 같은 제제 3.6mg/kg을 필요로 하는 경우, 상기 대상체에게 투여될 적절한 양(즉, 216mg)을 계산하여 사용할 수 있다.
- [0122] 본 개시내용의 방법과 관련하여 용어 "고정 용량"의 사용은 2종 이상의 상이한 제제(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체, 예컨대 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 특정 (고정) 비율로 대상체에게 투여함을 의미한다. 일부 구현양태에서, 고정 용량은 제제의 양(예를 들어, mg)을 기준으로 한다. 특정 구현양태에서, 고정 용량은 제제의 농도(예를 들어, mg/ml)를 기준으로 한다. 예를 들어, 대상체에게 투여된 투카티닙 대 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 1:1.5 비율은 약 150mg의 투카티닙 및 약 225mg의 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)가 대상체에게 투여됨을 의미할 수 있다.
- [0123] 본 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 대상체의 체중 또는 체표면적(BSA)에 관계없이 대상체에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량이 아니라 제제(예를 들어, 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸과 같은 항-HER2 항체-약물 접합체)의 절대량으로 제공된다. 예를 들어, 체중이 60kg인 대상체와 체중이 100kg인 대상체는 동일한 용량의 투카티닙(예를 들어, 300mg)을 투여받는다.

- [0124] "약제학적으로 허용되는"이라는 문구는 물질 또는 조성물이 제형을 포함하는 다른 성분 및/또는 이것으로 치료되는 포유동물과 화학적 및/또는 독성학적으로 양립가능해야 함을 나타낸다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 세포, 유기체 또는 대상체에 대한 활성제의 투여를 보조하는 물질을 지칭한다. "약제학적으로 허용되는 담체"는 본 개시내용의 조성물에 포함될 수 있고 대상체에 상당한 유해한 독성 효과를 야기하지 않는 담체 또는 부형제를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 비제한적 예는 물, NaCl, 일반 생리 식염수, 락테이트 링거, 일반 수크로스, 일반 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 운환제, 코팅제, 감미료, 향미제 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, 항균 보존제, 항산화제, 킬레이트제 및 완충제), 미생물의 작용을 방지하기 위한 물질(예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 항균제 및 항진균제) 또는 식용 향미 등을 제제에 제공하기 위한 물질일 수 있다. 일부 경우에, 담체는 표적 세포 또는 조직으로의 소분자 약물 또는 항체의 전달을 촉진하는 제제이다. 당업자는 다른 약제학적 담체가 본 개시내용에 유용하다는 것을 인식할 것이다.
- [0126] 본원에 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"이라는 어구는 본 개시내용의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트(즉, 4, '4'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염을 포함하나 이로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 기타 반대 이온과 같은 다른 분자의 포함을 포함할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 여러 개의 하전된 원자가 약제학적으로 허용되는 염의 일부인 경우에는 여러 개의 반대 이온이 있을 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "고체 분산체"는 적어도 2개의 성분을 포함하는 고체 상태의 시스템을 의미하며, 여기서 한 성분은 다른 성분 전체에 걸쳐 분산된다. 예를 들어, 본원에 기재된 고체 분산체는 분산 중합체와 같은 다른 성분 전체에 걸쳐 분산된 투카티닙의 한 성분을 포함할 수 있다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "비결정성"은 비-결정 상태인 고체 상태의 고체를 의미한다. 비결정성 고체는 일반적으로 결정과 같은 단거리 분자 배열을 갖지만 결정 고체에서 볼 수 있는 분자 패키징의 긴 범위 질서는 없다. 고체의 고체 형태는 편광 현미경, X-선 분말 회절("XRPD"), 시차 주사 열량계("DSC"), 또는 당업자에게 공지된 기타 표준 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "비결정성 고체 분산체"는 약물 물질 및 분산 중합체를 포함하는 고체를 의미한다. 본원에서 논의된 비결정성 고체 분산체는 비결정성 투카티닙 및 분산 중합체를 포함하고, 여기서 비결정성 고체 분산체는 실질적으로 비결정성 고체 상태 형태의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 실질적으로 비결정성 고체 상태 형태는 비결정성 고체 분산체 중 투카티닙 성분이 적어도 80%의 비결정성 투카티닙임을 의미한다. 특정 구현양태에서, 실질적으로 비결정성 고체 상태 형태는 비결정성 고체 분산체 중 투카티닙 성분이 적어도 85%의 비결정성 투카티닙임을 의미한다. 특정 구현양태에서, 실질적으로 비결정성 고체 상태 형태는 비결정성 고체 분산체 중 투카티닙 성분이 적어도 90% 투카티닙임을 의미한다. 특정 구현양태에서, 실질적으로 비결정성 고체 상태 형태는 비결정성 고체 분산체 중 투카티닙 성분이 적어도 95%의 비결정성 투카티닙임을 의미한다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "분산 중합체"는 투카티닙이 전체에 걸쳐 분산되어 고체 분산체가 형성될 수 있게 하는 중합체를 의미한다. 분산 중합체는 바람직하게는 중성 또는 염기성이다. 분산 중합체는 2종 이상의 중합체의 혼합물을 함유할 수 있다. 분산 중합체의 예는 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<sup>®</sup>), 폴리 에틸렌 폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(폴록사머라고도 한다), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐 및 폴리비닐 아세테이트로 구성된 그래프트 공중합체(예컨대 Soluplus

®), 셀룰로오스 중합체, 예컨대 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트("HPMCA"), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스("HPMC"), 히드록시프로필 셀룰로스("HPC"), 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 아세테이트, 및 히드록시에틸 에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트("HPMCAS"), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트("HPMCP"), 카르복시메틸에틸 셀룰로스("CMEC"), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트("CAP"), 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트("CAS"), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트("HPMCAP"), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트("CAT"), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트("HPMCAT"), 및 카르복시메틸셀룰로스 아세테이트 부티레이트("CMCAB") 등을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

[0131] 본원에 사용된 바와 같이, "분무 건조"라는 용어는 용매에서 용매의 증발을 위한 강한 구동력이 있는 분무 건조 장치에서 액체 혼합물을 작은 방울로 분해(분무)하고 혼합물로부터 용매를 신속하게 제거하는 것과 관련된 공정을 의미한다. 분무 건조라는 문구는 일반적으로 광범위하게 사용된다. 분무 건조 공정 및 분무 건조 장비는 일반적으로 문헌에 설명되어 있다(Perry, Robert H., and Don W. Green (eds.). *Perry's Chemical Engineers' Handbook*. New York: McGraw-Hill, 2007 (8<sup>th</sup> edition)).

[0132] 본원에 사용된 "다형체"는 동일한 분자식을 공유하는 별개의 고체를 지칭하지만, 각각의 다형체는 별개의 고체 상태 물리적 특성을 가질 수 있다. 단일 화합물은 각 형태가 서로 다르고 용해도 프로파일, 용점 온도, 유동성, 용해 속도 및/또는 다른 X선 회절 피크와 같은 고유한 고체 상태 물리적 특성을 갖는 다양한 다형체 형태를 생성할 수 있다. 이러한 실제적인 물리적 특성은 물질의 특정 다형성 형태를 정의하는 단위 셀에서 분자의 입체형태 및 배향에 의해 영향을 받는다. 화합물의 다형 형태는 X선 분말 회절("XRPD")과 같은 X선 회절 분광법과 적외선 분광법과 같은 다른 방법에 의해 실험실에서 구별할 수 있다. 또한, 동일한 약물 물질 또는 활성 약제학적 성분의 다형 형태는 그 자체로 투여되거나 약물 제품(약제학적 조성물)으로 제형화될 수 있으며, 예를 들어 용해도, 안정성, 유동성, 취급성, 원료 의약품의 압축성과 의약품의 안전성 및 효능에 영향을 미치는 것으로 제약 분야에 잘 알려져 있다(Hilfiker, Rolf(ed.), *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH 2006).

[0133] "투여하는" 또는 "투여"는 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 대상체에 치료제를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 예시적인 투여 경로는, 경구, 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 예를 들어 주사 또는 주입(예를 들어, 정맥내 주입)에 의한 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에 사용된 "비경구 투여"라는 문구는 일반적으로 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 제한없이 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강 내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관지내, 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 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0134] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 "기준선" 또는 "기준선 값"이라는 용어는 요법의 투여 전 또는 요법의 투여 시작 시에 증상의 측정 또는 특성화를 지칭할 수 있다. 기준 값은 본원에서 고려되는 질병(예를 들어, 유방암)의 증상의 감소 또는 개선을 결정하기 위해 참조 값과 비교될 수 있다. 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "참조" 또는 "참조 값"은 요법의 투여 후 증상의 측정 또는 특성화를 지칭할 수 있다. 참조 값은 투여 요법 또는 치료 주기 동안 또는 투여 요법 또는 치료 주기의 완료 시에 1회 이상 측정될 수 있다. "참조 값"은 절대 값; 상대 값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값의 범위; 평균값; 중앙값; 평균치; 또는 기준 값과 비교한 값일 수 있다.

[0135] 유사하게, "기준선 값"은 절대 값; 상대 값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값의 범위; 평균값; 중앙값; 평균치; 또는 참조 값과 비교한 값일 수 있다. 참조 값 및/또는 기준선 값은 한 개체, 다른 두 개체 또는 개체군(예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 개체의 군)에서 얻을 수 있다.

[0136] 본원에 사용된 "유해사례"(AE, adverse event)는 의학적 치료의 사용과 관련된 모든 바람직하지 않고 일반적으로 의도하지 않거나 바람직하지 않은 징후(비정상적 실험실 소견 포함), 증상 또는 질환이다. 의학적 치료는 하나 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 심각도를 가질 수 있다. "유해사례를 변경"할 수 있는 방법에 대한 언급은 다른 치료 요법의 사용과 관련된 하나 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

- [0137] 본원에 사용된 "심각한 유해사례" 또는 "SAE(serious adverse event)"는 다음 기준 중 하나를 충족하는 유해사례이다:
- [0138] ● 치명적이거나 생명을 위협하는 경우(심각한 유해사례의 정의에서 사용되는 "생명을 위협하는"은 사건 당시 환자가 사망할 위험이 있었던 사건을 의미하고; 더 심했다면 가설적으로 사망에 이르렀을 수도 있는 사례를 의미하는 것은 아니다)
- [0139] ● 지속적이거나 심각한 장애/무능력의 결과
- [0140] ● 선천적 기형/선천적 결함이 있는 경우
- [0141] ● 의학적으로 중요한 경우, 즉, 환자를 위험에 빠뜨리거나 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적이거나 외과적 개입이 필요할 수 있는 사건으로 정의된다. AEA가 "의학적으로 중요한"지 여부를 결정할 때는 의학적이, 과학적 판단을 내려야 한다.
- [0142] ● 다음을 제외하고 입원환자의 입원 또는 기존 입원의 연장이 필요하다: 1) 상태 악화와 관련이 없는 기저 질환의 일상적인 치료 또는 모니터링; 2) 연구 중인 적응증과 관련이 없고 사전 동의에 서명한 이후 악화되지 않은 기존 상태에 대한 선택적 또는 사전 계획된 치료; 및 3) 사회적 이유 및 환자의 전반적인 상태가 악화되지 않은 경우 임시 간호.
- [0143] 본원에 사용된 용어 "약 매주마다 한 번", "약 2주마다 한 번" 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 수를 의미한다. "약 매주마다 한 번"은 7일 ± 1일마다, 즉 6일 마다 내지 8일 마다를 포함할 수 있다. "약 2주마다 한 번"은 14일 ± 2일마다, 즉 12일 마다 내지 16일 마다를 포함할 수 있다. "약 3주마다 한 번"은 21일 ± 3일마다, 즉 18일 마다 내지 24일 마다를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약 4주에 한 번, 약 5주에 한 번, 약 6주에 한 번, 약 12주에 한 번에 대해 유사한 근사치가 적용된다. 일부 구현양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은 첫 번째 용량이 첫 번째 주에 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 여섯 번째 또는 열두 번째 주에 임의의 날에 투여될 수 있음을 의미한다. 다른 구현양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은 첫 번째 용량이 첫 번째 주의 특정 날(예를 들어, 월요일)에 투여되고 다음 용량이 각각 여섯 번째 또는 열두 번째 주의 같은 날(즉, 월요일)에 투여됨을 의미한다.
- [0144] 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비율 범위 또는 정수 범위는 달리 명시되지 않는 한, 인용된 범위 내의 임의의 정수 값 및 적절한 경우 이의 분수(예: 정수의 10분의 1 및 100분의 1)를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0145] 본 개시내용의 다양한 측면은 다음 서브섹션에서 더 상세히 설명된다.
- [0146] **II. 구현양태에 대한 설명**
- [0147] **A. 항-HER2 항체-약물 접합체와 조합된 투카티닙으로 유방암을 치료하는 방법**
- [0148] WHO(세계 보건 기구)의 2014년 세계 암 보고서(World Cancer Report)에 따르면 유방암은 전 세계적으로 두 번째로 흔한 암으로 연간 100만 명이 넘는 새로운 사례를 차지한다. 2000년에 약 400,000명의 여성이 유방암으로 사망했으며, 이는 전체 여성 사망의 1.6%에 해당한다. 유방암 사망 비율은 경제적으로 가난한 지역(0.5%)보다 부유한 국가(전체 여성 사망의 2%)에서 훨씬 더 높았다. 따라서 유방암은 서구의 생활 방식과 밀접한 관련이 있다. 개발 도상국이 유럽, 북미, 호주, 뉴질랜드 및 일본과 유사한 생활 방식을 달성하는 데 성공함에 따라 훨씬 더 높은 암 발병률, 특히 유방암에 직면하게 될 것이다. 최근 데이터는 이 예측을 뒷받침하며 2008년에서 2012년 사이에 유방암이 20% 증가했음을 보여준다(Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar; 114(3): 17).
- [0149] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물을 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또한 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로 본원은 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 암이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0150] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 항체는 트라스투주맙 또는 이의 바이오시밀러이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합

체는 트라스투주맙 데록스테칸, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.

- [0151] 일부 구현양태에서, 암은 HER2 양성 암이다. 일부 구현양태에서, 방법은 HER2 양성 암을 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하며, 이 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 방법은 HER2 양성 암을 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하고, 상기 방법은 (a) HER2 양성 암이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0152] 일부 구현양태에서, 방법은 HER2 양성 암을 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하며, 이 방법은 대상체에게 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸을 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 방법은 HER2 양성 암을 치료를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하고, 상기 방법은 (a) HER2 양성 암이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸을 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0153] 일부 구현양태에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하며, 이 방법은 대상체에게 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 암을 치료하는 것을 포함하고, 상기 방법은 (a) HER2 양성 암이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0154] 일부 구현양태에서, HER2 양성 암은 위 선암종, 위식도 접합부(GEC) 선암종, 식도 선암종, 결장직장 암종(CRC), 담관암종, 담낭 암종, 위암, 폐암, 담도암, 방광암, 식도암, 흑색종, 난소암, 간암, 전립선암, 췌장암, 소장암, 비소세포폐암, 두경부암, 자궁암, 자궁경부암, 뇌암 및 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, HER2 양성 암은 유방암이다.
- [0155] 일부 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합을 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 유방암은 HER2 양성 유방암이다. 일부 구현양태에서, 암은 현장 혼성화, 형광 현장 혼성화, 또는 면역조직화학을 사용하여 HER2 양성인 것으로 결정된다. 일부 구현양태에서, 유방암은 전이성이다. 일부 구현양태에서, 유방암은 뇌로 전이되었다. 일부 구현양태에서, 유방암은 국소 진행성이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 절제불가능하다.
- [0156] 일부 구현양태에서, 본 개시내용은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)을 포함하는 병용 요법으로 치료를 시작한 후 초기 투여량 수준에서 유해 사례를 나타낸 대상체에서 감소된 투여량 수준에서 병용 요법의 적어도 하나의 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, HER2 양성 암(예를 들어, 유방암)을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 개시내용은 초기 투여량 수준에서 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸을 포함하는 병용 요법으로 치료를 시작한 후 유해 사례를 나타낸 대상체에서 감소된 투여량 수준에서 병용 요법의 적어도 하나의 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여 HER2 양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현양태에서, 본 개시내용은 초기 투여량 수준에서 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신을 포함하는 병용 요법으로 치료를 시작한 후 유해 사례를 나타낸 대상체에서 감소된 투여량 수준에서 병용 요법의 적어도 하나의 성분을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여 HER2 양성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0157] 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 150mg 내지 약 650mg의 초기 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 300mg의 초기 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 125mg 내지 약 275mg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 250mg, 200mg, 또는 150mg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 250mg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 200mg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 150mg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0158] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)는 약 3mg/kg 내지 약 7mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 투여된다.

- [0159] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 5.4mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 4.4 mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3.2mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0160] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 3.6mg/kg의 초기 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 3mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 2.4mg/kg의 감소된 용량으로 대상체에게 투여된다.
- [0161] 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 하나의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 2개의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 하나의 치료제로 이전에 치료받았고 치료에 반응하지 않았다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 2개의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료에 반응하지 않았다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 유방암에 대한 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 치료제로 치료를 받았고 치료에 반응하지 않았다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 하나의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료 후에 재발하였다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 2개의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료 후에 재발하였다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 유방암에 대한 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 치료제로 치료를 받았고 치료 후에 재발하였다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 하나의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료 동안 질병 진행을 경험하였다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 2개의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료 동안 질병 진행을 경험하였다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 치료제로 이전에 치료를 받았고 치료 동안 질병 진행을 경험했다. 일부 구현양태에서, 적어도 하나의 치료제는 항-HER2-기반 요법이다. 일부 구현양태에서, 적어도 2개의 치료제는 항-HER2-기반 요법이다. 일부 구현양태에서, 적어도 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 그 이상의 치료제는 항-HER2 기반 요법이다. "항-HER2-기반 요법"은 HER2 불활성화 활성(예를 들어, 억제 또는 감소)을 나타내는 제제(예를 들어, 항-HER2-항체 또는 항-HER2 항체 약물 접합체)이고 대상체에게 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여되는 제제를 지칭한다.
- [0162] 일부 구현양태에서, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 2개)의 치료제는 항-HER2 항체 또는 항-HER2 항체-약물 접합체이다. 일부 구현양태에서, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 2개)의 이전에 투여된 치료제는 트라스투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙 데록스테칸, 트라스투주맙 및 탁산, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙 (T-DM1) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0163] 일부 구현양태에서, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 2개)의 치료제는 항-HER2 항체이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 2개)의 치료제는 항-HER2 항체-약물 접합체이다.
- [0164] 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 페르투주맙으로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙으로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 T-DM1로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙 및 페르투주맙으로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙 및 T-DM1로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 페르투주맙 및 T-DM1로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 트라스투주맙, 페르투주맙 및 T-DM1로 치료받은 적이 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 트라스투주맙 및 탁산으로 치료되었다. 일부 구현양태에서, 대상체는 트라스투주맙 및 탁산으로 치료받았고 또한 페르투주맙으로 치료받았다.
- [0165] 일부 구현양태에서, 적어도 하나(예를 들어, 적어도 2개)의 치료제는 화학요법제, 예컨대 독소루비신 및 사이클로포스파미드(예를 들어, ACTH 요법); 탁산(예를 들어, 파클리탁셀); 도세탁셀; 도세탁셀 및 카르보플라틴(예를 들어, TCH 요법); 시스플라틴; 플루오로우라실(5-FU); 에피루비신; 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신); 사이클로포스파미드; 비노렐빈; 켄시타빈; 라파티닙과 같은 키나제 억제제; 네라티닙; 피로티닙; 아파티닙; 포지오티닙; 아베마시클립; 및 파조파닙; 예를 들어 타목시펜을 포함하는 호르몬 요법; 토레미펜; 폴베스트란트; 아로마타제 억제제(예를 들어, 아나스트로졸, 엑세메스탄, 레트로졸); 및 난소 억제제(예: 고세렐린 또는 류프롤라이드와 함께 사용); 과립구 대식세포-집락 자극 인자와 조합된 넬리페피무트-S 또는 E75 펩티드와 같은 백신;

및 ETBX-021; 화학요법제 및 트라스투주맙(및 임의로 페르투주맙)과 같은 병용 요법; 트라스투주맙과 함께 탁산(예: 파클리탁셀); 트라스투주맙 및 페르투주맙과 함께 탁산(예를 들어, 파클리탁셀); 트라스투주맙과 함께 시스-플라틴 및 플루오로피리미딘; 트라스투주맙 및 페르투주맙과 함께 도세탁셀 및 카르보플라틴; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀 및 카르보플라틴; 트라스투주맙 및 페르투주맙과 함께 도세탁셀; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀; 트라스투주맙과 함께 도세탁셀 및 사이클로포스파미드; 안트라사이클린 및/또는 사이클로포스파미드에 이어 트라스투주맙과 함께 파클리탁셀; 도세탁셀과 함께 페르투주맙; 플루오로우라실(5-FU), 에피루비신 및 트라스투주맙 및/또는 페르투주맙과 함께 사이클로포스파미드; 비노렐빈 또는 트라스투주맙과 함께 켐시타빈; 안트라사이클린, 탁산 및 트라스투주맙; 트라스투주맙과 함께 독소루비신; 카페시타빈과 함께 라파티닙; 트라스투주맙과 함께 라파티닙; 라파티닙 및/또는 트라스투주맙을 사용한 내분비 요법; 라파티닙과 함께 파조파닙; CDK4/6 억제제(예를 들어, 아베마시클립 또는 팔보시클립)와 함께 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙), 예를 들어 트라스투주맙과 함께 아베마시클립; 트라스투주맙, 페르투주맙 및 아로마타제 억제제와 함께 팔보시클립; 팔보시클립, 트라스투주맙(및 임의로 레트로졸); 팔보시클립 및 T-DM1; 트라스투주맙, 페르투주맙 및 아나스트로졸과 함께 팔보시클립; 트라스투주맙 또는 T-DM1과 함께 리보시클립; 투카티닙 및 레트로졸과 함께 팔보시클립; 면역요법(예를 들어, 펠브롤리주맙, 아테졸리주맙 또는 니블루맙)과 함께 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 페르투주맙, T-DM1); PI3K/AKT/mTOR 억제제와 함께 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 페르투주맙, T-DM1), 예를 들어 트라스투주맙 및 파클리탁셀과 함께 에베롤리무스; 트라스투주맙 및 비노렐빈과 함께 에베롤리무스; LJM716 및 트라스투주맙과 함께 알렐리십; 알렐리십 및 T-DM1; 항-HER2 제제(예를 들어, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 페르투주맙(및 임의로 파클리탁셀))와 함께 타셀리십; 및 트라스투주맙과 함께 코판리십으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0166] 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 유방암에 대한 하나 이상의 항암 요법으로 치료받았다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 하나 이상의 추가 요법으로 이전에 치료를 받은 적이 있다. 예를 들어, 방사선(예를 들어, 외부 빔 방사선, 근접요법), 수술(예를 들어, 종괴절제술, 유방절제술) 및 이들의 조합이 있다.

[0167] 일부 구현양태에서, 대상체는 뇌 전이를 갖는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전 치료에 대해 불응성이다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전 치료를 받는 동안 하나 이상의 뇌 전이가 발생하였다.

[0168] 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 유방암에 대한 또 다른 치료제로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 치료적 유효량의 투카티닙, 이의 염 또는 용매화물이 투여되기 전 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 이내에 유방암에 대한 다른 치료제로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 치료 유효량의 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물이 투여되기 전 지난 12개월 이내에 유방암에 대한 또 다른 치료제로 이전에 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 유방암에 대한 또 다른 치료제로 이전에 치료된 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 라파티닙, 네라티닙, 아파티닙 또는 카페시타빈으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 라파티닙으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 네라티닙으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 아파티닙으로 치료된 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 카페시타빈으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데룩스테칸)로 치료받은 적이 없다.

[0169] 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 항-HER2 및/또는 항-EGFR 티로신 키나제 억제제로 치료받은 적이 없다. "항-HER2 티로신 키나제 억제제" 및 "항-EGFR 티로신 키나제 억제제"는 HER2 또는 EGFR 불활성화 활성(예를 들어, 억제 또는 감소)을 나타내는 치료제를 지칭한다.

[0170] 일부 구현양태에서, 항-HER2/EGFR 티로신 키나제 억제제는 투카티닙, 라파티닙, 네라티닙 또는 아파티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 항-HER2 항체-약물 접합체로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙, 트라스투주맙 듀오카르마진 또는 트라스투주맙 데룩스테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 투카티닙으로 치료받지 않았을 수 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 안트라사이클린으로 치료받은 적이 없다. 일부 구현양태에서, 대상체는 이전에 독소루비신, 에피루비신, 미톡산트론, 이다루비신, 리포솜 독소루비신, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 안트라사이클린으로 치료받지 않았다.

- [0172] 일부 구현양태에서, 샘플 세포의 HER2 상태가 결정된다. 결정은 치료(즉, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합 투여)가 시작되기 전, 치료 중 또는 치료가 완료된 후에 이루어질 수 있다. 일부 경우에, HER2 상태의 결정은 요법 변경에 대한 결정을 초래한다(예를 들어, 항-HER2 항체를 치료 요법에 추가하거나, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합 사용을 중단하거나, 요법을 완전히 중단하거나, 다른 치료 방법에서 본 개시내용의 방법으로 전환).
- [0173] 일부 구현양태에서, 샘플 세포는 HER2를 과발현하거나 과발현하지 않는 것으로 결정된다. 특정 구현양태에서, 세포는 HER2 3+, HER2 2+, HER2 1+ 또는 HER2 0(즉, HER이 과발현되지 않음)인 것으로 결정된다.
- [0174] 일부 구현양태에서, 샘플 세포는 암세포이다. 일부 경우에, 샘플 세포는 암에 걸린 대상체로부터 획득한다. 샘플 세포는 생검 표본, 외과적 절제술 또는 미세 바늘 흡인물(FNA)로 얻을 수 있다. 일부 구현양태에서, 샘플 세포는 순환 종양 세포(CTC)이다.
- [0175] HER2 발현은 참조 세포와 비교할 수 있다. 일부 구현양태에서, 참조 세포는 샘플 세포와 동일한 대상체로부터 획득된 비-암 세포이다. 다른 구현양태에서, 참조 세포는 상이한 대상체 또는 대상체 집단으로부터 획득된 비-암 세포이다. 일부 구현양태에서, 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 방법에는 면역조직화학(IHC), 현장 혼성화, 형광 현장 혼성화(FISH), 발색 현장 혼성화(CISH), ELISA 및 RT-PCR 및 마이크로어레이 분석과 같은 기술을 사용한 RNA 정량화(예를 들어, HER2 발현)가 포함된다.
- [0176] 일부 구현양태에서, HER2가 참조 세포와 비교하여 샘플 세포에서 더 높은 수준으로 발현될 때 샘플 세포는 HER2 양성인 것으로 결정된다. 일부 구현양태에서, HER2가 참조 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 또는 그 이상) 과발현될 때 세포는 HER2 양성인 것으로 결정된다. 특정 구현양태에서, HER2가 참조 세포와 비교하여 적어도 약 1.5배 이상 과발현될 때 세포는 HER2 양성인 것으로 결정된다.
- [0177] 일부 구현양태에서, FISH 또는 CISH 신호 비가 2보다 클 때 샘플 세포는 HER2 양성인 것으로 결정된다. 다른 구현양태에서, *HER2* 유전자 카피 수가 6보다 클 때 샘플 세포는 HER2 양성인 것으로 결정된다.
- [0178] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생물체의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물을 사용한 치료에 대한 반응은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 무진행 생존 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 1년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 2년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 3년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 4년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 1년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 2년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 3년의 무진행 생존을 나타낸다.

나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 4년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0179] 한 측면에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하거나 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 또한, (a) HER2 양성 유방암이 있는 대상체를 확인하는 단계; 및 (b) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 항체는 트라스투주맙 또는 이의 바이오시밀러이다. 예를 들어, 항-HER2 항체-약물 접합체의 항체는 트라스투주맙이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸, 아도-트라스투주맙 엠탄신, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.

[0180] 한 측면에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7.5개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 8개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 10개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 병용 요법의 투여 후 7.5개월, 7.6개월, 7.7개월, 7.8개월, 7.9개월, 8개월, 8.2개월, 8.5개월, 8.8개월, 9.6개월, 9.8개월 및 10개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다.

[0181] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 40% 초과 감소를 나타낸다. 예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법이 투여된 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체를 단독으로 투여받은 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망 위험에서 45% 초과 감소를 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 질병 진행 또는 사망의 위험에서 46% 감소를 나타낸다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0182] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 포함하는 병용 요법을 9개월 동안 투여한 후, 대상체는 40% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 40.5%, 41%, 42%, 43%, 43.6%, 44%, 44.4%, 45%, 45.8%, 46%, 46.8%, 47%, 47.9%, 48%, 48.2%, 48.8%, 49%, 49.7%, 50%, 50.5%, 51%, 52.4%, 52%, 52.9%, 53%, 54% 또는 55%의 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 포함하는 병용 요법을 9개월 동안 투여한 후, 대상체는 45% 초과, 50% 초과, 또는 55% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.

[0183] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 12개월 동안 투여한 후, 대상체는 25% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 25.4%, 26%, 26.6%, 27%, 27.4%, 28%, 28.6%, 29%, 29.3%, 30%, 30.7%, 31%, 31.5%, 32%, 32.8%, 33%, 33.1%, 34%, 34.4%, 35%, 35.5%, 36%, 36.8%, 37%, 37.3%, 38%, 38.6%, 39.7%, 또는 40%의 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 12개월 동안 투여한 후, 대상체는 30% 초과, 33% 초과, 또는 35% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.

[0184] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 15개월 동안 투여한 후, 대상체는 20% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 20.2%, 20.5%, 21%, 21.3%, 22%, 22.6%, 23%, 23.7%, 24%, 24.4%, 25%, 25.6%, 26%, 26.2%, 27%, 27.4%, 28%, 28.6%, 29%, 29.3%, 30%, 30.7%, 31%, 31.5%, 32%, 32.8%, 33%, 33.8%, 또는 34%의 추정된 무진행 생존율을 갖는다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접

합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 15개월 동안 투여한 후, 대상체는 25% 초과, 27% 초과, 또는 30% 초과 추정된 무진행 생존율을 갖는다.

[0185] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합으로 사용한 치료에 대한 반응은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 전체 생존 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 6개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 1년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 2년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 3년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 4년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 약 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 6개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 1년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 2년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 3년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 4년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합 투여 후 적어도 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0186] 한 측면에서, 본 개시내용은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 18개월의 전체 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 19개월의 전체 생존을 나타낼 수 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 18.2개월, 18.3개월, 18.5개월, 18.8개월, 19개월, 19.2개월, 19.5개월, 19.8개월, 20개월, 20.3개월, 20.6개월, 20.8개월, 21개월, 21.2개월, 21.5개월, 21.9개월, 22개월, 22.4개월, 22.6개월, 22.8개월, 23개월, 23.3개월, 23.6개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 27.5개월, 28개월, 28.5개월, 29개월, 29.5개월, 30개월, 30.5개월 또는 31개월의 전체 생존을 나타낼 수 있다.

[0187] 한 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하며, 이 방법은 대상체에게 유효량의 투카티닙 및 유효량의 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 투여하는 것으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신의 투여 후, 대상체는 투여 후 적어도 18개월의 전체 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 투여 후 적어도 19개월의 전체 생존을 나타낼 수 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 18.2개월, 18.3개월, 18.5개월, 18.8개월, 19개월, 19.2개월, 19.5개월, 19.8개월, 20개월, 20.3개월, 20.6개월, 20.8개월, 21개월, 21.2개월, 21.5개월, 21.9개월, 22개월, 22.4개월, 22.6개월, 22.8개월, 23개월, 23.3개월, 23.6개월, 24개월, 25개월, 26개월, 27개월, 27.5개월, 28개월, 28.5개월, 29개월, 29.5개월, 30개월, 30.5개월 또는 31개월의 전체 생존을 나타낼 수 있다.

[0188] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법이 또한 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 사망 위

험에서 30% 초과 감소를 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 사망 위험에서 34% 감소를 나타낸다.

[0189] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 24개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 투여 후, 대상체는 35% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 35.4%, 35.5%, 36%, 36.6%, 37%, 37.3%, 38%, 38.6%, 39.7%, 40%, 40.5%, 41%, 42%, 43%, 43.6%, 44%, 44.4%, 45%, 45.8%, 46%, 46.8%, 47%, 47.9%, 48%, 48.2%, 48.8%, 49%, 49.7%, 50%, 50.5%, 51%, 52.4%, 52%, 52.8%, 또는 53%의 추정된 전체 생존율을 갖는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 24개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 투여 후 40% 초과, 44% 초과, 50% 초과, 또는 52% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.

[0190] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 30개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 투여 후, 대상체는 30% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다. 예를 들어, 대상체는 30.7%, 31%, 31.5%, 32%, 32.8%, 33%, 33.8%, 34%, 34.6%, 35.4%, 35.5%, 36%, 36.6%, 37%, 37.3%, 38%, 38.6%, 39.7%, 40%, 40.5%, 41%, 42%, 42.8%, 43%, 43.6%, 44%, 44.4%, 45%, 45.8%, 46%, 46.8%, 47%, 47.9%, 48%, 48.2%, 48.8%, 49%, 49.7%, 50%, 50.5%, 51%, 51.3%, 또는 52%의 추정된 전체 생존율을 갖는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 30개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 투여 후 35% 초과, 40% 초과, 42% 초과, 또는 50% 초과 추정된 전체 생존율을 갖는다.

[0191] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, HER2 양성 유방암을 갖는 대상체에서 뇌 전이를 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 추가로 제공된다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입(예를 들어, 방사선, 수술, 또는 이들의 조합)까지의 시간이 증가되었다. 일부 구현양태에서, 추가 개입까지의 시간은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%만큼 증가된다. 일부 구현양태에서, 추가 개입까지의 시간은 적어도 1주, 2주, 3주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 24개월 증가된다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 뇌 전이의 치료를 위한 추가 개입의 필요성이 방지되었다. 일부 구현양태에서, 추가 개입에 대한 시간의 증가는 동일한 기간 동안 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)가 단독으로 투여된 대상체와 비교된다.

[0192] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 일부 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 대상체(예를 들어, 이전에 뇌 전이가 발생하지 않은 대상체에서)에서 뇌 전이의 발생을 방지한다. 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 일부 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 새로운 뇌 전이의 발달(예를 들어, 이전에 뇌 전이가 있는 것으로 확인된 대상에서)을 방지한다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 퇴행이 촉진되었다. 일부 구현양태에서, 대상체에서 존재하는 뇌 전이의 크기가 감소되었다.

[0193] 또한, HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대상체는 뇌 전이가 있고, 상기 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)가 단독으로 투여된 대상체와 비교하여 질병 진행 또는 사망의 위험에서 50% 초과 감소를 나타낸다. 일부 구현양태에서, 대상체는 질병 진행 또는 사망의 위험에서 52% 감소를 나타낸다.

[0194] 한 측면에서, 본원에서는 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료 또는 개선하는 방법을 제공하고, 여기서 대상체는 뇌 전이를 갖고, 이 방법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 유효

량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 병용 요법의 투여 후, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 예를 들어, 대상체는 병용 요법의 투여 후 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 또는 적어도 10개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다. 일부 구현양태에서, 대상체는 병용 요법의 투여 후 6.2개월, 6.4개월, 6.9개월, 7개월, 7.5개월, 7.6개월, 7.7개월, 7.8개월, 7.9개월, 8개월, 8.2개월, 8.5개월, 8.8개월, 9.5개월, 9.8개월 및 10개월의 무진행 생존을 나타낼 수 있다.

[0195] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 9개월 동안 투여한 후, 뇌 전이를 갖는 대상체는 30% 초과, 31%, 31.5%, 32%, 32.8%, 33%, 33.1%, 34%, 34.9%, 35%, 35.5%, 36%, 36.8%, 37%, 37.3%, 38%, 38.6%, 39.7%, 40%, 40.5%, 41%, 42%, 43%, 43.4%, 44%, 44.4%, 45%, 45.8%, 46%, 46.8%, 47%, 47.9%, 48%, 48.2%, 48.8%, 49%, 49.7%, 50%, 50.5%, 51%, 51.5%, 또는 52%의 추정된 무진행 생존을 갖는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 9개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 투여한 후 40% 초과, 45% 초과 또는 50% 초과, 51%, 51.5%, 52%의 추정된 무진행 생존을 갖는다.

[0196] 본원에 기재된 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 12개월 동안 투여한 후, 뇌 전이를 갖는 대상체는 15% 초과, 16%, 16.5%, 17%, 18%, 18.8%, 19%, 20%, 22%, 23.3%, 24.9%, 25%, 25.4%, 26%, 26.6%, 27%, 27.4%, 28%, 28.6%, 29%, 29.3%, 30%, 30.7%, 31%, 31.5%, 32%, 32.8%, 33%, 33.1%, 34%, 34.3%, 또는 35%의 추정된 무진행 생존을 갖는다. 일부 구현양태에서, 대상체는 12개월 동안 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법을 투여한 후 20% 초과, 25% 초과, 30% 초과 또는 34% 초과, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%의 추정된 무진행 생존을 갖는다.

[0197] 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되는 대상체에서 지사제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 이를 필요로 하는 대상체에서 HER2 양성 유방암을 치료하는 것을 추가로 포함하고, 상기 방법은 (a) 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸)를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하고 및 (b) 유효량의 지사제 투여하는 것을 포함한다.

[0198] 예를 들어, 지사제는 예방적으로(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 투여 전 또는 투여와 동시에 및/또는 대상체가 설사 증상을 나타내기 전에), 반응적으로(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 투여 후 및 설사의 적어도 1회 에피소드 후), 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다. 일부 구현양태에서, 지사제는 설사의 심각도 또는 사건 발생률을 감소시키거나 설사를 예방하기 위해 투여된다. 일부 구현양태에서, 지사제는 대상체가 설사를 발병할 가능성을 감소시킨다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0199] 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료된 대상체에서 설사 의 심각도 또는 사건 발생률을 감소시키거나 대상체에서 설사를 예방하는 것을 추가로 포함하며, 방법은 지사제의 유효량을 예방적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체가 설사를 발병할 가능성을 감소시키는 것을 추가로 포함하며, 여기서 대상체는 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)을 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되고 있으며, 방법은 지사제의 유효량을 예방적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0200] 일부 구현양태에서, 병용 요법 및 지사제는 순차적으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 병용 요법 및 지사제는 동시에 투여된다. 일부 구현양태에서, 지사제는 병용 요법의 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 지사제 투여 전에 설사 증상을 나타내지 않는다.

[0201] 지사제의 비제한적인 예는 로페라미드, 부데소나이드(예를 들어, 로페라미드와 조합하여), 예방 항생제(예를 들

어, 독시사이클린), 프로바이오틱스, 전해질 대체 용액, 콜레스티폴, 로페라미드와 조합된 콜레스티폴, 옥트레오티드, 크로켈레머, TJ14, 바실러스 세레우스, 칼슘 알루미늄노실리케이트, 실과살라진, 세프포독심, 엘시글루티드, 글루타민, 코데인, 디페녹실레이트, 아트로핀, 비스무트 서브살리실레이트, 디페녹실레이트, 아트로핀, 아타폴자이트, 활성탄, 벤토나이트, 사카로마이세스 블라디 리오, 리팍시민, 네오마이신, 알로세트론, 옥트레오티드, 크로켈레머, 아편, 콜레스티라민 및 콜레세벨람을 포함한다.

[0202] 일부 구현양태에서, 본원에 제공된 방법은 HER2 양성 유방암을 갖고 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 유효량으로 치료되는 대상체에서 항구토제의 투여를 추가로 포함한다. 예를 들어, 항구토제는 예방적으로(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 투여 전 또는 투여와 동시에 및/또는 대상체가 메스꺼움 증상을 나타내기 전에), 반응성으로(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법의 투여 후 및 메스꺼움의 적어도 1회 에피소드 후) 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다. 일부 구현양태에서, 항구토제는 메스꺼움의 심각도 또는 사건 발생률을 감소시키거나 메스꺼움을 예방하기 위해 투여된다. 일부 구현양태에서, 항구토제는 대상체가 메스꺼움을 발병할 가능성을 감소시킨다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0203] 일부 구현양태에서, 병용 요법 및 항구토제는 순차적으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 병용 요법 및 항구토제는 동시에 투여된다. 일부 구현양태에서, 항구토제는 병용 요법의 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 항구토제 투여 전에 메스꺼움 증상을 보인다. 다른 경우에, 대상체는 항구토제 투여 전에 메스꺼움 증상을 나타내지 않는다.

[0204] 항구토제의 비제한적인 예는 돌라세트론, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피세트론과 같은 5-HT<sub>3</sub> 수용체 길항제; 및 팔로노세트론; 돛페리돈, 울란자핀, 할로페리돌, 알리자프리드, 프로클로르페라진, 클로르프로마진, 및 메토클로프라미드와 같은 도파민 길항제; 아프레피탄트, 카소피탄트 및 롤라피탄트와 같은 NK1 수용체 길항제; 신나리진, 사이클리진, 디펜히드라민, 디멘히드리네이트, 독실아민, 미르타자핀, 메클리진, 프로메타진 및 히드록시진과 같은 항히스타민제; 칸나비스, 드로나비노닐과 같은 칸나비노이드, 나빌론 및 사티백스와 같은 합성 칸나비노이드; 미다졸람 및 라오라제팜과 같은 벤조디아제핀; 스코폴라민, 아트로핀 및 디펜히드라민과 같은 항콜린제; 텍사메타손과 같은 스테로이드; 티메토벤즈아미드, 생강, 엠트롤, 프로포폴, 페퍼민트, 무시물, 비스무트-서브살리실레이트, 비타민 B-6 및 아즈와인을 포함한다.

[0205] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고�형 종양에서 HER2의 전체 양을 변화시킨다. 본원에 사용된 용어 "전체"는 면역블롯 검정에 의해 측정가능한 단백질의 양을 지칭한다. 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고�형 종양에서 HER2의 전체 양을 증가시킨다. 일부 구현양태에서, 고�형 종양에서 HER2의 전체 양은 면역블롯 검정에 의해 결정된다. 일부 구현양태에서, 면역블롯 검정은 웨스턴 블롯 분석이다. 일부 구현양태에서, 고�형 종양에서 HER2의 전체 양은 웨스턴 블롯 분석에 의해 결정된다.

[0206] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고�형 종양에서 막-결합 HER2의 양을 변화시킨다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "막-결합"은 세포 표면에 연결된 단백질을 의미한다. 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 고�형 종양에서 막-결합 HER2의 양을 증가시킨다. 일부 구현양태에서, 고�형 종양에서 막-결합 HER2의 양은 유세포 분석에 의해 결정된다. 일부 구현양태에서, 유세포 분석은 형광 표지, 양자점 및 동위원소 표지로 이루어진 군으로부터 선택된 표지 방법을 이용한다. 일부 구현양태에서, 막-결합 HER2의 검출에 사용되는 유세포 분석은 형광-활성화 세포 분류(FACS)이다. 일부 구현양태에서, 고�형 종양에서 막-결합 HER2의 양은 정량적 형광 활성화 세포 분류(qFACS)에 의해 결정된다.

[0207] 본원에 기재된 임의의 방법 중 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 세포 표면에서 HER2의 체류 시간을 변화시킨다. 본원에 사용된 바와 같이, "체류 시간"이라는 용어는 단백질이 세포 표면에 위치하는 시간의 양을 의미한다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 세포 표면에서 HER2의 체류 시간을 증가시킨다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 막-결합 HER2의 내재화를 변화시킨다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 막-결합 HER2의 내재화를 증가시킨다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의

투여는 HER2의 리소좀 분해를 변화시킨다. 본원에 기재된 임의의 방법의 일부 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 투여는 HER2의 리소좀 분해를 증가시킨다.

[0208] **C. 투카티닙 용량 및 투여**

[0209] 일부 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 약 0.1mg 내지 10 mg/kg(예를 들어, 대상체 체중의 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/kg)이다. 다른 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 약 10 mg 내지 100mg/kg(예를 들어, 대상체 체중의 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/kg)이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 적어도 약 100mg 내지 500mg/kg(예를 들어, 대상체 체중의 적어도 약 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 또는 500mg/kg)이다. 특정 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 약 1mg 내지 50mg/kg(예를 들어, 대상체 체중의 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/kg)이다. 일부 예에서 투카티닙의 용량은 대상체 체중의 약 50mg/kg이다.

[0210] 일부 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 투카티닙의 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 100mg)이다. 다른 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 투카티닙의 약 100mg 내지 1,000mg(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 1,000mg)이다. 특정 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 약 300mg(예를 들어, 1일 2회 투여되는 경우)이다. 이들 중 특정 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 300mg(예를 들어, 6 x 50mg 정제; 또는 2 x 150mg 정제)이며, 1일 2회 투여된다.

[0211] 다른 구현양태에서, 투카티닙의 용량은 투카티닙의 적어도 약 1,000mg 내지 10,000mg(예를 들어, 적어도 약 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000 또는 그 이상의 mg)이다.

[0212] 일부 구현양태에서, 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량은 치료적 유효량의 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 함유한다. 다른 구현양태에서, 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물의 용량은(예를 들어, 원하는 임상 또는 치료적 효과를 달성하기 위해 다중 용량이 제공되는 경우) 치료 유효량 미만의 투카티닙 또는 이의 염 또는 용매화물을 함유한다.

[0213] 투카티닙, 또는 이의 염 또는 용매화물은 임의의 적합한 경로 및 방식으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 항체 및/또는 항체-약물 접합체를 투여하는 적합한 경로는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 당해 분야의 숙련가에 의해 선택될 수 있다. 한 구현양태에서, 투카티닙은 비경구적으로 투여된다. 비경구 투여는 일반적으로 주사에 의한 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 말하며, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 두개내, 흉강내, 경막 외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 일부 구현양태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주입이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 정맥내 주입이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙의 투여 경로는 경구이다.

[0214] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 격일로, 약 매주 1회 또는 약 3주마다 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 약 300mg의 용량으로 대상체

에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 300mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 약 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 21일 치료 주기의 매일에 1일 2회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0215] **E. 항-HER2 항체-약물 접합체**

[0216] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 항체는 단일클론 항체이다. 항-HER2 단일클론 항체의 비제한적 예는 트라스투주맙, 페르투주맙, MGAH22, MCLA-128, ZW25, GBR1302, 및 PRS-343을 포함할 수 있다.

[0217] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙-약물 접합체이다. 트라스투주맙(CAS 180288-69-1)은 유방암 치료에 사용되는 항-HER2 단일클론항체이며 HERCEPTIN, OGI-VRI 및 HERZUMA를 포함한 다양한 상표명으로 판매된다. 여기에 사용된 "트라스투주맙"은 또한 여기에 정의된 바이오시밀러를 포함한다. 트라스투주맙은 이들 각각이 그 전체가 참고로 여기에 포함되는 문헌에 기술된 바와 같이 서열을 가질 수 있고/있거나 HER2 항원에 결합할 수 있다(U.S. 특허 번호 5,677,171; U.S. 특허 번호 5,821,337; U.S. 특허 번호 6,054,297; U.S. 특허 번호 6,165,464; U.S. 특허 번호 6,339,142; U.S. 특허 번호 6,407,213; U.S. 특허 번호 6,639,055; U.S. 특허 번호 6,719,971; U.S. 특허 번호 6,800,738; U.S. 특허 번호 7,074,404; Coussens et al(1985) Science 230:1132-9; Slamon et al(1989) Science 244:707-12; 및 Slamon et al (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다).

[0218] 용어 "약물 로딩"은 항-HER2 항체-약물 접합체에서 항체당 약물 모이어티의 평균 수를 지칭한다. 본원에 기재된 항-HER2 항체-약물 접합체의 일부 구현양태에서, 약물 로딩(즉, 항체당 약물 모이어티의 평균 수)은 항체(Ab)당 1 내지 8개의 약물(D) 범위일 수 있으며, 즉 여기서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8개의 약물 모이어티가 항체에 공유적으로 부착되어 있다. ADC의 조성물은 1에서 8까지의 범위의 약물과 접합된 항체 컬렉션을 포함한다. 접합 반응으로부터 ADC의 제조에서 항체당 평균 약물 수는 질량 분광법, ELISA 검정, 전기영동 및 HPLC(예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 U.S. 특허 번호 10,124,069에 기술된 방법에 의한)와 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다.

[0219] 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙-약물 접합체)의 각 약물 모이어티는 화학요법제일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 화학요법제는 작용 메카니즘에 관계없이 암 치료에 유용한 화합물이다. 화학요법제의 부류는 알킬화제, 항대사물질, 스피들 독(spindle poison) 식물 알칼로이드, 세포독성/항종양 항생제 및 토포이소머라제 억제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현양태에서, 본원에 기재된 항-HER2 항체-약물 접합체의 각각의 약물 모이어티는 세포독성제일 수 있다. 세포독성제는 튜블린-상호작용제 및 DNA-손상제를 포함하나 이에 제한되지 않는 세포의 성장, 생존 또는 증식에 유해한 임의의 제제를 포함한다. 세포독성제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 예를 들어 1-(2-클로로에틸)-1,2-디메탄술폰닐 히드라지드, 1,8-디히드록시-바이사이클로[7.3.1]트리데카-4,9-디엔-2,6-디인-13-온, 1-데하이드로테스토스테론, 5-플루오로우라실, 6-메르캅토피린, 6-티오구아닌, 9-아미노 캄프토테신, 악티노마이신 D, 아마티닌, 아미노프테린, 안퀴딘, 안트라사이클린, 안트라마이신(AMC), 아우리스타틴, 블레오마이신, 부셀판, 브티르산, 칼리케아미신, 캄프토테신, 카르미노마이신, 카르무스틴, 세마도틴, 시스플라틴, 콜히신, 콤프레타스타틴, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 시토칼라신 B, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테카르바진, 디아세톡시펜틸독소루비신, 디브로모만니톨, 디히드록시 안트라신 디온, 디소라줄, 돌라스타틴(예: 돌라스타틴 10), 독소루비신, 듀오카르마이신, 에키노마이신, 엘류테로빈, 에메틴, 에포틸론, 에스페라미신, 에스트라무스틴, 에티뮴 브로마이드, 에토포시드, 플루오로우라실, 켈다나마이신, 그라미시딘 D, 글루코코르티코이드, 이리노테칸, 키네신 스피들 단백질(KSP) 억제제, 렘토마이신, 류로신, 리도카인, 로무스틴(CCNU), 메이탄시노이드, 메클로레타민, 멜팔란, 메르카토피린, 메토프테린, 메토포트렉세이트, 미트라마이신, 미토마이신, 미톡산트론, N8-아세틸 스페르미딘, 포도필로톡신, 프로카인, 프로프라놀롤, 프테리딘, 퓨로마이신, 피롤로벤조디아제핀(PBD), 리족신, 스트렙토조토신, 탈리소마이신, 탁솔, 테노포사이드, 테트라카인, 티오에파 클로람부실, 토마이마이신, 토포테칸, 튜블리신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 이들 중 임의의 것의 유도체.

[0220] 특정 구현양태에서, 세포독성제는 튜블린 단량체 중합화 억제제(예를 들어, MMAE 및 MMAF와 같은 아우리스타틴 유도체), 미세소관 탈중합화제(예를 들어, DM1 및 DM4와 같은 메이탄신 유도체), DNA-결합체(예를 들어, 듀오카르마이신, 피롤리벤조디아제핀(PBDA)), 토포이소머라제 억제제(예를 들어, 독소루비신 및 다우노루비신), 빈카알칼로이드(예를 들어, 빈블라스틴), 및 DNA 소홈(minor-groove) 결합체(예를 들어, 칼리케아미신)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 세포독성제는 아우리스타틴, 메이탄시노이드, 튜블리신, 토마이마이

신, 칼리케아미신, 캄프토테신 유도체, 및 돌라스타틴 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 세포독성제는 MMAE, MMA 및 MMAF로부터 선택된 아우리스타틴이다. 특정 구현양태에서, 세포독성제는 DM1 및 DM4로부터 선택된 메이탄시노이드이다. 추가 메이탄시노이드 유도체 및 이를 제조하고 사용하는 방법은 문헌에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다(WO 2019/212965; WO 2014/145090; WO 2015/031396; US 2016/0375147; US 2017/0209591; U.S. 특허 번호 10, 124,069; U.S. 특허 번호 7,276,497; U.S. 특허 번호 6,913,748; U.S. 특허 번호 6,441,163; U.S. 특허 번호 633,410(RE39151); U.S. 특허 번호 5,208,020; Widdison et al(2006) *J. Med. Chem.* 49:4392-4408; Chari et al(1992) *Cancer Res.* 52:127-131; Liu et al(1996) *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 93:8618-8623). 특정 구현양태에서, 세포독성제는 캄프토테신 또는 그의 유도체(예를 들어, 엑사테칸)이다. 캄포테신 유도체의 추가 예는 문헌에 기재되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 참고로 여기에 포함된다(*Mol Pharm.* 2010; 7(2): 307-349; 및 *Am J Cancer Res.* 2017; 7(12): 2350-2394).

[0221] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 약물 모이어티는 링커를 통해 항-HER2 항체에 공유적으로 부착된다. 이들 중 특정 구현양태에서, 링커는 문헌에 정의된 바와 같을 수 있고, 이들 각각은 그 전체가 참고로 여기에 포함된다(WO 2019/212965; U.S. 특허 번호 10,087,260; 및 U.S. 특허 번호 9,504,756).

[0222] HER2 지시 항체-약물 접합체의 비제한적 예는 (1) 트라스투주맙 데록스테칸(DS-8201a)(Iwata et al., *Mol. Cancer Ther.*, 17(7)1494-503(2018))(트라스투주맙, 효소적으로 절단가능한 말레이미드 글리신글리신-페닐알라닌-글리신(GGFG) 펩티드 링커 및 토포이소머라제 I 억제제로 구성된 ADC); (2) 트라스투주맙 vc-세코-DUBA(SYD985)(Dokter et al., *Mol. Cancer Ther.*, 13(11): doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T(2014))(절단가능한 발린-시트룰린 펩티드를 통해 합성 듀오카르마이신 유사체 세코-DUo카르마이신-히드록시벤즈아미드-아자인돌(vc-seco-DUBA)에 연결된 단일클론 HER2 지시 항체 트라스투주맙);(3) 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(U.S. 특허 번호 8,337,856; Lambert et al., *J. Med. Chem.*, 28(57): 6949-64(2014)); (4) A166(Klus Pharma, Inc)(세포독성체에 접합된 단일클론 항-HER2 항체); (5) Alt-P7(Doronina et al., *Nat. Biotechnol.*, 21:778-784 (2003))(모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 부위-특이적 방식으로 접합된 트라스투주맙 바이오베타 HM2로 구성된 ADC); (6) ARX-788(Humphreys et al., *Cancer Res.*, 75: 369(2015))(비-천연 아미노산 링커 파라-아세틸-페닐알라닌(pAcF)을 통해 부위-특이적으로 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)에 접합된 단일클론 HER2 표적화 항체); (7) DHES0815A(Rinnerthaler et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 20(5):1115(2019)) (피롤로[2,1-c][1,4]벤조디아제핀 모노아미드(PBD-MA)에 연결된 단일클론 HER-2 표적화 항체); (8) MEDI4276(Li et al., *Cancer Cell*, 29:117-129(2016))(말레이미도카프로일 링커를 통해 강력한 튜블리신-기반 미세소관 억제제 AZ13599185에 부위 특이적 접합된 HER2 상의 2개의 상이한 에피토프를 표적으로 하는 HER2-이중특이성 항체로 구성된 nADC)); (9) XMT-1522(Bergstrom et al., *Cancer Res.*, 76 (2016))(아우리스타틴-기반 약물 페이로드 분자에 Dolaflexin<sup>®</sup> 플랫폼과 접합된 새로운 IgG1 항-HER2 단일클론 항체(HT-19)로 구성된 ADC(아우리스타틴 F-히드록시프로필아미드, AF-HPA)); 및 (10) RC48(Yao et al., *Breast Cancer Res. Treat.*, 153:123-133(2015))(절단가능한 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)과 접합된 인간화 항-HER2 항체 헤르투주맙)).

[0223] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 트라스투주맙 vc-세코-DUBA(SYD985), 구리 Cu 64-DOTA-트라스투주맙, 트라스투주맙 데록스테칸(DS-8201a), 및 (vic-) 트라스투주맙 듀오카르마이신으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 특정 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸(DS-8201a)이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는: XMT-1522; RC-48; ALT-P7(HM2-MMAE); ARX788; DHES0815A; MEDI4276; ADCT-502; 및 에르투막소맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 본원에 제공된 하나 이상의 방법에 사용될 수 있는 항-HER2 항체-약물 접합체의 추가 예는 각각이 본원에 참고로 포함되는 문헌에 기술된 것을 포함한다(U.S. 특허 번호 9,345,661; U.S. 특허 번호 7,879,325; U.S. 특허 번호 9,518,118; U.S. 특허 번호 8,337,856; U.S. 특허 번호 7,575,748; U.S. 특허 번호 8,309,300; U.S. 특허 번호 8,652,479; U.S. 특허 번호 9,243,069; Iwata et al., *Mol. Cancer Ther.*, 17(7) 1494-503(2018); Dokter et al., *Mol. Cancer Ther.*, 13(11): doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0040-T(2014); Chan et al., *EJNMMI Res.*, 1(15): doi: 10.1186/2191-219X-1-15(2011); Lambert et al., *J. Med. Chem.*, 28(57): 6949-64 (2014); Rinnerthaler et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 20(5): 1115(2019); 및 Banerji et al., *Lancet*, 20(8): P1124-1135 (2019) DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30328-6). HER2 항체-약물 접합체의 추가의 비제한적인 예에는 각각이 본원에 참고로 포함되는 문헌에 기술된 것을 포함한다(U.S. 특허 번호. 10,160,812;

U.S. 특허 번호 9,738,726; U.S. 특허 번호 10,092,659; U.S. 특허 번호 10,118,972; U.S. 특허 번호 10,155,821; U.S. 특허 번호 10,160,812; U.S. 특허 번호 8,663,643; U.S. 특허 출원 공개 번호 2019/0330368; 및 U.S. 출원 공개 번호 2019/0077880).

- [0225] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체 체중의 약 0.1mg 내지 10mg/kg(예를 들어, 대상체 체중의 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/kg)이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체 체중의 약 1mg 내지 7mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체 체중의 2mg 내지 6mg/kg이다.
- [0226] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체 체중의 약 5mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신의 용량은 대상체 체중 kg당 약 3.6mg이다.
- [0227] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체에게 투여된 항-HER2 항체-약물 접합체의 첫 번째 용량으로 대상체 체중의 약 4mg/kg에 이어 후속 용량으로 대상체 체중의 약 3mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 대상체에게 투여된 항-HER2 항체-약물 접합체의 첫 번째 용량으로 대상체 체중의 4mg/kg에 이어 후속 용량으로 대상체 체중의 3.5mg/kg이다.
- [0228] 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 대상체 체중의 약 5.4mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 대상체에게 투여된 트라스투주맙 데록스테칸의 첫 번째 용량으로 대상체 체중의 약 5.4mg/kg에 이어 후속 용량으로 대상체 체중의 약 4.4mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 대상체 체중의 4.4mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 대상체 체중의 3.2mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 대상체에게 투여된 트라스투주맙 데록스테칸의 첫 번째 용량으로 대상체 체중의 4.4mg/kg에 이어 후속 용량으로 대상체 체중의 3.2mg/kg이다.
- [0229] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 치료적 유효량의 항-HER2 항체-약물 접합체를 함유한다. 다른 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체의 용량은 치료적 유효량 미만의 항-HER2 항체-약물 접합체를 함유한다(예를 들어, 원하는 임상 또는 치료 효과를 달성하기 위해 다중 용량이 제공되는 경우). 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 1 내지 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 한 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 1 내지 4주마다 1회 대상체에게 투여된다. 특정 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 한 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 3주마다 1회 투여된다.
- [0230] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 대상체에게 피하 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 대상체에게 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 5.4mg/kg의 용량으로 대상체에게 약 3주마다 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 첫번째 용량으로 약 5.4 mg/kg의 용량으로 투여되고, 이어서 약 4.4mg/kg의 후속 용량이 투여되며, 여기서 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 4.4mg/kg의 용량으로 투여되고, 이어서 약 3.2mg/kg의 후속 용량이 투여되며, 여기서 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 4.4mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 3주마다 1회 3.2mg/kg의 용량으로 정맥내 투여된다.
- [0231] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 약 3주마다 1회 약 250mg의 용량으로 투여되고 항-HER2 항체-약물 접합체는 피하 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 3주마다 1회 250mg의 용량으로 투여되고, 항-HER2 항체-약물 접합체는 피하 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3주마다 1회 약 3mg/kg의 용량으로 투여되고 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3.6mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 대상체에게 투여된 항-HER2 항체-약물 접합체의 첫 번째 용량으로 약 4mg/kg의 용량으로

로 약 3주마다 1회 투여된 후 후속 용량으로 약 3.5mg/kg 투여되고, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 3.6mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 21일 치료 주기로 대상체에게 투여되고 치료 주기당 1회 대상체에게 투여된다.

[0232] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3.6mg/kg의 용량으로 약 매주 1회 투여되며, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 특정 구현양태에서(항-HER2 항체-약물 접합체의 투여가 21일 치료 주기에서 지연된 경우), 항-HER2 항체-약물 접합체는 주기 길이가 21일로 재동기화될 때까지 약 3.6mg/kg의 용량으로 약 매주 1회 투여되고, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 특정 구현양태에서(항-HER2 항체-약물 접합체의 투여가 21일 치료 주기에서 지연된 경우), 항-HER2 항체-약물 접합체는 주기 길이가 21일로 재동기화될 때까지 3.6mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여되고, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.

[0233] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 대상체에게 투여된 항-HER2 항체-약물 접합체의 첫 번째 용량으로 21일 치료 주기마다 약 4mg/kg의 용량으로 1회 투여되고, 이어서 약 3.6mg/kg의 후속 용량을 투여하고, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 대상체에게 투여된 항-HER2 항체-약물 접합체의 첫 번째 용량으로 21일 치료 주기마다 5mg/kg의 용량으로 1회 투여되고, 이어서 3.6mg/kg의 후속 용량을 투여하고, 여기서 항-HER2 항체-약물 접합체는 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.

[0234] 일부 구현양태에서, 처음 21일 치료 주기 동안 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 5.4mg/kg이고 후속 21일 치료 주기 동안 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 4.4mg/kg이다. 일부 구현양태에서, 처음 21일 치료 주기 동안 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 5.4mg/kg이고 후속 21일 치료 주기 동안 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 3.2mg/kg이다.

[0235] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 패키지 삽입물의 지침에 따라 제조 및 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 의료진의 지시 하에 정맥내 또는 피하 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 패키지 삽입물에 따라 저장된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0236] **F. 병용 요법**

[0237] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체를 포함하는 병용 요법을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현양태에서, 병용 요법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현양태에서, 병용 요법은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체로 이루어진다.

[0238] 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 21일 치료 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 150mg 내지 약 650mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 약 300mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 약 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 21일 치료 주기의 매일에 1일 2회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다.

[0239] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 약 3주마다 1회 약 4mg/kg의 용량으로 투여되고 항-HER2 항체-약물은 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)는 정맥내 투여된다.

[0240] 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3.6mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 아도-트라스투주맙 엠탄신은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 3주마다 1회 약 3mg/kg의 용량으로 투여되고, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신은 약 2.4mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 아도-트라스투주맙 엠탄신은 정맥내 투여된다.

[0241] 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 3주마다 약 3.6mg/kg 내지 약 7mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 5.4mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 4.4mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3.2mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양

태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 21일 치료 주기당 1회 대상체에게 투여된다.

[0242] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이고 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회, 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 구현양태에서, 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3주마다 1회 투여된다.

[0243] 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸을 포함하는 병용 요법을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현양태에서, 병용 요법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸으로 본질적으로 이루어진다. 일부 구현양태에서, 병용 요법은 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸으로 이루어진다.

[0244] 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 아도-트라스투주맙 엠탄신은 21일 치료 주기로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 약 300mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 2회 300mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 약 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 1일 1회 600mg의 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 21일 치료 주기의 매일에 1일 2회 대상체에게 투여된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙은 대상체에게 경구로 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸은 약 3.6mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다. 일부 구현양태에서, 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸은 약 4mg/kg의 용량으로 약 3주마다 1회 투여되고 아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 데록스테칸은 정맥내 투여된다.

[0245] **G. 치료 결과**

[0246] 일부 구현양태에서, 대상체를 치료하는 것은 유방암 세포 성장 억제, 유방암 세포 증식 억제, 유방암 세포 이동 억제, 유방암 세포 침습 억제, 유방암의 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소 또는 제거, 유방암 종양의 크기(예를 들어, 부피) 감소, 유방암 종양 수 감소, 유방암 세포 수 감소, 유방암 세포 괴사, 파이롭토시스, 종양중, 세포자연사, 자가포식 또는 기타 세포 사멸 유도, 대상체의 생존 시간 증가, 또는 다른 약물 또는 요법의 치료 효과 향상을 포함한다.

[0247] 일부 구현양태에서, 대상체를 치료하는 것은 뇌 전이 세포 성장 억제, 뇌 전이 세포 증식 억제, 뇌 전이 세포 이동 억제, 뇌 전이 세포 침습 억제, 뇌 전이의 하나 이상의 징후 또는 증상의 감소 또는 제거, 뇌 전이의 크기(예를 들어, 부피) 감소, 뇌 전이 수의 감소, 뇌 전이 세포 괴사, 파이롭토시스, 종양중, 세포자연사, 자가포식 또는 기타 세포 사멸 유도, 대상체의 생존 시간 증가, 또는 다른 약물 또는 요법의 치료 효과 향상을 포함한다.

[0248] 일부 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 대상체를 치료하면 약 10% 내지 70%(예를 들어, 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% 또는 70%)의 종양 성장 억제(TGI) 지수가 생성된다. 바람직하게는, 대상체를 치료하면 적어도 약 70%(예를 들어, 약 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 TGI 지수가 생성된다. 보다 바람직하게는, 대상체를 치료하면 TGI 지수가 적어도 약 85%(예를 들어, 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)의 TGI 지수가 생성된다. 훨씬 더 바람직하게는, 대상체를 치료하면 적어도 약 95%(예를 들어, 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%)의 TGI 지수가 생성된다. 가장 바람직하게는, 대상체를 치료하면 약 100% 이상(예를 들어, 약 100%, 101%, 102%, 103%, 104%, 105%, 106%, 107%, 108%, 109%, 110%, 111%, 112%, 113%, 114%, 115%, 116%, 117%, 118%, 119%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150% 이상)의 TGI 지수가 생성된다.

[0249] 특정 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체로 대상체를 치료하면 투카티닙 또는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 사용될 때 관찰되는 TGI 지수보다 더 큰 TGI 지수가 생성된다. 일부 경우에서, 대상체를 치료하면 투카티닙이 단독으로 사용될 때 관찰되는 TGI 지수보다 더 큰 TGI 지수가 생성된다. 다른 경우에, 대상체를 치료하면 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 사용될 때 관찰되는 TGI 지수보다 더 큰 TGI 지수가 생성된다. 일부 구현양태에서, 대상체를 치료하면 투카티닙 또는 항-HER2 항체-약물 접합체가 단독으로 사용될 때 관찰되는 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 큰 TGI 지

수가 생성된다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0250] 일부 구현양태에서, 투카티닙과 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합은 상승적이다. 특정 구현양태에서, 상승적 조합과 관련하여, 대상체를 치료하면 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합이 부가적 효과를 생성하는 경우 예상되는 TGI 지수보다 더 큰 TGI 지수가 생성된다. 일부 경우에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합이 투여될 때 관찰된 TGI 지수는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합이 부가적 효과를 생성하는 경우 예상되는 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 크다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0251] 한 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)로 암을 치료하는 방법은 기준선과 비교하여 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 투여 후 대상체에서 하나 이상의 치료 효과의 개선을 초래한다. 일부 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 유방암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 전체 생존, 또는 이들의 임의의 조합이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 유방암으로부터 유래된 종양의 크기이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 감소된 종양 크기이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 안정된 질환이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 부분 반응이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 완전 반응이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 객관적 반응률이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응 지속기간이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응까지의 시간이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 무진행 생존이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 전체 생존이다. 한 구현양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 암 퇴행이다.

[0252] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 다음 기준을 포함한다(RECIST 기준 1.1):

	범주	기준
표적 병변을 기준으로	완전 반응(CR)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절은 단축이 < 10mm으로 감소해야 한다..
	부분 반응(PR)	최장 직경(LD)의 기준선 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 LD 합계에서 ≥ 30% 감소
	안정된 질환(SD)	시험 중 LD의 최소 합계를 기준으로 하여 PR 자격을 얻기 위한 충분한 수축도 없고 PD 자격을 얻기 위한 충분한 증가도 없다.
	진행성 질환(PD)	시험 중에 기록된 표적 LD의 최소 합계 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 기준으로 하여 표적 병변의 LD 합계에서 ≥ 20% (및 ≥ 5mm) 증가.
비-표적 병변 기준으로	CR	모든 비표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정상화. 모든 림프절은 크기가 비병리적이어야 한다(단축 < 10mm).
	SD	하나 이상의 비표적 병변의 지속 또는/및 정상 한계 위로 종양 마커 수준의 유지
	PD	하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존의 비표적 병변의 명백한 진행

[0253]

[0254] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한 치료의 유효성은 객관적인 반응률을 측정하여 평가한다. 일부 구현양태에서, 객관적 반응률은 최소 기간 동안 미리 정해진 양의 종양 크기 감소를 갖는 환자의 비율이다. 일부 구현양태에서 객관적 반응률은 RECIST v1.1을 기반으로 한다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어

도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 20%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 30%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 40%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 50%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 60%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 70%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 85%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 90%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 95%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 98%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 99%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 20%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 30%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 40%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 50%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 60%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 70%-80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 80%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 85%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 90%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 95%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 98%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 적어도 99%이다. 한 구현양태에서, 객관적 반응률은 100%이다.

[0255] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 암(예를 들어, 유방암)에서 유래된 종양의 크기를 측정함으로써 평가된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 투여 이전의 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 10%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 20%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 30%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 40%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 50%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 60%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 70%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 85% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 90% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 95% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 98% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 99% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 투여 이전의 암으로부터 유래된 종양의 크기와 비교하여 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 10%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 20%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 30%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 40%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 50%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 60%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 70%-80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 80% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 85% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 90% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 95% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 98% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 99% 감소된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 100% 감소된다. 일부 구현양태에서, 유방암으로부터 유래된 종양의 크기는 유방촬영술, 초음파촬영 또는 자기공명영상촬영(MRI)에 의해 측정된다(Gruber et. al., 2013, *BMC Cancer*. 13:328).

[0256] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한

치료에 대한 반응은 암(예를 들어, 유방암)에서 유래된 종양의 퇴행을 촉진한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 본원에 설명된 투카티닙 투여 전 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 10% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 20% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 40% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 50% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 60% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 70% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 85% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 90% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 95% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 98% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 99% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 100% 퇴행한다. 일부 구현양태에서, 종양의 퇴행은 유방촬영술, 초음파촬영 또는 자기공명영상촬영(MRI)에 의해 측정된다(Gruber et. al., 2013, *BMC Cancer*, 13:328).

[0257] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합의 투여 후 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합에 대한 반응 지속기간을 측정함으로써 평가된다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 6개월이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 1년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 2년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 3년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 4년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 약 5년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합의 투여 후 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 6개월이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여

후 적어도 1년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 2년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 3년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 4년이다. 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체의 조합물에 대한 반응 지속기간은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체 조합물의 투여 후 적어도 5년이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다.

[0258] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 암(예를 들어, 유방암)에서 유래된 뇌 전이의 크기를 측정함으로써 평가된다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합의 투여 전 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 10%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 20%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 30%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 40%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 50%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 60%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 70%-80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 85% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 90% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 98% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 약 99% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합의 투여 전 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 10%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 20%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 30%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 40%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 50%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 60%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 70%-80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 80% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 85% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 90% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 95% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 98% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 99% 감소한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기는 적어도 100% 감소한다.

[0259] 본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 사용을 위한 생성물의 한 구현양태에서, 본원에 기재된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합을 사용한 치료에 대한 반응은 암(예를 들어, 유방암)에서 유래된 뇌 전이의 퇴행을 촉진한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 본원에 기술된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 투여 전 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 10% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 20% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 30% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 40% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 50% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 60% 내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 70%

내지 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 85% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 90% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 95% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 98% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 약 99% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 본원에 설명된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 투여 전 암으로부터 유래된 뇌 전이의 크기에 비해 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 10% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 20% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 30% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 40% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 50% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 60% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 70% 내지 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 80% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 85% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 90% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 95% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 98% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 99% 퇴행한다. 한 구현양태에서, 암으로부터 유래된 뇌 전이는 적어도 100% 퇴행한다.

[0260] 일부 구현양태에서, 본원에 기술된 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합의 투여에 대한 뇌 전이의 크기, 진행, 퇴행 및/또는 반응은 RANO-BM 기준 중 하나 이상을 사용하여 결정된다(Lin, N.U. *et al. The Lancet* 16 (June 2015): e270-e27).

[0261] **H. 조성물**

[0262] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 투카티닙 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신) 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 투카티닙, 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신), 및 약제학적으로 상 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0263] 일부 구현양태에서, 투카티닙은 약 0.1nM 내지 10nM(예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 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 10nM)의 농도로 존재한다. 다른 구현양태에서, 투카티닙은 약 10nM 내지 100nM(예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100nM)의 농도로 존재한다. 일부 다른 구현양태에서, 투카티닙은 약 100nM 내지 1,000nM(예를 들어, 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1,000nM)의 농도로 존재한다. 또 다른 구현양태에서, 투카티닙은 적어도 약 1,000nM 내지 10,000nM(예를 들어, 적어도 약 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200, 2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000, 또는 이상 nM)의 농도로 존재한다.

[0264] 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 0.1nM 내지 10nM(예를 들어, 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 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 10nM)의 농도로 존재한다. 다른 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 10nM 내지 100nM(예를 들어, 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100nM)의 농도로 존재한다. 일부 다른 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 약 100nM 내지 1,000nM(예를 들어, 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1,000nM)의 농도로 존재한다. 또 다른 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 적어도 약 1,000nM 이상 내지 10,000nM(예를 들어, 적어도 약 1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,400, 1,500, 1,600, 1,700, 1,800, 1,900, 2,000, 2,100, 2,200,

2,300, 2,400, 2,500, 2,600, 2,700, 2,800, 2,900, 3,000, 3,100, 3,200, 3,300, 3,400, 3,500, 3,600, 3,700, 3,800, 3,900, 4,000, 4,100, 4,200, 4,300, 4,400, 4,500, 4,600, 4,700, 4,800, 4,900, 5,000, 5,100, 5,200, 5,300, 5,400, 5,500, 5,600, 5,700, 5,800, 5,900, 6,000, 6,100, 6,200, 6,300, 6,400, 6,500, 6,600, 6,700, 6,800, 6,900, 7,000, 7,100, 7,200, 7,300, 7,400, 7,500, 7,600, 7,700, 7,800, 7,900, 8,000, 8,100, 8,200, 8,300, 8,400, 8,500, 8,600, 8,700, 8,800, 8,900, 9,000, 9,100, 9,200, 9,300, 9,400, 9,500, 9,600, 9,700, 9,800, 9,900, 10,000, 또는 이상 nM)의 농도로 존재한다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 아도-트라스투주맙 엠탄신이다. 일부 구현양태에서, 항-HER2 항체-약물 접합체는 트라스투주맙 데록스테칸이다.

[0265] 아도-트라스투주맙 엠탄신의 제조, 이의 사용 방법, 및 아도-트라스투주맙 엠탄신의 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법의 추가 예는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,575,748; 7,097,840; 및 8,337,856에 기술되어 있으며; 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0266] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 임의의 표준 제약 담체, 완충제 및 부형제, 예를 들어 포스페이트-완충 식염수 용액, 물, 및 에멀전(예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전), 및 다양한 유형의습윤제 또는 보조제를 포함한다. 적합한 약제학적 담체 및 이들의 제형은 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, 19th ed. 1995)에 기재되어 있다. 바람직한 약제학적 담체는 활성제의 의도된 투여 방식에 의존한다.

[0267] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 약물의 조합(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 임의로 다른 치료 성분을 함유할 수 있다.

[0268] 활성 성분으로서 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))를 포함하는)은 통상적인 약제학적 배합 기술에 따라 적합한 약제학적 담체 또는 부형제와 긴밀하게 혼합하여 조합될 수 있다. 투여에 원하는 제제 형태에 적합한 임의의 담체 또는 부형제는 본원에 개시된 화합물과 함께 사용하기 위해 고려된다.

[0269] 약제학적 조성물은 경구, 국소, 비경구, 폐, 비강 또는 직장 투여에 적합한 것을 포함한다. 임의의 주어진 경우에 가장 적합한 투여 경로는 부분적으로 암 상태의 성질 및 심각도 및 또한 임의로 HER2 상태 또는 암의 병기에 의존할 것이다.

[0270] 다른 약제학적 조성물은 전신(예를 들어, 장내 또는 비경구) 투여에 적합한 것을 포함한다. 전신 투여는 경구, 직장, 설하 또는 음순하 투여를 포함한다. 비경구 투여는, 예를 들어 정맥내, 근육내, 세동맥내, 피내, 피하, 복강내, 뇌실내 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제형, 정맥내 주입, 경피 패치 등의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현양태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 종양내 투여될 수 있다.

[0271] 폐 투여용 조성물은 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)) 또는 이의 염의 분말, 및 적합한 담체 또는 운반체의 분말로 이루어진 건조 분말 조성물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 폐 투여용 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 적합한 건조 분말 흡입기 장치로부터 흡입될 수 있다.

[0272] 전신 투여용 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))으로 이루어진 건조 분말 및 적절한 담체 또는 부형제의 분말 조성물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 전신 투여용 조성물은 정제, 캡슐제, 환제, 시럽제, 용액제 및 현탁액제로 나타낼 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0273] 일부 구현양태에서, 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))은 약제학적 계면활성제를 추가로 포함한다. 다른 구현양태에서, 조성물은 동결보호제를 추가로 포함한다. 일부 구현양태에서, 동결 보호제는 글루코스, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 나트륨 글루타메이트, PVP, HPβCD, CD, 글리세롤, 말토스, 만니톨, 및 사카로스로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0274] 본 개시내용에서 사용하기 위한 약제학적 조성물 또는 의약은 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 사용하는 표준 기술에 의해 제형화될 수 있다. 적합한 약제학적 담체는 본 명세서 및 문헌에 기재되어

있다(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., University of the Sciences in Philadelphia, Lippencott Williams & Wilkins(2005)).

[0275] 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))의 제어-방출 비경구 제형은 임플란트, 유성 주사 또는 미립자 시스템으로서 제조될 수 있다. 전달 시스템의 광범위한 개요는 본원에 참고로 포함되는 문헌에 기술되어 있다(Banga, A.J., THERAPEUTIC PEPTIDES AND PROTEINS: FORMULATION, PROCESSING, AND DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Company, Inc., Lancaster, PA,(1995)). 미립자 시스템에는 마이크로스피어, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 나노스피어 및 나노입자가 포함된다.

[0276] 중합체는 본 개시내용의 조성물의 이온-제어 방출에 사용될 수 있다. 제어된 약물 전달에 사용하기 위한 다양한 분해성 및 비분해성 중합체 매트릭스가 당업계에 공지되어 있다(Langer R., Accounts Chem. Res., 26:537-542(1993)). 예를 들어, 블록 공중합체인 폴락사머 407은 저온에서 점성이 있지만 이동성 액체로 존재하지만 체온에서는 반고체 겔을 형성한다. 이는 재조합 인터루킨 2 및 우레아의 제형화 및 지속 전달을 위한 효과적인 비히클인 것으로 밝혀졌다(Johnston et al., Pharm. Res., 9:425-434(1992); 및 Pec et al., J. Parent. Sci. Tech., 44(2):58 65(1990)). 대안적으로, 수산화인회석은 단백질의 제어 방출을 위한 미세담체로서 사용되어 왔다(Ijntema et al., Int. J. Pharm., 112:215-224(1994)). 또 다른 측면에서, 리포솜은 지질-캡슐화된 약물의 약물 표적화 뿐만 아니라 제어 방출을 위해 사용된다(Betageri et al., LIPOSOME DRUG DELIVERY SYSTEMS, Technomic Publishing Co., Inc., Lancaster, PA(1993)). 치료 단백질의 제어된 전달을 위한 수많은 추가 시스템이 알려져 있다(U.S. 특허 번호 5,055,303, 5,188,837, 4,235,871, 4,501,728, 4,837,028 4,957,735 및 5,019,369, 5,055,303; 5,514,670; 5,413,797; 5,268,164; 5,004,697; 4,902,505; 5,506,206, 5,271,961; 5,254,342 및 5,534,496; 각각은 본원에 참조로 포함된다).

[0277] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예: 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합의 경구 투여를 위해, 약제학적 조성물 또는 약제는 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 통상적인 수단에 의해 제조된, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 본 개시내용은 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 (a) 희석제 또는 충전제, 예를 들어 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스), 글리신, 펙틴, 폴리아크릴레이트 또는 인산수소칼슘, 황산칼슘, (b) 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 염, 금속성 스테아레이트, 콜로이드성 이산화규소, 수소화 식물성 기름, 옥수수 전분, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트 또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우 또한 (c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스; 원하는 경우 (d) 봉해제, 예를 들어 전분(예: 감자 전분 또는 나트륨 전분), 글리콜레이트, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; (e) 습윤제, 예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 (f) 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미료와 함께 포함하는 정제 및 젤라틴 캡슐, 또는 이들 약물의 건조된 고체 분말을 제공한다.

[0278] 정제는 당업계에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나 사용 전에 물 또는 기타 적합한 비히클과 구성을 위한 건조 제품으로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들어 현탁제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소화된 식용 지방; 유화제, 예를 들어 레시틴 또는 아카시아; 비-수성 비히클, 예를 들어 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 또는 분별 식물성 오일; 및 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산과 함께 통상적인 수단으로 제조될 수 있다. 제제는 또한 완충염, 향미제, 착색제 또는 감미제를 적절하게 함유할 수 있다. 원하는 경우, 경구 투여용 제제는 활성 화합물(들)의 제어 방출을 제공하도록 적절하게 제형화될 수 있다.

[0279] 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 국소 투여를 위한 전형적인 제형은 크림, 연고, 스프레이, 로션 및 패치를 포함한다. 그러나, 약제학적 조성물은 주사기 또는 다른 장치들로 임의의 유형의 투여, 예를 들어 피내, 피부밑, 정맥내, 근육내, 피하, 비강내, 뇌내, 기관내, 동맥내, 복강내, 방광내, 흉막내, 관상동맥 또는 종양내 주사용으로 제형화될 수 있다. 흡입(예를 들어, 에어로졸)에 의한 투여, 또는 경구 또는 직장 투여를 위한 제형이 또한 고려된다.

[0280] 경피 적용에 적합한 제형은 임의로 담체와 함께 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 바람직한 담체는 숙주의 피부를 통한 통과를 돕기 위한 흡수성 약리학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들어,

경피 장치는 지지 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 화합물을 연장되 시간 기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 전달하기 위한 속도 제어 장벽 및 장치를 피부에 고정하는 수단을 포함하는 봉대의 형태이다. 매트릭스 경피 제형도 또한 사용할 수 있다.

[0281] 본원에 기재된 조성물 및 제형(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 테룩스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))는 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 지속적인 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 투여 용기로 제공될 수 있다. 주사가 가능한 조성물은 바람직하게는 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 바람직하게는 지방 에멀전 또는 현탁액으로부터 제조된다. 조성물은 멸균되거나 보존제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유효제, 용액 촉진제, 삼투압 조절용 염 또는 완충제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분(들)은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 살균된 발열원이 없는 물과 함께 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 또한, 다른 치료학적으로 가치 있는 물질을 포함할 수도 있다. 조성물은 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조된다.

[0282] 흡입에 의한 투여를 위해, 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 테룩스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))을 포함하는)는 적절한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 사용하여 가압팩 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이 제시의 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공하여 투여 단위를 결정할 수 있다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물(들) 및 적합한 분말 베이스, 예를 들어 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다.

[0283] 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 테룩스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신))을 포함하는)은 또한 직장 조성물, 예를 들어, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 베이스를 함유하는 좌제 또는 체류 관장제로 제형화될 수 있다.

[0284] 또한, 활성 성분(들)은 데포 제제로 제형화될 수 있다. 이러한 지속성 제형은 이식(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염과 함께 제형화될 수 있다.

[0285] 투카티닙의 약제학적 조성물

[0286] 일부 구현양태에서, 투카티닙 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 약제학적 조성물은 투카티닙의 고체 분산체를 포함한다.

[0287] 고체 분산체는 일반적으로 약물 물질 및 분산 중합체를 적합한 용매에 용해시켜 공급 용액을 형성하고, 이어서 공급 용액을 분무 건조하여 고체 분산체를 형성(및 용매 제거)함으로써 제조된다. 분무 건조는 알려진 공정이다. 분무 건조는 일반적으로 투카티닙 및 분산 중합체를 적합한 용매에 용해시켜 공급 용액을 제조함으로써 수행된다. 공급 용액은 분무기를 통해 건조 챔버로 펌핑될 수 있다. 공급 용액은 2-유체 초음파와 노즐, 압력 노즐, 회전 노즐 및 2-유체 비-초음파와 노즐과 같은 당업계에 공지된 통상적인 수단에 의해 분무될 수 있다. 그런 다음 건조 챔버에서 용매를 제거하여 고체 분산체를 형성한다. 일반적인 건조 챔버는 강제 공기, 질소, 질소-농축 공기 또는 아르곤과 같은 뜨거운 기체를 사용하여 입자를 건조한다. 건조 챔버의 크기는 입자 특성 또는 처리량을 달성하기 위해 조정될 수 있다. 고체 분산체는 바람직하게는 통상적인 분무 건조 기술에 의해 제조되지만, 용융 압출, 동결 건조, 회전 증발, 드럼 건조 또는 기타 용매 제거 공정과 같은 당업계에 공지된 다른 기술이 사용될 수 있다.

[0288] 일부 구현양태에서, (a) 투카티닙 및 분산 중합체를 적합한 용매에 용해시키는 단계; 및 (b) 용매를 증발시켜 고체 분산체를 형성하는 단계를 포함하여, 고체 분산체를 제조하는 방법이 제공된다. 특정 구현양태에서, 단계 (b)에서 용매의 증발은 분무 건조, 용융 압출, 동결 건조, 회전 증발, 드럼 건조 또는 기타 용매 제거 공정에 의해 수행된다.

[0289] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP, HPMCAS 및 HPMC 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP, HPMCAS 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit® L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS 등급 M, HPMC 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정

구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55, CAP, HPMCAS 등급 M 및 HPMC로부터 선택된다.

[0290] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMCAS, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMCAS로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMCAS 등급 M, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMCAS 등급 M으로부터 선택된다.

[0291] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMC, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMC, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55, CAP 및 HPMC로부터 선택된다.

[0292] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP 및 CAP, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP 및 CAP로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55 및 CAP, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA, Eudragit<sup>®</sup> L100, HPMCP H-55 및 CAP로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA이다.

[0293] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체이다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 Eudragit<sup>®</sup>이다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 Eudragit<sup>®</sup> L100이다.

[0294] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 HPMCP이다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 HPMCP H-55이다.

[0295] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 CAP이다.

[0296] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 HPMCAS이다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 HPMCAS 등급 M이다.

[0297] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 바람직하게는 중성 또는 염기성이다.

[0298] 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 PVP-VA 및 HPMC로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 분산 중합체는 HPMC이다.

[0299] 적합한 용매는 투카티닙 및 분산 중합체 둘 모두가 적절한 용해도(1mg/mL 초과 용해도)를 갖는 용매 또는 용매 혼합물이다. 고체 분산체의 각 성분(즉, 투카티닙 및 분산 중합체)이 원하는 용해도를 얻기 위해 다른 용매를 필요로 하는 경우 용매 혼합물을 사용할 수 있다. 용매는 150°C 이하의 끓는점으로 휘발성일 수 있다. 또한, 용매는 독성이 비교적 낮아야 하며 국제조화위원회("ICH", The International Committee on Harmonization) 지침에 허용되는 수준으로 분산액에서 제거되어야 한다. 이 수준까지 용매를 제거하려면 트레이 건조와 같은 후속 처리 단계가 필요할 수 있다. 적합한 용매의 예는 메탄올("MeOH"), 에탄올("EtOH"), n-프로판올, 이소프로판올("IPA") 및 부탄올과 같은 알코올; 아세톤, 메틸 에틸 케톤("MEK") 및 메틸 이소부틸 케톤과 같은 케톤; 에틸 아세테이트("EA") 및 프로필 아세테이트와 같은 에스테르; 및 테트라히드로푸란("THF"), 아세토니트릴("ACN"), 메틸렌 클로라이드, 톨루엔 및 1,1,1-트리클로로에탄과 같은 다양한 기타 용매를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 디메틸 아세테이트 또는 디메틸설폭사이드("DMSO")와 같은 더 낮은 휘발성 용매가 사용될 수 있다. 중합체 및 투카티닙이 분무 건조 공정을 실행 가능하게 하기에 충분히 용해되는 한, 용매와 물의 혼합물을 사용할 수도 있다. 일반적으로, 저 용해도 약물의 소수성 특성으로 인해 비-수성 용매가 사용될 수 있으며, 이는 용매가 약 10중량% 미만의 물을 포함함을 의미한다.

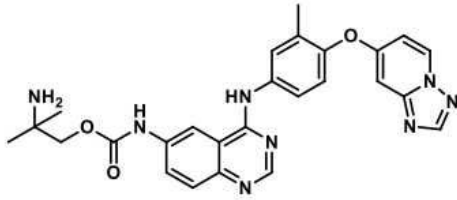
[0300] 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 MeOH 및 THF, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 약 1:3의 MeOH:THF 용매 시스템이다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 1:3 MeOH:THF 용매 시스템이다.

[0301] 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 MeOH, THF 및 물, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 MeOH, THF 및 물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 약 80:10:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 80:10:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 구현양태

에서, 적합한 용매는 약 82:8:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 82:8:10의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 약 82.2:8.2:9.6의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다. 특정 구현양태에서, 적합한 용매는 82.2:8.2:9.6의 THF:MeOH:물 용매 시스템이다.

- [0302] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 0.1중량% 내지 약 70중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 0.1중량% 내지 70중량% 범위이다.
- [0303] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 1중량% 내지 약 60중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 1중량% 내지 60중량% 범위이다.
- [0304] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 5중량% 내지 약 60중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 5중량% 내지 60중량% 범위이다.
- [0305] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 55중량% 내지 약 65중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 55중량% 내지 65중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 60중량%이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 60중량%이다.
- [0306] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 25중량% 내지 약 35중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 25중량% 내지 35중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 30중량%이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 30중량%이다.
- [0307] 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 45중량% 내지 약 55중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 45중량% 내지 55중량% 범위이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 약 50중량%이다. 특정 구현양태에서, 고체 분산체 중 투카티닙의 양은 분산 중합체에 대해 50중량%이다.
- [0308] 특정 구현양태에서, 고체 분산체는 비결정성 고체 분산체이다.
- [0309] 또 다른 구현양태는 투카티닙 및 분산 중합체의 고체 분산체, 및 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0310] 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 문헌에 상세히 설명되어 있다(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).
- [0311] 약제학적 조성물은 약물, 즉, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 훌륭한 표상을 제공하거나 약제학적 생성물, 즉 의약의 제조를 보조하기 위해(Ansel; Gennaro; and Rowe) 완충제, 분산제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 방향제, 향미제, 희석제 및 기타 공지된 첨가제와 같은 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.
- [0312] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 1 내지 약 70중량%; (b) 붕해제 약 0.1 내지 약 20중량%; (c) 오스모겐 약 0.1 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 10중량%; (e) 윤활제 약 0.1 내지 약 10중량%; 및 (f) 결합제/희석제 약 0.1 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0313] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 1 내지 70중량%; (b) 붕해제 0.1 내지 20중량%; (c) 오스모겐 0.1 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 10중량%; (e) 윤활제 0.1 내지 10중량%; 및 (f) 결합제/희석제 0.1 내지 25중량%를 포함한다.
- [0314] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 25 내지 약 60중량%; (b) 붕해제 약 5 내지 약 15중량%; (c) 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 윤활제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 결합제/희석제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0315] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 25 내지 60중량%; (b) 붕해제 5 내지 15중량%; (c) 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 3중량%; (e) 윤활제 0.1 내지 3중량%; 및 (f) 결합제/희석제 10 내지 25 중량%를 포함한다.

- [0316] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 40 내지 약 60중량%; (b) 붕해제 약 5 내지 약 15중량%; (c) 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 윤회제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 결합제/희석제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0317] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 붕해제 5 내지 15중량%; (c) 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 3 중량%; (e) 윤회제 0.1 내지 3중량%; 및 (f) 결합제/희석제 10 내지 25 중량%를 포함한다.
- [0318] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 1 내지 약 70중량%; (b) 붕해제 약 0.1 내지 약 20중량%; (c) 오스모겐 약 0.1 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 10중량%; (e) 윤회제 약 0.1 내지 약 10중량%; 및 (f) 충전제 약 0.1 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0319] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 1 내지 70중량%; (b) 붕해제 0.1 내지 20중량%; (c) 오스모겐 0.1 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 10중량%; (e) 윤회제 0.1 내지 10중량%; 및 (f) 충전제 0.1 내지 25 중량%를 포함한다.
- [0320] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 25 내지 약 60중량%; (b) 붕해제 약 1 내지 약 10중량%; (c) 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 윤회제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 충전제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0321] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 25 내지 60중량%; (b) 붕해제 1 내지 10중량%; (c) 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 3중량%; (e) 윤회제 0.1 내지 3중량%; 및 (f) 충전제 10 내지 25 중량%를 포함한다.
- [0322] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 40 내지 약 60중량%; (b) 붕해제 약 1 내지 약 10중량%; (c) 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 윤회제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 충전제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0323] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 붕해제 1 내지 10중량%; (c) 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 활택제 0.1 내지 3중량%; (e) 윤회제 0.1 내지 3중량%; 및 (f) 충전제 10 내지 25 중량%를 포함한다.
- [0324] 특정 구현양태에서, 오스모겐은 NaCl 및 KCl, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0325] 특정 구현양태에서, 윤회제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0326] 특정 구현양태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다.
- [0327] 특정 구현양태에서, 결합제/희석제는 미정질 셀룰로스이다. 특정 구현양태에서, 결합제/희석제는 결합제 및 희석제 둘 모두로서 작용한다.
- [0328] 특정 구현양태에서, 결합제는 미정질 셀룰로스이다.
- [0329] 특정 구현양태에서, 희석제는 미정질 셀룰로스이다.
- [0330] 특정 구현양태에서, 충전제는 락토스이다.
- [0331] 특정 구현양태에서, 붕해제는 크로스포비돈 및 중탄산나트륨( $\text{NaHCO}_3$ ), 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 붕해제는 크로스포비돈 및 중탄산나트륨으로부터 선택된다. 특정 구현양태에서, 붕해제는 중탄산나트륨이다. 특정 실시양태에서, 붕해제는 크로스포비돈이다.
- [0332] 특정 구현양태에서, 조성물은 중탄산나트륨을 함유한다. 투카티닙은 가수분해 또는 기타 수단을 통해 카르바메이트 불순물로 천천히 분해될 수 있다:



- [0333] 중탄산나트륨은 카르바메이트 불순물로의 분해를 늦추는 데 도움이 된다. 중탄산나트륨은 또한 정제가 다양한 습도에 노출될 때 일관된 정제 봉해를 제공하는 데 도움이 된다.
- [0334] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙; 및 (b) 중탄산나트륨을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0335] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 1 내지 약 70중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 약 0.1 내지 약 30중량%을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0336] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 1 내지 70중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 0.1 내지 30중량%를 포함한다.
- [0337] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 1 내지 약 70중량%; (b) 중탄산나트륨 약 0.1 내지 약 30중량%를 포함하고 ; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체인 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0338] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 1 내지 70중량%; (b) 중탄산나트륨 0.1 내지 30중량% ; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체를 포함한다.
- [0339] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 25 내지 약 60중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 약 1 내지 약 15중량%을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0340] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 25 내지 60중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 1 내지 15중량%를 포함한다.
- [0341] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 25 내지 약 60중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 약 1 내지 약 15중량%; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0342] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 25 내지 60중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 1 내지 15중량%; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체를 포함한다.
- [0343] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 40 내지 약 60중량%; 및 (b) 중탄산나트륨 약 1 내지 약 15중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0344] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 중탄산나트륨 1 내지 15중량%를 포함한다.
- [0345] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 40 내지 약 60중량%; (b) 중탄산나트륨 약 1 내지 약 15중량%; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0346] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 중탄산나트륨 1 내지 15중량%; 및 (c) 나머지 중량은 기타 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체를 포함한다.
- [0347] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산체 약 40 내지 약 60중량%; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택된 봉해제 약 5 내지 약 15중량%; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택되는 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 콜로이드성 이산화규소인 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 마그네슘 스테아레이트인 윤활제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 미정질 셀룰로스인 결합제/희석제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0348] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 및 이들의 혼합물로 이루어진 균에서 선택되는 봉해제 5 내지 15중량%; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 균에서 선택되는 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 콜로이드성 이산화규소인 활택제 0.1 내지 3중량%; (e) 마그네슘 스테아레이트인 윤활제 0.1 내지 3중량%; 및 (f) 미정질 셀룰로스인 결합제/희석

제 10 내지 25중량%를 포함한다.

[0349] 특정 구현양태는 (a) 투카티닙의 고체 분산액 약 40 내지 약 60중량%; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택되는 붕해제 약 1 내지 약 10중량%; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택되는 오스모겐 약 15 내지 약 25중량%; (d) 콜로이드성 이산화규소인 활택제 약 0.1 내지 약 3중량%; (e) 마그네슘 스테아레이트인 윤활제 약 0.1 내지 약 3중량%; 및 (f) 락토스인 충전제 약 10 내지 약 25중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0350] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 (a) 투카티닙의 고체 분산체 40 내지 60중량%; (b) 크로스포비돈, 중탄산나트륨(NaHCO<sub>3</sub>) 및 이들의 혼합물로 이루어진 균에서 선택되는 붕해제 1 내지 10중량%; (c) NaCl, KCl 및 이들의 혼합물로 이루어진 균에서 선택되는 오스모겐 15 내지 25중량%; (d) 콜로이드성 이산화규소인 활택제 0.1 내지 3중량%; (e) 마그네슘 스테아레이트인 윤활제 0.1 내지 3 중량%; 및 (f) 락토스인 충전제 10 내지 25중량%를 포함한다.

[0351] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 하기로 이루어진 균으로부터 선택된다:

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	약 50
붕해제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	약 6
오스모겐	NaCl	약 5
오스모겐	KCl	약 5
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25
<b>입상</b>		
결합제/희석제	미정질 셀룰로오스- Avicel®	약 19.25
오스모겐	NaCl	약 4.625
오스모겐	KCl	약 4.625
붕해제	폴리플라스돈	약 4
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	약 50
붕해제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	약 6
붕해제	NaHCO <sub>3</sub>	약 3
오스모겐	NaCl	약 5
오스모겐	KCl	약 5
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25
<b>입상</b>		
결합제/희석제	미정질 셀룰로오스- Avicel®	약 16.25
오스모겐	NaCl	약 4.625

[0352]

오스모겐	KCl	약 4.625
붕해제	폴리플라스돈	약 4
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	약 50
붕해제	크로스포비돈 - Polypylasdone ®	약 6
오스모겐	NaCl	약 10.625
오스모겐	KCl	약 10.625
충전제	락토즈	약 21.25
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25
<b>입상</b>		
활택제	콜로이드성 이산화규소	약 0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	약 0.25

[0353]

[0354] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	50
붕해제	크로스포비돈 - Polyplasdone®	6
오스모겐	NaCl	5
오스모겐	KCl	5
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25
<b>입상</b>		
결합제/희석제	미정질 셀룰로오스- Avicel®	19.25
오스모겐	NaCl	4.625
오스모겐	KCl	4.625
붕해제	폴리플라스돈	4
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	50
붕해제	크로스포비돈 - Polyplasdone ®	6
붕해제	NaHCO <sub>3</sub>	3
오스모겐	NaCl	5
오스모겐	KCl	5
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25
<b>입상</b>		
결합제/희석제	미정질 셀룰로오스- Avicel®	16.25
오스모겐	NaCl	4.625

[0355]

오스모겐	KCl	4.625
붕해제	폴리플라스돈	4
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25

기능	성분	%혼합
API	투카티닙의 고체 분산체	50
붕해제	크로스포비돈- Polyplasdone®	6
오스모겐	NaCl	10.625
오스모겐	KCl	10.625
충전제	락토즈	21.25
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25
<b>입상</b>		
활택제	콜로이드성 이산화규소	0.5
윤활제	마그네슘 스테아레이트	0.25

[0356]

[0357]

약제학적 조성물은 바람직하게는 치료적 유효량의 투카티닙을 함유한다. 그러나, 일부 구현양태에서, 조성물의 다중 용량이 필요할 수 있는 경우, 각각의 개별 용량은 치료적 유효량의 투카티닙의 일부를 함유한다(예를 들어, 치료적 유효량을 위해서는 2개 이상의 정제가 필요하다). 따라서, 본 출원에서 약제학적 조성물이 치료적 유효량을 함유한다고 언급하는 경우, 이는 조성물이 1회 용량(예를 들어, 1개의 정제) 또는 다중 용량(예를 들어, 2개의 정제)일 수 있음을 의미한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 1 내지 500mg의 투카티닙을 함유한다.

[0358]

특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 400mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 400mg의 투카티닙을 함유한다.

[0359]

특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 100mg(예를 들어, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 95mg, 약 100mg)의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 100mg(예를 들어, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100mg)의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 25 내지 약 75mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 25 내지 75mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 50mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 50mg의 투카티닙을 함유한다. 상기 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되고 50mg의 투카티닙을 함유한다.

[0360]

특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 300mg(예를 들어, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 190mg, 약 200mg, 약 210mg, 약 220mg, 약 230mg, 약 240mg, 약 250mg, 약 260mg, 약 270mg, 약 280mg, 약 290mg, 약 300mg)의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 100 내지 300mg(예를 들어, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 210mg, 220mg, 230mg, 240mg, 250mg, 260mg, 270mg, 280mg, 290mg, 300mg)의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 100 내지 약 200mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 100 내지 200mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 125 내지 약 175mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 125 내지 175mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 약 150mg의 투카티닙을 함유한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 150mg의 투카티닙을 함유한다. 상기 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 정제로서 제형화된다. 비제한적인 예로서, 약제학적 조성물은 정제로 제형화되고 150mg의 투카티닙을 함유한다.

- [0361] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 치료될 상태에 적절한 임의의 편리한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 척수강내 및 경막의 포함), 경피, 직장, 비강, 국소(협측 및 설하 포함), 안구내, 질내, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 비경구 투여가 요구되는 경우, 조성물은 멸균되고 주사 또는 주입에 적합한 용액 또는 현탁액 형태일 것이다.
- [0362] 화합물은 임의의 편리한 투여 형태, 예를 들어 정제, 분말, 캡슐, 분산액, 현탁액, 시럽, 스프레이, 좌약, 겔, 에멀전, 패치 등으로 투여될 수 있다.
- [0363] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 전형적으로 경구로 투여된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물은 전형적으로 정제, 캐플릿, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 환제, 과립 또는 현탁액으로서 투여된다.
- [0364] 투카티닙의 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법의 추가 예는 미국 특허 번호 9,457,093에 기재되어 있으며, 이는 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0365] 본원에 기재된 약제학적 조성물은 투카티닙의 하나 이상의 다형체를 포함할 수 있다. 투카티닙의 예시적인 다형체 및 이의 제조 방법은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재되어 있으며, 이는 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0366] 일부 구현양태에서, 약제학적 조성물은 비결정성 투카티닙을 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 비결정성(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 비결정성)이다.
- [0367] 일부 구현양태에서, 약제학적 조성물은 투카티닙의 결정질 다형체를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 결정질이다(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 결정질).
- [0368] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 A를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 A(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 A)이다.
- [0369] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 B를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 B(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 B)이다.
- [0370] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 C를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 C(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 C)이다.
- [0371] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 D를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 D(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 D)이다.
- [0372] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 E를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 E(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 E)이다.
- [0373] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 F를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 F(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 F)이다.
- [0374] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 G를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 G(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 G)이다.
- [0375] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 H를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 H(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 H)이다.
- [0376] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 I를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 I(예를 들어, 적어도 80%,

적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 I)이다.

- [0377] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 J를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 J(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 J)이다.
- [0378] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 K를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 K(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 K)이다.
- [0379] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 L를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 L(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 L)이다.
- [0380] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 M를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 M(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 M)이다.
- [0381] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 N를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 N(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 N)이다.
- [0382] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 O를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 O(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 O)이다.
- [0383] 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물은 미국 특허 번호 9,168,254에 기재된 바와 같은 투카티닙의 다형체 형태 P를 포함한다. 특정 구현양태에서, 약제학적 조성물 중 투카티닙은 실질적으로 형태 P(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 형태 P)이다.

**I. 제조품 및 키트**

- [0385] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 대상체에서 유방암을 효과적으로 치료 또는 개선하기 위한 제조품 또는 키트를 제공하며, 여기서 제조품 또는 키트는 본 개시내용의 약제학적 조성물(예를 들어, 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)를 포함하는 약제학적 조성물)을 포함한다.
- [0386] 제조품 또는 키트는 유방암, 특히 HER2 양성 및/또는 전이성 유방암을 치료하거나 효과를 개선하는데 적합하다. 일부 구현양태에서, 암은 진행된 암이다. 일부 다른 구현양태에서, 암은 약물-내성 암이다. 어떤 경우에는 암이 다중약물-내성 암이다.
- [0387] 본 개시내용의 다양한 방법을 수행하기 위한 재료 및 시약은 방법의 실행을 용이하게 하기 위해 제조 물품 또는 키트로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "키트"는 과정, 검정, 분석 또는 조작을 용이하게 하는 물품의 조합을 포함한다. 특히, 본 개시내용의 키트는, 예를 들어 진단, 예후, 요법 등을 포함하는 광범위한 적용에서 유용성을 발견한다.
- [0388] 제조품 또는 키트는 화학 시약 및 기타 구성 요소를 포함할 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 제조품 또는 키트는 투카티닙 및 항-HER2 항체-약물 접합체(예를 들어, 트라스투주맙 데록스테칸 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신)의 조합 또는 이들의 약제학적 조성물, 샘플 튜브, 홀더, 트레이, 랙, 접시, 플레이트, 용액, 완충액, 또는 기타 화학 시약을 투여하기 위한 사용자에게 대한 지침, 기구 및 시약을 제한 없이 포함할 수 있다. 본 개시내용의 제조품 또는 키트는 또한, 예를 들어 뚜껑이 있는 상자에 편리한 보관 및 안전한 운송을 위해 포장될 수 있다.

**III. 예시적인 구현양태**

- [0390] 본원에 설명된 실시예 및 구현양태는 단지 예시의 목적을 위한 것이며 그에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구의 범위 내에 포함되어야 함을 이해해야 한다. 본원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 서열 수탁 번호는 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 여기에 포함된다.

- [0391] 본 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전하게 이해될 것이다. 그러나 그것들은 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본원에 기술된 실시예 및 구현양태는 단지 예시를 위한 것이며, 이에 비추어 다양한 수정 또는 변경이 당업자에게 제안될 것이며 본 출원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다.
- [0392] **실시예**
- [0393] **실시예 1: 투카티닙 + T-DM1 전임상 실험**
- [0394] 전임상 데이터는 투카티닙과 T-DM1의 조합이 시험관 내 HER2+ 유방암 모델에서 개선된 항종양 활성을 초래했다는 것을 보여준다. HER2+ 유방암-유래 세포주에서, T-DM1과 조합된 투카티닙은 부가적 또는 상승적 활성을 야기하였다(도 1). BT-474, SK-BR-3, AU-565, HCC-1419, HCC-2218 및 UACC-893 세포주는 투카티닙의 경우 0.01nM-25 μM, T-DM1의 경우 0.01ng/ml-25 μg/ml에 걸친 약물 농도 범위로 처리되었다. 세포독성은 CELLTITER-GLO<sup>®</sup> 검정을 사용하여 96시간에 평가되었다. 조합 활성은 HSA 부가성 모델을 사용하여 평가되었으며 이소볼로그래프 분석은 히트 맵에 표시되었다. 히트맵은 각 용량 조합에 대한 부가성의 절대 편차를 나타낸다; 삽입 히트맵은 이러한 편차에 대한 p-값을 나타낸다. 이들 HER2+ 세포주에서 투카티닙과 T-DM1의 세포독성 활성에 대한 이소볼로그래프 분석은 SK-BR-3 AU565 세포주에서 부가적 활성을 입증한 반면, BT-474, HCC-1419, HCC-2218 및 UACC-893 세포주에서는 상승적 활성이 관찰되었다.
- [0395] HER2+ 피하 이종이식편을 보유하는 마우스에서, 투카티닙과 T-DM1의 조합 투여는 어느 한 약물 단독과 비교할 때 증가된 종양 조절을 생성하였다(도 2a). 세포주-유래(CDX) BT-474 유방암 세포를 면역약화된 암컷 마우스의 옆구리에 피하 이식했다. 동물을 투카티닙(50mg/kg, 경구, 연구 기간 동안 1일 2회)으로 치료한 반면, T-DM1 및 IgG-DM1 비결합 대조군 ADC는 정맥내(10mg/kg, 단일 용량) 투여하였다. 각 연구 부문은 각각 9마리의 동물로 구성되었다. 연구의 지정된 엔드포인트까지 종양 부피를 모니터링하였다. p-값은 투카티닙/T-DM1 조합을 가장 가까운 단일 약제 부문(참조 괄호)과 비교하는 t-테스트 분석에 의해 결정되었다. 이 모델에서 투카티닙 및 T-DM1의 조합은 3개의 완전 반응과 6개의 부분 반응을 생성한 반면, 투카티닙 단독은 8개의 부분 반응을 생성하고 T-DM1 단독은 9개의 부분 반응을 생성했다.
- [0396] 도 2b는 2개의 HER2+ 환자-유래(PDX) 유방암 모델의 결과를 보여준다. 이러한 T-DM1 내성 환자-유래(PDX) 모델에서 투카티닙은 종양 성장을 억제했으며 투카티닙과 T-DM1의 조합은 두 약물의 단독과 비교할 때 종양 조절을 증가시켰다.
- [0397] 이들 실험을 위해, IHC에 의해 3+를 기록하고 폐로 전이된 2개의 T-DM1 내성 유방암 종양 모델이 선택되었다. 종양 단편을 면역약화된 마우스의 옆구리에 피하 이식했다. 동물을 투카티닙(50mg/kg, 경구, 연구 기간 동안 1일 2회)으로 치료한 반면, T-DM1 및 IgG-DM1 비-결합 대조군 ADC는 정맥내(10mg/kg, 단일 용량) 투여하였다. 각 연구 부문은 각각 8마리의 동물로 구성되었다. 연구의 지정된 엔드포인트까지 종양 부피를 모니터링하였다. p-값은 투카티닙/T-DM1 조합을 가장 가까운 단일 약제 부문(참조 괄호)과 비교하는 t-테스트 분석에 의해 결정되었다. CTG-0708 모델에서 투카티닙 및 T-DM1의 조합은 2개의 완전 반응과 6개의 부분 반응을 생성한 반면, 투카티닙 단독은 2개의 부분 반응을 생성하고 T-DM1 단독은 부분 또는 완전 반응을 생성하지 않았다. CTG-0807 모델에서 투카티닙 및 T-DM1의 조합은 8개의 부분 반응을 생성한 반면, 투카티닙 단독은 6개의 부분 반응을 생성하고 T-DM1 단독은 부분 또는 완전한 반응을 생성하지 않았다. 도 3은 부분 반응(PR) 및 완전 반응(CR)의 요약을 보여준다.
- [0398] **실시예 2: 아도-트라스투주맙 엠탄신(트라스투주맙 엠탄신; T-DM1)과 조합된 투카티닙(ONT-380)의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1b상 공개 연구**
- [0399] 이 임상 시험은 T-DM1과 조합된 투카티닙의 안전성, 내약성 및 예비 임상 활성을 평가하였다. 연구 ONT-380-004는 T-DM1과 조합된 투카티닙의 최대 내약성 용량(MTD) 또는 권장 2상 용량(RP2D)을 식별하기 위해 설계된 HER2+ mBC가 있는 대상체를 대상으로 한 1b상, 공개 라벨, 다기관, 3+3 용량 증량 연구였다. 대상체들은 트라스투주맙 및 탁산을 개별적으로 또는 조합하여 사용한 이전 요법의 병력이 있었으며; 용량 증량 및 MTD-확장 코호트의 대상체의 경우 트라스투주맙 및 탁산을 사용한 이전 요법은 전이성 질환에 대한 것이어야 한다. CNS 질환-확장 코호트의 대상체의 경우, 트라스투주맙 및 탁산(함께 또는 별도로)은 신보조 요법, 보조 요법 또는 전이성 질환에 대한 요법의 일부로서 연구 등록 전에 임의의 시간에 제공되었을 수 있다.
- [0400] 57명의 T-DM1 미경험 대상체가 치료를 받았다(Borges 2018). 투카티닙 MTD는 승인된 용량의 T-DM1(21일마다 3.6mg/kg)과 조합하여 300mg을 1일 2회 경구 투여(PO BID)하는 것으로 결정되었다. MTD에서 치료를 받은 50명의

대상체 중  $\geq 40\%$ 의 대상체에서 발생하는 가장 흔한 유해사례(AE)은 메스꺼움, 설사, 피로, 코피, 두통, 구토, 변비 및 식욕 감소였고; 대부분의 AE는 1등급 또는 2등급이었다. 이 50명의 대상체에서 PFS 중앙값은 8.2개월(95% CI: 4.8, 10.3)이었다; 48명의 평가 가능한 대상체 중 임상 이익률(CBR, 완전 반응(CR) 또는 부분 반응[PR] 또는 안정된 질환[SD]의 최고 반응이 > 6개월인 대상체)은 58%(28명)였다. MTD로 치료받은 50명의 대상체 중 34명(68%)이 측정가능한 질병을 가지고 있었고 객관적 반응률(ORR) 47%로 반응을 평가할 수 있었다(CR이 있는 대상체 1명, PR이 있는 대상체 15명, SD가 있는 대상체 14명, 질병 진행이 있는 대상체 4명). 질병이 치료에 반응한 대상체 중 반응 지속기간 중앙값(DOR)은 6.9개월(95% CI: 2.8, 19.8)이었다.

- [0401] MTD에서 치료받은 50명의 대상체 중 30명(60%)이 연구 시작 시점에 뇌 전이가 있었다. 이 30명 대상체 중 21명(70%)이 치료를 받지 않았거나 이전에 치료를 받았고 진행성 뇌 전이가 있었다. 뇌 전이가 있는 대상체의 PFS 중앙값은 6.7개월(95% CI: 4.1, 10.2)이었다. 이 30명의 대상체 중 21명은 측정가능한 질병이 있었고 48%의 ORR로 반응을 평가할 수 있었다(CR이 있는 대상체 1명, PR이 있는 대상체 9명, SD가 있는 대상체 10명, 진행성 질병이 있는 대상체 1명). 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따르면, 이들 대상체 중 전체 반응 지속기간의 중앙값은 7개월(95% CI: 1.5, NE)이었다.
- [0402] 투카티닙과 T-DM1의 조합은 뇌 전이가 있는 대상체를 포함하여 임상 활성의 증거와 함께 허용가능한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌다. 요약하면, 이 조합은 뇌-특이적 반응률이 38.5%(95% CI: 15.2-72.3), PFS 중앙값 8.2개월(95% CI: 4.8-10.3)인 뇌 전이를 갖는 환자에서 활성을 포함하여 객관적 반응률(ORR) 47%(95% CI 29.8-64.9)로 고무적인 임상 활동을 보여주었다. T-DM1과 투카티닙은 허용가능한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌으며, 가장 흔한 유해사례는 메스꺼움(72%), 설사(60%) 및 피로(56%)였으며, 대부분의 사례는 1 또는 2등급이었다.
- [0403] **실시예 3: 절제불가능한 국소-진행성 또는 전이성 HER2+ 유방암이 있는 대상체를 위한 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)과 조합된 투카티닙 또는 위약의 무작위, 이중 맹검, 3상 연구**
- [0404] 이 실시예는 이전에 임의의 환경(별도 또는 조합)에서 탁산 및 트라스투주맙으로 치료를 받은 적이 있는 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성 HER2+ 유방암 환자에서 아도-트라스투주맙 엠탄신과 조합된 투카티닙 또는 위약의 이중 맹검 연구를 설명한다.
- [0405] **연구 목표**
- [0406] **1차**
- [0407] 치료 부문 간의 고형 종양 반응 평가 기준(RECIST) v1.1에 따른 조사자 평가에 의한 무진행 생존(PFS)을 비교한다
- [0408] **주요 2차**
- [0409] 치료 부문 간의 전체 생존(OS) 비교한다
- [0410] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 조사자 평가에 의한 객관적 반응률(ORR) 비교한다
- [0411] **기타 2차**
- [0412] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 맹검 독립 중앙 검토(BICR)에 의한 PFS를 평가한다
- [0413] 치료 부문 간의 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상체에서 RECIST v1.1에 따라 조사자 평가에 의해 PFS를 평가한다.
- [0414] 치료 부문 간의 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상에서 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 PFS를 평가한다.
- [0415] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의한 ORR을 평가한다
- [0416] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 조사자 평가에 의한 반응 지속기간(DOR) 평가한다
- [0417] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 조사자 평가에 의한 임상 이익률(CBR;  $\geq 6$  개월 동안 CBR; 안정 질환[SD] 또는 불-완전 반응[CR]/비-진행성 질환[PD] 또는 완전 반응[CR] 또는 부분 반응[PR]의 최고 반응)을 평가한다.
- [0418] 치료 부문 간의 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의한 CBR을 평가한다
- [0419] T-DM1과 조합된 투카티닙의 안전성을 평가한다

- [0420] **탐색적**
- [0421] 투카티닙 및 T-DM1의 조합 투여 후 투카티닙 및 DM1의 약동학(PK)을 평가한다
- [0422] 투카티닙에 대한 반응 및 내성과 관련하여 탐색적 바이오마커를 평가한다
- [0423] 치료 부문 간의 임상 시험 의료 자원 활용(HCRU)을 평가한다
- [0424] 치료 부문 간의 환자 보고된 결과(PRO) 및 건강-관련 삶의 질(QoL)을 평가한다
- [0425] **연구 집단**
- [0426] 적격한 대상체는 적어도 18세이고 절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성(LA/M) 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)-양성 유방암이 있고 기대 수명이 적어도 6개월이다. 대상체는 조직학적으로 확인된 HER2+ 암종이 있어야 하고, 임의의 환경(별도 또는 조합)에서 탁산 및 트라스투주맙으로 사전 치료를 받았으며, 진행되었거나 마지막 전신 요법에 견디지 못해야 한다. 무작위 배정 전에 호르몬 수용체(HR) 상태도 알아야 한다. 대상체는 기준선에서 동부협력종양학회(ECOG) 수행 상태  $\leq 1$ , 적절한 심장 기능 및 적절한 신장, 간 및 혈액 기능을 가져야 한다. 연구 치료 시작 후 12개월 이내에 투카티닙, T-DM1, 라파티닙(라파티닙을  $\leq 21$ 일 동안 투여하고 질병 진행 또는 중증 독성 이외의 이유로 중단한 경우 제외), 네라티닙, 아파티닙, 트라스투주맙 데록스테칸(DS8201a) 또는 기타 시험용 항-HER2 또는 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR) 제제 또는 HER2 티로신 키나제 억제제(TKI) 제제로의 사전치료는 허용되지 않는다. 사전 페르투주맙 요법이 허용되지만 필수는 아니다. 대상체는 이전의 전신 항암 요법(호르몬 요법 포함), 비-중추 신경계(CNS) 방사선 요법 또는 다른 개입적 임상 시험의 참여로부터 치료 후  $>3$ 주이어야 한다.
- [0427] 뇌 자기공명영상(MRI) 스크리닝에서 치료되지 않은 뇌 전이가 있는 대상체는 즉각적인 국소 요법이 필요하지 않은 경우 적격이다. 이전에 국소 요법으로 치료를 받은 뇌 전이가 있는 대상은 치료 이후 뇌 전이가 안정한 경우; 또는 이전의 국소 CNS 요법 이후에 진행이 있었다면 국소 요법을 사용한 즉각적인 재치료가 필요하지 않은 경우 자격이 있다. 새로 확인된 병변에 대한 치료가 시작되는 경우, 평가 가능한 질병의 다른 부위가 존재하고 다음과 같이 연구 치료의 첫 번째 용량 이전에 치료가 완료된 경우 대상체는 여전히 자격이 있을 수 있다: 정위 방사선수술(SRS)이  $\geq 7$ 일 이전에 완료되었거나, 전체 뇌 방사선 요법이  $\geq 14$ 일 이전에 완료되었거나, 수술 절제 이후 시간이  $\geq 28$ 일인 경우. 증상 조절을 위해 텍사메타손(또는 등가물)의 1일 총 용량이  $>2$ mg인 전신 코르티코스테로이드의 지속적인 사용은 허용되지 않는다. 조절이 잘 되지 않는 전신발작 또는 복합 부분발작, 또는 CNS-지시 요법에도 불구하고 뇌 전이로 인한 명백한 신경학적 진행이 있는 대상체는 허용되지 않는다.
- [0428] **예정 대상체 수**
- [0429] 약 460명의 대상체(치료 부문당 약 230명의 대상체)가 이 연구에서 무작위화될 것이다.
- [0430] **연구 디자인**
- [0431] 이것은 절제불가능한 LA/M HER2+ 유방암이 있고 임의의 환경에서 탁산 및 트라스투주맙으로 사전 치료를 받은 적이 있는 대상체에서 T-DM1과 조합된 투카티닙의 효과와 안전성을 평가하기 위해 설계된 무작위, 이중 맹검, 위약-조절된, 국제, 다기관, 3상 연구이다. 대상체들은 1:1 방식으로 무작위 배정되어 T-DM1과 조합하여 투카티닙 또는 위약을 21일 주기로 투여받게 될 것이다. 무작위화는 전이성 질환, HR 상태, 뇌 전이의 존재 또는 이력, ECOG 수행 상태에 대한 치료 라인별로 계층화된다.
- [0432] 연구 치료를 받는 동안, 용량 보류 또는 중단과 관계없이 대상체는 진행에 대해 처음 24주 동안은 6주마다, 그 이후에는 9주마다 평가될 것이다. 연구 치료의 완료 후 및 질병 진행의 발생 후, 연구의 두 부문에 있는 대상체는 연구 종료 또는 동의 철회 때까지 생존을 위해 계속 추적 조사될 것이다.
- [0433] 독립 데이터 모니터링 위원회(IDMC)는 관련 종합 안전성 데이터(맹검 및 비맹검)를 주기적으로 검토하고 후원자에게 권고할 것이다. 안전성은 또한 연구 전반에 걸쳐 후원자가 지속적으로 맹검 기준으로 모니터링할 것이다.
- [0434] **연구용 생성물, 용량 및 투여 방식**
- [0435] 대상체는 21일 주기로 연구 치료를 받도록 1:1 방식으로 무작위화될 것이다: 대조 부문: 위약 1일 2회 경구(PO BID) 투여; T-DM1 3.6mg/kg을 21일 마다 정맥내(IV) 투여 또는 실험 부문: 투카티닙 300mg PO BID; T-DM1 3.6mg/kg 21일 마다 IV 투여.
- [0436] **치료 기간**

- [0437] 연구 치료는 허용할 수 없는 독성, 질병 진행, 동의 철회 또는 연구 종료까지 계속될 것이다. 방사선학적 진행, CNS 증상의 발병 또는 대상체에게 즉각적인 위험을 초래할 수 있는 것으로 생각되는 방사선학적 변화에 대한 명확한 증거가 없는 경우, 방사선학적 진행의 명백한 증거가 나타날 때까지 치료를 계속하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 위약에서 투카티닙으로의 교차는 허용되지 않는다. RECIST v1.1에 따라 뇌에서 분리된 진행이 있는 것으로 평가된 대상체는 의료 모니터의 승인을 받아 CNS 질환에 대한 국소 요법을 받은 후 임상적 이익을 위해 연구 치료를 계속할 자격이 있을 수 있다.
- [0438] **효능 평가**
- [0439] RECIST v1.1(Eisenhauer 2009)에 따른 질병 반응은 조사자 평가 및 BICR 모두에 의해 평가될 것이다. 반응 평가에는 절제불가능한 LA/M 질환의 알려진 모든 부위(최소한 흉부, 복부 및 골반 포함)의 측정이 포함되며, 바람직하게는 고품질 나선형 조영제 컴퓨터 단층촬영(CT)을 기준선에서 투여 중단과 상관없이 처음 24주 동안 6주마다 및 그 이후에는 9주마다 측정한다. 양전자 방출 단층촬영(PET)/CT(고품질 CT 스캔이 포함된 경우) 및/또는 MRI 스캔도 적절하게 수행될 수 있으며 다른 알려진 질병 부위의 추가 영상화(예를 들어, 피부 병변에 대한 피부 병변 사진, 뼈 병변에 대한 핵 뼈 스캔 영상)를 수행할 수 있다.
- [0440] 뇌의 조영제 MRI는 스크리닝에서 발견된 뇌 전이 또는 뇌 전이의 이전 병력이 있는 대상체에게만 동일한 일정으로 요구될 것이다. 새로운 뇌 병변이 임상적으로 의심되는 경우 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서 뇌의 추가 조영제 MRI는 수행될 수도 있다.
- [0441] 치료 결정은 방사선 스캔의 국소 평가를 기반으로 내려질 것이다. 각 대상체에 대한 반응 평가는 조사자 평가에 의한 RECIST v1.1에 따른 PFS 사례가 문서화될 때까지 계속될 것이다. 생존에 대한 추적 조사는 연구 종료 또는 동의 철회까지 계속될 것이다.
- [0442] **약동학적 평가**
- [0443] PK 평가는 투카티닙 및 DM1의 정상 상태 PK를 평가하기 위해 모든 대상체에서 주기 3에서 주기 6까지 수행될 것이다. 약 50명의 대상체(각 치료 부문에서 25명)가 DM1의 PK에 대한 투카티닙의 효과를 평가하기 위해 주기 2의 1일, 2일, 3일 및 5일에 추가 PK 샘플링과 함께 PK 하위 연구에 참여할 것이다.
- [0444] **바이오마커 평가**
- [0445] 혈액 샘플은 투카티닙에 대한 반응 및 내성과 관련하여 탐색적 바이오마커를 평가하기 위해 주기 1의 1일, 주기 3의 1일 및 치료 종료(EOT) 시에 투여 전 수집될 것이다.
- [0446] **기타 평가 - 삶의 질**
- [0447] 건강-관련 QoL은 유럽 삶의 질 5차원 3레벨(EQ-5D-3L) 도구, 유럽 암 연구 및 치료 기구(EORTC) 삶의 질-설문지(QLQ-C30), 유해사례(AE) 또는 관심 증상에 초점을 맞추도록 맞춤화된 국립 암 연구소의 환자-보고 결과 버전의 유해사례 공통 용어 기준(NCIPRO-CTCAE) 설문지, 및 암 요법의 기능적 평가-유방(FACTB)을 포함하는 표준화된 평가 도구를 사용하여 프로토콜-지정 시점에 평가될 것이다.
- [0448] **안전성 평가**
- [0449] 안전성 평가에는 AE의 감시 및 기록, 신체 검사 결과 및 실험실 테스트가 포함될 것이다. 심장 박출률의 평가는 다중-게이트 획득(MUGA) 스캔 또는 심장초음파(ECHO)로 수행될 것이다.
- [0450] **통계적 방법**
- [0451] **계층화**
- [0452] 계층화 인자는 전이성 질환에 대한 치료 라인(첫 번째 라인 대 기타), HR 상태(양성/음성), 치료되거나 치료되지 않은 뇌 전이의 존재 또는 이력(예/아니오), 및 ECOG 수행 상태(0 대 1)를 포함할 것이다. 뇌 전이의 존재에 대한 계층화는 병력 및 조영제 뇌 MRI 스크리닝의 조사자 평가를 기반으로 할 것이다.
- [0453] **목표 및 엔드포인트**
- [0454] 이 연구는 절제불가능한 국소-진행성 또는 전이성(LA/M) HER2+ 유방암이 있는 대상체에서 T-DM1과 조합된 투카티닙 대 위약의 효능 및 안전성을 평가할 것이다.
- [0455] **조사 계획**

[0456] 연구 설계 요약

[0457] 이것은 절제불가능한 LA/M HER2+ 유방암이 있고 임의의 환경에서 탁산 및 트라스투주맙으로 사전 치료를 받은 적이 있는 대상체에서 T-DM1과 조합된 투카티닙의 효과와 안전성을 평가하기 위해 설계된 무작위, 이중맹검, 위약-대조, 국제, 다기관, 3상 연구이다. 대상체는 1:1 방식으로 무작위화되어 다음 2개 치료 군 중 1개에서 21일 주기의 치료를 받을 것이다: 대조 부문: 위약 PO BID로 제공; T-DM1 3.6mg/kg을 21일마다 정맥내(IV) 투여 및 실험 부문: 투카티닙 300mg PO BID; T-DM1 3.6mg/kg IV 매 21일 마다 투여.

[0458] 투카티닙 또는 위약은 이중 맹검 방식으로 대상체에게 분배될 것이다. 프로토콜 정의된 방문 및 주기 번호지정은 T-DM1 투여 날짜에 의해 결정되어 T-DM1의 투여 보류 또는 지연을 허용한다. 연구 치료는 허용할 수 없는 독성, 질병 진행, 동의 철회 또는 연구 종료까지 계속될 것이다. 질병 반응 및 진행은 RECIST v1.1을 사용하여 평가될 것이다. 연구 치료 중에 방사선학적 질병 평가는 용량 보류 또는 중단에 관계없이 처음 24주 동안은 6주마다, 그 이후에는 9주마다 수행될 것이다. 방사선학적 진행, CNS 증상의 발병 또는 대상체에게 즉각적인 위험을 초래할 수 있는 것으로 생각되는 방사선학적 변화에 대한 명확한 증거가 없는 경우, 방사선학적 진행의 명백한 증거가 나타날 때까지 치료를 계속하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. RECIST v1.1에 따라 뇌에서 분리된 진행이 있는 것으로 평가된 대상체는 의료 모니터의 승인을 받아 CNS 질환에 대한 국소 요법을 받은 후 임상적 이점을 위해 연구 치료를 계속할 자격이 있을 수 있다.

[0459] 연구 치료의 완료 후 및 질병 진행의 발생 후, 연구의 두 부문의 대상체는 연구 종료 또는 동의 철회까지 생존을 위해 계속 추적 조사될 것이다. 연구 전반에 걸쳐 후원자에 의해 맹검 기준으로 안전성이 모니터링될 것이다. 독립적인 데이터 모니터링 위원회(IDMC)는 모든 관련 종합 안전 데이터(맹검 및 비맹검)를 정기적으로 검토할 것이다. 약 460명의 대상체(치료 부문당 약 230명의 대상체)가 이 연구에서 무작위화될 것이다. 연구 개략도는 도 4에 제공된다.

[0460] 약동학(PK) 하위연구는 DM1의 PK에 대한 투카티닙의 효과를 평가할 것이다. 추가 동의가 있으면 약 50명의 대상체(각 치료 부문에서 최소 25명의 대상체가 하위연구를 완료할 때까지 등록이 계속됨)가 주기 2의 1, 2, 3 및 5일에 추가 PK 평가가 수행되는 PK 하위연구에 참여할 것이다(도 5 참조).

[0461] 연구 집단

[0462] 대상체는 이 연구에 적격하기 위해 모든 등록 기준을 충족해야 한다. 적격성 기준은 조사자가 포기할 수 없으며 우수한 임상 관행 감사 및/또는 건강 규제 기관 감사의 경우 검토 대상이다.

[0463] 포함 기준

[0464] 1. 다음 중 하나로부터 무작위화 전에 제출된 종양 조직에 대한 후원자지정 종양 실험실 테스트에 의해 결정된 조직학적으로 확인된 HER2+ 전이성 유방 암증:

[0465] a. 보관 조직(가장 최근의 종양 조직 샘플이 바람직하다)

[0466] b. 보관 조직을 사용할 수 없는 경우, 이전에 방사선조사된 적이 없는 접근가능한 종양 병변의 새로 얻은 기준선 생검이 요구된다.

[0467] 2. 개별적으로 또는 조합하여 임의의 환경에서 탁산 및 트라스투주맙을 사용한 이전 치료의 이력. 사전 페르투주맙 요법이 허용되지만 필수는 아니다.

[0468] 3. 마지막 전신 요법 후 절제불가능한 LA/M 유방암이 진행되었거나(조사자가 확인한 대로), 마지막 전신 요법을 견디지 못하는 경우

[0469] 4. RECIST v1.1에서 평가가능한 측정가능 또는 측정불가 질병

[0470] 5. 무작위 배정 전에 HR(에스트로겐 수용체[ER]/프로게스테론 수용체[PR]) 상태를 알아야 한다.

[0471] 6. 동의 당시 연령 ≥18세

[0472] 7. ECOG 수행 상태 점수 0 또는 1

[0473] 8. 연구자의 의견으로 기대 수명 ≥6개월

[0474] 9. 다음에 의해 정의된 적절한 간 기능:

[0475] a. 총 빌리루빈 ≤ 1.5 X 정상 상한(ULN), 알려진 Gilbert병이 있는 대상체를 제외하고, 접합 빌리루빈이 ≤1.5

X ULN인 경우 등록할 수 있다

- [0476] b. 트랜스아미나제(아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루타믹 옥살로아세틱 트랜스아미나제[AST/SGOT] 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제/혈청 글루타믹 피루빅 트랜스아미나제[ALT/SGPT])  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times \text{ULN}$ )
- [0477] 10. 다음에 의해 정의된 적절한 기준선 혈액학적 매개변수:
  - [0478] a. 절대 호중구 수  $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
  - [0479] b. 혈소판 수  $\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$
  - [0480] c. 헤모글로빈  $\geq 9\text{g/dL}$
  - [0481] d. 연구 시작 전에 수혈된 대상체의 경우, 수혈 지원과 독립적으로 적절한 혈액학적 매개변수를 설정하기 위해 수혈은 치료 시작  $\geq 14$ 일 전에 이루어져야 한다
- [0482] 11. 해당되는 경우 신장 질환의 식단 수정(MDRD) 연구 방정식을 사용하여 추정된 사구체 여과율(GFR)  $\geq 50\text{mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2$
- [0483] 12. 국제 표준화 비율(INR) 및 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)/활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)를 변경하는 것으로 알려진 약물이 아닌 한, INR 및 PTT/aPTT  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ .
- [0484] 13. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 문서화된 심장초음파(ECHO) 또는 다중-게이트 획득 스캔(MUGA)에 의해 평가된 좌심실 박출률(LVEF)  $\geq 50\%$
- [0485] 14. 본원에 정의된 가임기 대상체의 경우 다음 조항이 적용된다:
  - [0486] a. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 7일 이내에 혈청 또는 소변 임신 검사(최소 민감도 25mIU/mL 또는 이에 상응하는 베타 인간 융모막 성선자극호르몬[ $\beta$ -hCG] 단위) 결과가 음성이어야 한다. 위양성 결과가 있고 대상체가 임신하지 않았다는 문서화된 확인이 있는 대상체는 참가 자격이 있다.
  - [0487] b. 연구 중 및 연구 약물 투여의 최종 용량 후 적어도 7개월 동안 임신을 시도하지 않는 데 동의해야 한다.
  - [0488] c. 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 약물 투여의 최종 용량 후 7개월까지 계속되는 모유 수유 또는 난자를 기증하지 않는다는 데 동의해야 한다.
  - [0489] d. 임신으로 이어질 수 있는 방식으로 성행위를 하는 경우, 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 전반에 걸쳐 및 연구 약물 투여의 최종 용량 후 적어도 7개월 동안 매우 효과적인 피임법(즉, 일관되고 올바르게 사용했을 때 연간 <1%의 실패율을 달성하는 방법)을 지속적으로 사용해야 한다. 매우 효과적인 피임 방법은 다음과 같다:
    - [0490] ○ 자궁 내 장치
    - [0491] ○ 양측 난관 폐쇄/결찰
    - [0492] ○ 정관수술한 파트너
    - [0493] ○ 대상체가 선호하고 일상적인 생활 방식을 선택하는 경우 성적인 금욕
- [0494] 15. 아버지가 될 수 있는 대상체의 경우 다음 규정이 적용된다:
  - [0495] a. 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 기간 내내 그리고 최종 연구 약물 투여 후 적어도 7개월 동안 계속 정자를 기증하지 않는 데 동의해야 한다.
  - [0496] b. 임신으로 이어질 수 있는 방식으로 가임기 사람과 성행위를 하는 경우, 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 연구 약물 투여 후 적어도 7개월 동안 지속적으로 차단 피임법을 사용해야 한다.
  - [0497] c. 임신 중이거나 모유 수유 중인 사람과 성생활을 하는 경우, 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 연구 약물 투여 후 적어도 7개월 동안 지속적으로 장벽 피임법을 사용해야 한다.
- [0498] 16. 대상체 또는 대상체의 법적 대리인은 서면 동의를 제공해야 한다.
- [0499] 17. 대상체는 연구 절차를 기꺼이 따르고 준수할 수 있어야 한다.

- [0500] 18. **CNS 포함** - 조영제 뇌 자기공명영상(MRI) 스크리닝에 기초하여, 대상체는 다음 중 적어도 하나가 있어야 한다:
- [0501] a. 뇌 전이의 증거 없음
- [0502] b. 즉각적인 국소 치료가 필요하지 않은 치료되지 않은 뇌 전이. 조영제 뇌 MRI 스크리닝에서 직경이 > 2.0cm의 치료되지 않은 CNS 병변이 있는 대상체의 경우 등록 전에 의료 모니터의 승인이 필요하다.
- [0503] c. 이전에 치료된 뇌 전이
- [0504] i. 이전에 국소 요법으로 치료한 뇌 전이는 치료 이후 안정적인 수 있거나 이전 국소 CNS 요법 이후 진행되었을 수 있으며, 단, 연구자의 의견에 따라 국소 요법으로 즉각적인 재치료를 위한 임상 징후가 없는 경우
- [0505] ii. 이 연구를 위한 스크리닝 동안 수행된 조영제 뇌 MRI에서 발견된 새로 확인된 병변에 대해 CNS 국소 요법으로 치료받은 대상체는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 등록 자격이 있을 수 있다:
- [0506] ● SRS 이후의 시간이 연구 치료제의 첫 번째 투여 전  $\geq 7$ 일, 전체-뇌 방사선 요법(WBRT) 이후의 시간이 연구 치료제의 첫 번째 투여 전  $\geq 14$ 일, 또는 외과적 절제 이후의 시간이  $\geq 28$ 일
- [0507] ● 평가가능한 질병의 다른 부위가 존재
- [0508] iii. 표적 병변과 비-표적 병변을 분류할 수 있도록 임의의 CNS 치료에 대한 관련 기록을 사용할 수 있어야 한다.
- [0509] **배제 기준**
- [0510] 1. 투카티닙, 네라티닙, 아파티닙, 트라스투주맙 데록스테칸(DS-8201a), 또는 임의의 다른 시험용 항-HER2, 항-EGFR 또는 HER2 TKI 제제를 사용한 이전 치료. 연구 치료 시작 후 12개월 이내에 라파티닙으로 이전 치료(라파티닙이  $\leq 21$ 일 동안 제공되었고 질병 진행 또는 중증 독성 이외의 이유로 중단된 경우 제외)
- [0511] 2. T-DM1을 사용한 이전 치료
- [0512] 3. 성공적으로 관리된 트라스투주맙에 대한 1등급 또는 2등급 주입 관련 반응을 제외하고, 트라스투주맙 또는 투카티닙과 화학적 또는 생물학적으로 유사한 화합물에 대한 알레르기 반응의 병력 또는 연구 약물의 임의의 부형제에 대한 공지된 알레르기
- [0513] 4. 연구 치료제의 첫 투여 전  $\leq 3$ 주에 임의의 전신 항암 요법(호르몬 요법 포함), 비-CNS 방사선, 실험 제제 또는 다른 중재적 임상 시험에 의한 치료. 호르몬 요법의 휴약기간에 대한 예외는 폐경 전 여성의 난소 억제에 사용되는 성선자극호르몬 방출 호르몬 작용제이며, 이는 허용되는 병용 약물이다.
- [0514] 5. 다음 예외를 제외하고  $\leq 1$ 등급으로 해결되지 않은 이전 암 요법과 관련된 모든 독성:
- [0515] ● 탈모증;
- [0516] ●  $\leq 2$ 등급으로 해결되어야 하는 신경병증;
- [0517] ● 울혈성 심부전(CHF), 발생 당시 심각도가  $\leq 1$ 등급이어야 하고 완전히 해결되어야 한다
- [0518] 6. 다음과 같은 임상적으로 중요한 심폐 질환:
- [0519] ● 치료가 필요한 심실성 부정맥
- [0520] ● 조사자가 판단한 증상성 고혈압 또는 조절되지 않는 무증상 고혈압
- [0521] ● 증상이 있는 CHF, 좌심실 수축기 기능장애 또는 박출률 감소의 병력이 있는 경우
- [0522] ● 추가 산소 요법이 필요한 진행성 악성 종양 또는 저산소증의 합병증으로 인한 휴식 시 중증 호흡곤란(유해사례에 대한 공통 용어 기준[CTCAE] 등급 3 이상)
- [0523] ● 심전도(ECG) 스크리닝에서  $\geq 2$ 등급 QTc 연장
- [0524] 7. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 알려진 심근 경색 또는 불안정 협심증
- [0525] 8. B형 또는 C형 간염의 알려진 보균자 또는 알려진 다른 만성 간 질환이 있는 경우

- [0526] 9. 인간 면역결핍 바이러스 양성으로 알려진 경우
- [0527] 10. 사전 동의 시점부터 연구 약물의 마지막 투여 후 7개월까지 임신 중이거나 수유 중이거나 임신을 계획 중인 대상체
- [0528] 11. 알약을 삼킬 수 없거나 약물의 적절한 경구 흡수를 방해하는 심각한 위장 질환이 있는 경우
- [0529] 12. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 강력한 CYP3A4 또는 CYP2C8 억제제의 사용, 또는 5일 이내에 강력한 CYP3A4 또는 CYP2C8 유도제의 사용. CYP3A4 또는 CYP2C8 유도제 및 억제제도 투카티닙 치료 중단 후 2주 이내에 병용 약물로 금지된다. 민감한 CYP3A 기질의 사용은 등록 2주 전과 연구 치료 중에 피해야 한다.
- [0530] 13. 뇌의 조영제 MRI 촬영 불가
- [0531] 14. 조사자의 의견으로 안전성이나 연구 절차 준수에 영향을 미칠 수 있는 기타 의학적, 사회적 또는 심리사회적 요인
- [0532] 15. 전신 치료가 필요한 다른 악성 종양에 대한 연구 치료 시작 후 2년 이내의 증거
- [0533] 16. **CNS 배제** - 뇌 MRI 스크리닝에 기초하여 대상체는 다음이 없어야 한다:
- [0534] a. 의료 모니터의 승인을 받지 않은 한, 치료되지 않은 뇌 병변의 크기가 > 2.0cm
- [0535] b. 텍사메타손(또는 이와 동등한 것) 1일 총 용량 > 2mg에서 뇌 전이 증상의 조절을 위한 전신 코르티코스테로이드의 지속적인 사용. 그러나 텍사메타손(또는 이와 동등한 것)의 1일 총 ≤2mg의 만성 안정 용량을 투여받는 대상체는 의료 모니터의 승인을 받아 자격이 될 수 있다.
- [0536] c. 크기 증가 또는 가능한 치료 관련 부종이 대상체에게 위험을 초래할 수 있는 해부학적 부위의 병변을 포함하여(이에 제한되지 않음) 즉각적인 국소 치료가 필요한 것으로 생각되는 임의의 뇌 병변(예: 뇌간 병변). 조영제 뇌 MRI를 스크리닝하여 확인된 이러한 병변에 대해 국소 치료를 받는 대상체는 CNS 포함 17c(ii)에 설명된 기준에 따라 연구에 여전히 적격일 수 있다.
- [0537] d. 조사자가 문서화한 알려진 또는 동시 연수막 질환
- [0538] e. 잘 조절되지 않는(>1/주) 전신 또는 복합 부분 발작, 또는 CNS-지시 요법에도 불구하고 뇌 전이로 인한 명백한 신경학적 진행
- [0539] **CNS-단독 진행 후 연구 치료에 대한 계속**
- [0540] 대상체가 RECIST v1.1에 따라 CNS에서 분리 진행(실질 뇌 또는 경막 전이를 포함하지만 두개골-기반 또는 연수막 전이는 포함하지 않음)이 발견되고 CNS 외부에서 질병 진행이 없는 경우, 대상체는 임상 이익을 허용하기 위해 임의의 진행성 뇌/경막 전이의 국소 치료(방사선 요법 또는 수술) 완료 후 연구 치료를 계속할 수 있다. 국소 치료는 대상체의 다음 반응 평가 시점 이전에 완료되어야 한다. 대상체는 뇌에서 이 PFS 사례 후 임상적 이익을 위해 연구 치료를 계속할 수 있지만, 연구 의료 모니터와의 논의 및 문서화된 승인이 필요하며 대상체는 전신 진행 또는 두 번째 분리된 CNS 진행까지 계속할 수 있다. 대상체는 처음에 할당된 동일한 치료 부문에 남아 있을 것이며, 다음 기준이 충족되고 대상체가 계속해서 임상적 혜택을 받는다면 연구를 계속할 수 있다:
- [0541] ● 대상체는 암 관련 증상의 악화 또는 임상적으로 유의한 질병 진행을 나타내는 징후를 경험하지 않는다. 임상적으로 악화되고(예: ECOG 또는 카르노프스키(Karnofsky) 수행 상태의 감소, 긴급한 의료 개입이 필요한 증상이 있는 급속한 질병 진행) 지속적인 치료로부터 추가 혜택을 받을 가능성이 없는 대상체는 연구 치료를 중단해야 한다.
- [0542] ● 대상체가 연구 약물에 내성이 있다.
- [0543] ● 의료 모니터의 검토 및 동의
- [0544] ● 대상체는 명백한 전신 진행의 증거가 없다.
- [0545] ● 대상체는 연구 기간 동안 이전에 분리된 CNS 진행이 없었다.
- [0546] ● 대상체는 연구에 대한 치료를 계속하기 전에 재동의할 것이다.
- [0547] 연구 치료는 국소 CNS 치료를 허용하기 위해 최대 6주까지 보류될 수 있다. 더 긴 보류는 의료 모니터에 의해 논의되고 승인되어야 한다.

- [0548] **투여되는 치료**
- [0549] 대상체는 1:1 방식으로 무작위 배정되어 다음 연구 치료 중 하나를 받는다: 대조 부문: 위약 정제 PO BID 및 T-DM1 3.6mg/kg IV 21일 마다 또는 ● 실험 부문: 투카티닙 300mg PO BID 및 T-DM1 3.6mg/kg IV 21일 마다
- [0550] **조사 연구 약물(투카티닙 또는 위약)**
- [0551] 이 프로토콜에서 연구 중인 연구용 제제인 투카티닙은 HER2를 선택적으로 억제하는 키나제 억제제이며, 관련 키나제 EGFR에 대해 제한된 활성을 나타낸다. 투카티닙 및 위약은 경구 투여용 노란색 타원형(150mg) 또는 원형(50mg) 캡슐 모양의 정제로 공급된다. 조사 연구 약물(투카티닙 또는 위약)은 맹검 방식으로 공급된다. 위약에서 투카티닙으로의 치료 교차는 허용되지 않을 것이다.
- [0552] **용량 및 투여**
- [0553] 연구 연구 약물(투카티닙 또는 위약)은 PO BID로 투여될 것이며 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 대상체는 약사 또는 조사자로부터 각 용량에 필요한 특정 정제 수에 대해 지시받을 것이다. 연구 치료 동안의 각 방문에서, 대상체는 다음 예정된 방문 전에 섭취해질 용량 수에 대해 적절한 수의 정제를 제공받을 것이다.
- [0554] 대상체들은 투카티닙/위약 정제를 하루에 두 번(아침에 한 번, 저녁에 한 번) 같은 날의 용량 사이에 약 8-12시간 간격으로 복용하도록 지시될 것이다. 대상체가 투카티닙의 예정된 용량을 놓치고 예정된 투약 시간 이후 6시간 미만이 경과한 경우 해당 용량을 즉시 복용해야 한다. 예정된 투여 시간 이후 6시간 이상이 경과한 경우, 대상체는 놓친 투여량을 복용해서는 안 되며, 기다렸다가 다음 정기 예정된 투여량을 복용하는 것이 권장된다. 정제는 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 하며 부수거나 씹거나 액체에 녹여서는 안 된다. 투여 당일 투카티닙 정제의 개별 단위 용량은 투여 전 최대 6시간 동안 주위 온도에 노출될 수 있다.
- [0555] 연구 시작 전에 완전한 투여 지침이 약사에게 제공될 것이다. 완전한 투여 지침은 또한 연구 대상체에게 제공될 것이며 투여 사이의 최소 시간, 식사와 관련된 투여, 및 놓친 투여에 대한 지침을 포함할 것이다. 연구용 연구 약물 투여 지침에 대한 대상체의 순응도는 대상체 일지 및 연구 약물 책임성을 사용하여 평가될 것이다.
- [0556] **T-DM1**
- [0557] **설명**
- [0558] T-DM1(KADCYLA<sup>®</sup>)은 이전에 트라스투주맙 및 탁산을 별도로 또는 조합하여 투여받은 HER2+ mBC 환자의 치료를 위해 단일 제제로 표시된 HER2-표적 항체 및 미세소관 억제제 접합체이다.
- [0559] **복용량, 제조 및 투여**
- [0560] T-DM1 3.6mg/kg IV는 각 21일 주기의 1일에 투여될 것이다. T-DM1은 KADCYLA 패키지 삼입물의 지침에 따라 제조하고 투여해야 한다. T-DM1은 조사자의 지시에 따라 기관 지침에 따라 IV로 투여될 것이다. 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정은 T-DM1 투여 날짜에 의해 결정되어 T-DM1의 투여 보류 또는 지연을 허용한다.
- [0561] **용량 수정**
- [0562] 잠재적인 AE에 대한 용량 수정 권장 사항(용량 보류, 용량 감소 또는 약물 중단 포함)에 대한 지침이 여기에 설명되어 있다. 본원에 명시적으로 설명된 것 이외의 이유로 인한 용량 감소 또는 치료 중단/중단은 대상체 안전에 가장 좋은 것으로 간주되는 경우 조사자가 수행할 수 있다. 가능할 때마다 이러한 결정은 먼저 연구 의료 모니터와 논의해야 한다.
- [0563] 모든 AE 및 임상적으로 유의한 실험실 이상은 투카티닙/위약 및 T-DM1과의 관계에 대해 조사자가 평가해야 한다. AE는 투카티닙/위약 단독, T-DM1 단독, 두 약물 모두와 관련이 있는 것으로 또는 어느 것보다도 관련이 없는 것으로 간주될 수 있다. 관계가 불명확한 경우, 연구 의료 모니터와 논의하여 어떤 연구 약물을 보류 및/또는 수정해야 하는지 논의해야 한다.
- [0564] 독성에 대해 보류된 용량은 대체되지 않는다. 연구 의료 모니터가 더 긴 지연을 승인하지 않는 한, 치료-관련 독성으로 인해 6주 초과 지연이 필요한 경우 조사 연구 약물(투카티닙 또는 위약) 또는 T-DM1을 중단해야 한다.
- [0565] CNS에서 분리된 진행의 경우, 연구 치료제는 국소 CNS 요법을 허용하기 위해 최대 6주까지 보류될 수 있다. 투

카티닙/위약 및 T-DM1은 계획된 CNS-지시 요법 1주일 전에 보류되어야 한다. 투카티닙 및 T-DM1의 방사선과민화 가능성은 알려져 있지 않다. 연구 치료는 WBRT 후  $\geq 21$ 일 및 외과적 절제 후  $\geq 28$ 일에 SRS 완료 후  $\geq 7$ 일에 다시 시작할 수 있다. 국소 요법 전후에 연구 약물을 보유하고 재개하기 위한 계획은 의료 모니터와 논의하고 문서화된 승인을 받아야 한다.

[0566] 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정은 T-DM1 투여에 의해 결정되어 T-DM1의 용량 보류 또는 지연을 허용한다. T-DM1이 중단되었지만 투카티닙/위약을 사용한 연구 치료가 계속되는 경우, 투카티닙/위약의 용량 보류 또는 지연에 관계없이 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정은 21일 주기를 사용하여 진행된다.

[0567] **투카티닙 또는 위약 용량 감소**

[0568] 투카티닙/위약의 용량 감소는 최대 3회까지 허용된다. 3회 감량 후 독성이 재발하는 경우 투카티닙/위약 치료를 중단해야 한다.

[0569] **T-DM1 용량 감소**

[0570] T-DM1의 최대 2회 용량 감소가 허용된다.

[0571] **병용 요법**

[0572] 투여된 모든 병용 약물, 혈액 제제 및 방사선 요법은 1일(투여 전)부터 안전성 보고 기간까지 기록될 것이다. 연구 프로토콜-관련 AE에 대해 제공된 모든 병용 약물은 사전 동의 시점부터 안전성 보고 기간까지 기록되어야 한다.

[0573] **필요한 병용 요법**

[0574] 필요한 병용 요법은 없다. CNS 전이가 있는 대상체의 경우, 연구자의 재량에 따라 예방적 치료 전 전신 코르티코스테로이드를 투여할 수 있다.

[0575] **허용된 병용 요법**

[0576] 대상체는 포함/배제 기준에 의해 금지되지 않은 진행 중인 약물을 계속 사용할 수 있다. 그러나 연구 치료 과정 동안 병용 약물의 안정적인 용량을 유지하기 위해 노력해야 한다. 지지 치료는 의학적으로 표시된 라벨 지침에 따라 제공된다. 병용 약물은 치료 기간 동안 표준 관행을 따르기 위해 조사자의 재량에 따라 투여될 수 있다.

[0577] **스크리닝/기준선 평가**

[0578] 스크리닝/기준선 평가는 연구 기준선 상태를 설정하고 연구 적격성을 결정하기 위해 수행될 것이다. 모든 포함 및 배제 기준을 충족하는 대상체만이 이 연구에 등록된다.

[0579] 중앙 조직은 대상체 적격성을 결정하기 위한 확증적 HER2 테스트를 위해 후원자가 지정한 중앙 실험실에 제출해야 한다; 확증적 HER2 테스트는 보관 조직 또는 이전에 방사선조사된 적이 없는 접근가능한 중앙 병변의 새로 얻은 기준선 생검에서 수행할 수 있다.

[0580] 대상체의 병력은 중요한 과거 병력, 현재 상태, 이전 악성 종양에 대한 임의의 치료 및 이전 치료에 대한 반응, 및 임의의 병용 약물에 대한 철저한 검토를 포함한다.

[0581] 모든 측정가능하고 평가가능한 병변은 스크리닝/기준선에서 평가되고 문서화될 것이다. 뇌의 조영제 MRI는 뇌 전이의 존재를 평가하기 위해 수행된다. 연구 시작 시 뇌 전이가 있는 대상체는 포함/제외 기준을 충족하는 경우 연구 참여 자격이 있을 수 있다.

[0582] 키와 체중, 활력 징후, ECOG 수행 상태, 임상 실험실 테스트 및 임신 테스트를 포함한 신체 검사가 스크리닝/기준선에서 수행된다.

[0583] **연구 적격성을 위한 HER2 발현 확인**

[0584] 보관 또는 새로 얻은 중앙 조직(가장 최근의 중앙 조직 샘플이 바람직하다)은 무작위화 전에 확증적 HER2 테스트를 위해 후원자가 지정한 중앙 실험실에 제출해야 한다. 중앙 실험실은 HER2 발현 테스트를 위해 5개의 염색되지 않은 하전 슬라이드를 생성하기에 충분한 중앙 조직이 필요하다. 보관된 중앙 샘플은 포르말린 고정 및 파라핀-임베딩되어야 한다. 샘플 요구 사항을 충족하는 보관 조직을 사용할 수 없는 경우 생검에 적합한 중앙 부위(해당되는 경우 전이 부위가 선호된다)에서 신선한 조직을 얻어 확증적 HER2 테스트를 위해 제출해야 한다.

- [0585] HER2 발현은 FISH(DAKO pharmDx)를 사용하여 분석될 것이고, 양성은 HER2 해석을 위한 패키지 삽입물에 따라 평가될 것이다.
- [0586] 생검에 적합한 종양은 접근가능해야 하며 이전에 방사선 조사를 받지 않았으며 조사자의 의견으로는 생검에 대한 금기 사항이 없어야 한다. 종양 부위에서 절제, 적출, 펀치(피부 병변만 해당) 또는 코어 바늘을 통해 얻은 조직 샘플이 테스트에 적합하다. 미세 바늘 흡인, 솔질, 흉막 삼출액의 세포 펠렛, 집게 및 세척 샘플은 허용되지 않는다. 종양 조직은 전체 및 생존가능한 종양 함량을 기반으로 하여 품질이 좋아야 한다; 예를 들어, 샘플은 샘플을 수집하는 데 사용된 바늘 게이지 또는 검색 방법에 관계없이 세포 컨텍스트 및 조직 구조를 보존하는 최소 100개의 종양 세포를 포함해야 한다.
- [0587] **연구 시작 전 뇌 전이 치료**
- [0588] 연구 시작 시 뇌 전이가 있는 대상체는 섹션 4.1 및 4.2에 설명된 적격성 기준을 충족하는 경우 연구 참여가 가능할 수 있다. 본 연구에서 뇌 전이가 있는 대상체에서 증상성 뇌부종의 위험을 최소화하기 위해, 즉각적인 국소 치료가 필요한 대상체, 빠르게 진행되는 병변이 있는 대상체, 연구 시작 시 CNS 증상 조절을 위한 코르티코스테로이드가 필요한 대상체(> 2mg의 텍사메타손 1일 또는 이에 상응하는 용량) 및 치료되지 않은 병변이 더 큰 환자는 시험에서 제외된다. 그러나 이러한 대상체가 수술이나 방사선으로 즉각적인 CNS-지시 요법을 받을 수 있는 경우, 국소 요법을 받은 후 시험에 참여할 수 있다. 특정 상황에서 대상체는 조영제 뇌 MRI가 CNS 진행의 명확한 증거를 나타내지 않는 한, 증상이 있는 국소 부종의 급성 관리를 위해 코르티코스테로이드 요법을 받을 수 있다. 이러한 모든 경우에는 연구 의료 모니터의 승인이 필요하다.
- [0589] CNS에 대한 즉각적인 국소 요법은 28일 스크리닝 창을 넘어 스크리닝 과정을 지연시킬 수 있으며, 이 경우 국소 요법 완료 후 및 연구 치료 시작 전 반복 조영제 MRI에 대한 요구 사항은 다음과 같다:
- [0590] ● 스크리닝 기간 동안 뇌 방사선 치료를 받은 대상체의 경우, 원래 기준선 조영제 뇌 MRI가 추가 반응 평가에 대해 비교를 위한 기준선 역할을 할 것이다.
- [0591] ● 스크리닝 기간 동안 뇌 전이의 외과적 절제를 받은 대상체의 경우, 수술 후 조영제 뇌 MRI가 수행되고 추가 반응 평가에 대해 비교를 위한 기준선 역할을 할 것이다.
- [0592] 스크리닝 중에 발견된 뇌 전이가 있거나 뇌 전이 이력이 있는 대상체의 경우 관련 MRI 뇌 보고서 및 CNS 치료 기록을 확보하고 CRF 출처 검증에 사용할 수 있어야 한다.
- [0593] **반응/효능 평가**
- [0594] 방사선 스캔 및 추가 영상 평가(해당되는 경우)는 프로토콜-특정된 시점에서 또는 질병 진행이 의심되는 경우 수행될 것이다. PD, SD, PR 또는 CR의 임상 반응은 조사자와 BICR에 의해 RECIST v1.1(Eisenhauer 2009)에 따라 각 평가에서 결정될 것이다. 임상 관리 결정은 치료 결정이 적시에 이루어지도록 하기 위해 현지 조사자의 평가를 기반으로 한다; 중앙 집중식 검토 결과는 임상 의사 결정을 위해 조사자가 사용할 수 없다.
- [0595] 전이성 또는 국소적으로 진행된 절제불가능한 질병의 알려진 모든 부위는 두개의 질환 및 종양 부담 부위를 문서화하기 위해 스크리닝/기준선에서 방사선 영상화에 의해 평가되어야 한다. 바람직하게는 고품질 나선 조영제 CT 스캔(경구 및/또는 IV 조영제 포함)에 의한 영상화에는 최소한 흉부, 복부 및 골반이 포함되어야 한다; PET/CT(고품질 CT 스캔이 포함된 경우) 및/또는 MRI 스캔도 적절하게 수행될 수 있다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 금기인 경우(즉, 조영제 알레르기 또는 손상된 신장 청소율이 있는 대상체에서), 흉부의 비-조영제 CT 스캔을 대신 수행할 수 있으며 복부 및 골반의 MRI 스캔을 수행할 수 있다. 조사자의 재량에 따라 다른 적절한 영상화(예: 피부 병변에 대한 피부 병변 사진, 뼈 병변에 대한 핵 뼈 스캔 영상화)를 사용하여 측정가능한 질병의 알려진 추가 부위를 평가해야 한다. 임상적으로 달리 지시되지 않는 한, 스크리닝/기준선에서 사용된 동일한 영상 양식은 연구 치료 중 및 추적 기간 동안의 모든 후속 반응 평가에 사용해야 한다. 연구 중 생검 또는 절차의 병리를 포함한 기타 방사선 또는 평가 검사가 치료 표준에 따라 수행되는 경우 평가 정보가 CRF에 수집될 것이다. 모든 영상은 회고적 BICR을 위해 수집될 것이다.
- [0596] 불확실한 진행의 경우, 예를 들어 크기가 작고(불명확한 새로운 병변으로 정의된) 대상체 안전에 대한 임박한 위협이 없는 새로운 병변의 경우, 명백한 방사선학적 진행 또는 임상 진행이 문서화될 때까지 대상체를 계속하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 명백한 새로운 병변의 입증은 질병 진행을 구성한다.
- [0597] 대상체의 임상 데이터는 CRF 출처 검증을 위해 이용가능해야 한다. 중앙 이미지의 사본은 요청 시 후원자(또는 지명자)가 검토할 수 있도록 제공해야 한다. 모든 영상은 평가 날짜 이후 합리적으로 가능한 한 빨리(예: 약 2

주 이내) 회고적 BICR을 위해 제출되거나 업로드될 것이다. 중앙 이미징 연구를 수집하고 BICR에 대한 제 3자 영상 핵심 연구소에 제출하는 방법에 대한 지침은 연구 매뉴얼을 참조.

[0598] **뇌 전이 평가**

[0599] 뇌 MRI 영상은 국소적으로 수행되고 중앙 집중식 독립 검토를 위해 전향적으로 수집된다. 그러나 치료 결정은 방사선 영상의 국소 검토를 기반으로 한다.

[0600] 뇌의 조영제 MRI 스캔은 뇌 및/또는 경막의 중앙 부담을 평가하고 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상을 식별하기 위해 스크리닝/기준선에서 모든 대상체에 대해 수행될 것이다. 뇌 CT는 허용되지 않으며, 조영제 MRI 촬영에 대한 금기 사항이 알려진 대상체는 연구에서 제외될 것이다. 대상체는 기준선에서 다음 중 하나로 뇌 전이가 있는 것으로 간주된다:

- [0601] ● 뇌 전이의 임의의 이력
- [0602] ● 기준선에서의 임의의 뇌 전이
- [0603] ● 기준선에서 의미가 모호한 뇌 병변

[0604] 위에서 정의한 바와 같이 기준선에서 문서화된 뇌 전이가 있는 대상체만이 비-CNS 반응 평가와 동일한 일정으로 뇌의 후속 조영제 MRI를 계속 받을 것이다. 뇌의 조영제 MRI는 새로운 뇌 병변이 임상적으로 의심되는 경우 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서도 수행할 수 있다. 연구 치료를 중단한 후 30일 이내에 수행되지 않았거나 치료를 중단한 이유가 뇌의 진행이 아닌 경우, 모든 대상체는 EOT 방문 시 뇌의 추가 조영제 MRI를 받게 될 것이다.

[0605] 기준선 뇌 병변이 있는 대상체에서, 표적 또는 비표적 병변으로서 기준선 RECIST 병변 선택에 적어도 하나의 뇌 병변이 포함되어야 한다. 단, 스크리닝 시 의심되지 않은 뇌 전이가 발견되어 즉각적인 CNS-지시 요법을 시행하는 경우에는 예외적으로 RECIST v1.1에 의한 질병 평가를 위해 치료된 병변을 표적 병변으로 선택하지 않고 비표적 병변으로 선택해야 한다.

[0606] 뇌 영상의 사본은 요청 시 후원자(또는 지명자)가 검토할 수 있도록 제공해야 한다. 모든 뇌 영상의 사본은 평가 날짜 이후 합리적으로 가능한 한 빨리(예: 약 2주 이내) 회고적 BICR을 위해 제출되거나 업로드될 것이다. 뇌 영상 연구를 수집하고 BICR에 대한 제 3자 영상 핵심 연구실에 제출하는 방법에 대한 지침은 연구 매뉴얼을 참조한다.

[0607] **뇌에서 분리된 진행**

[0608] RECIST v1.1에 따라 뇌에서 분리된 진행(실질 뇌 또는 경막 전이를 포함하지만 두개골 기반 또는 연수막 전이는 포함하지 않음)이 있고 CNS 외부에서 질병의 진행이 없는 대상체에서, 대상체는 뇌/경막 전이에 대한 국소 치료(방사선 요법 또는 수술) 완료 후 의료 모니터 승인을 받아 임상적 이점을 허용하도록 연구 치료를 계속할 자격이 있을 수 있다. 이 접근 방식은 이 임상 시나리오에서 표준 임상 실습에 가깝다.

[0609] 연구의 1차 평가 엔드포인트가 PFS이기 때문에, 연구자의 의견에 따라 임상적으로 필요한 경우가 아니면 RECIST v1.1에서 PD가 없는 뇌의 병변을 표적으로 하는 수술이나 방사선 치료를 피하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다. 국소 CNS 요법으로 치료된 표적 병변은 전신 요법에 대한 후속 반응에 대해 적절하게 평가될 수 없다. 이 때문에 대상체가 표적 병변에 대한 국소 CNS 치료 후 할당된 연구 요법을 계속하는 경우, 치료된 표적 병변의 평가 및 전체 RECIST v1.1 평가에 대한 영향에 대해 특별한 고려가 주어져야 한다.

[0610] 분리된 CNS 질병 진행에 대한 CNS-지시 요법 후, RECIST v1.1 기준은 이전에 식별되고 총 질병 부담을 측정하는 직경의 합계의 전체 추정치에 사용된 경우 CNS 표적 병변(들)을 계속 측정할 것이다. 그러나 치료 후 치료된 CNS 표적 병변(들)의 측정은 즉각적인 CNS 치료 전 측정을 사용할 것이다. 치료 후 치료된 CNS 병변의 크기가 후속적으로 감소하는 경우, 즉각적인 CNS 치료 전 가장 긴 직경이 RECIST 측정에 사용된다. 표적 병변으로 확인된 CNS 지시 요법에 따라 치료된 CNS 병변이 확대되는 경우, 새롭고 더 큰 가장 긴 직경이 RECIST 측정에 사용된다.

[0611] 추가로, 진행을 모방할 수 있는 치료 변경이 고려될 것이며, "가상-진행"이 가능한 대상체는 방사선 사진 또는 임상 진행의 명백한 증거가 나타날 때까지 연구를 계속해야 한다. PD(RECIST v1.1 기준), CNS 증상의 발달 또는 대상체에게 즉각적인 위험을 초래할 수 있는 것으로 생각되는 방사선학적 변화의 명확한 증거가 없는 경우, RECIST v1.1에서 정의된 바와 같이 방사선학적 진행의 명백한 증거가 나타날 때까지 치료를 계속하기 위해 모든

노력을 기울여야 한다.

**[0612] 약동학적 평가**

**[0613]** 모든 대상체에서, 투카티닙 및 DM1의 정상 상태 PK를 평가하기 위해 주기 3에서 주기 6까지의 측정값을 얻을 것이다(표 8). 탐색적 PK 평가를 위해 추가 혈액 샘플을 수집하고 처리할 것이다. 또한, 약 50명의 대상체(각 치료 부문의 적어도 25명의 대상체가 하위 연구를 완료할 때까지 등록이 계속될 것이다)가 투카티닙 및 DM1 혈장 농도(표 9)를 평가하기 위해 주기 2의 1, 2, 3 및 5일에 추가 PK 샘플링과 함께 PK 하위연구에 참여할 것이다. 탐색적 PK 평가를 위해 추가 혈액 샘플을 수집하고 처리할 것이다.

**[0614]** 액체 크로마토그래피/탠덤 질량 분석법 검정은 투카티닙 및 DM1의 혈장 농도를 평가하기 위해 사용될 것이다. 탐색적 PK 샘플에 대해 추가 특성화가 필요한 경우 다른 검정을 수행할 수 있다. 집단 PK 및 탐색적 노출-반응 분석을 포함한 추가 PK 데이터 분석을 수행할 수 있다; 이러한 분석은 별도의 분석 계획에서 설명된다. 최저 PK 샘플은 복용량 오류 또는 중단에 관계없이 일정에 따라 계속 수집해야 한다. 주기 3 투여 1일 투여 후 샘플은 투여 오류 또는 중단 중에 수집되어서는 안 된다.

**[0615] 바이오마커 연구**

**[0616]** 액체 생검 플랫폼을 사용하여 미세부수체 불안정성(MSI), 중앙 돌연변이 부담, HER2 증폭 및 기타 관련 돌연변이와 같은 잠재적 반응 및 내성 바이오마커를 평가하기 위해, 혈액 샘플은 대상체로부터 주기 1의 1일(투여 전), 주기 3의 1일(투여 전) 및 EOT 방문 시에 수집될 것이다. 바이오마커 평가는 이 연구에서 대상체 선택에 사용되지 않을 것이다.

**[0617] 환자-보고된 결과**

**[0618]** QoL 설문지는 치료 부문 간의 건강 관련 QoL의 개선, 악화 및 안정화를 비교하기 위해 시행될 것이다. 연구 치료 동안, 연구 직원에 의한 평가(신체 검사, AE 검토) 및 치료일에 연구 치료의 투여 전에 이러한 설문지를 완료해야 한다. 대상체가 조사자 평가에 의해 질병 진행(RECIST v.1.1에 따라)을 경험하고 장기간 생존 추적 조사 중인 경우 설문지를 전화로 수집할 수 있다.

**[0619] EQ-5D-3L - 유틸리티 측정**

**[0620]** 유럽의 삶의 질(EuroQoL) 5차원 3-수준(EQ-5D-3L)은 건강 관련 QoL 결과의 일반적이고 선호도 기반 측정으로 사용하기 위해 EuroQoL Group에서 개발한 표준화된 도구이며, 광범위한 건강 상태 및 치료에 사용될 수 있다(van Aagt 1994). EQ-5D-3L은 설명 시스템 질문지와 EuroQoL(EQ) 시각적 아날로그 척도로 구성된다.

**[0621]** 설명 시스템 설문지는 이동성, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울을 포함하는 건강의 5가지 차원을 평가한다. 각 차원은 문제 없음, 약간의 문제 및 극도의 문제의 3가지 수준으로 구성된다. 이 5가지 차원의 점수는 건강 프로파일로 표시되거나 다른 건강 프로파일과 비교하여 선호도를 반영하는 단일 요약 지수 번호(utility, 유틸리티)로 변환될 수 있다. 설명 시스템의 회수 기간 프레임은 설문지가 시행된 날짜이다. EQ VAS는 0(상상가능한 최악의 건강 상태)에서 100(상상가능한 가장 좋은 건강 상태) 범위의 수직 VAS에 대상체의 자가 평가 건강 상태를 기록하며 대상체의 자신의 판단을 반영하는 건강 결과의 정량적 척도로 사용할 수 있다.

**[0622] EORTC QLQ-C30**

**[0623]** EORTC-QLQ는 국제 임상 시험에 참여하는 광범위한 암에 걸린 대상체와 관련된 건강-관련 QoL의 측면을 측정하기 위해 개발되었다(Aaronson 1993; Bjordal 1994; Sneeuw 1998). 핵심 도구인 QLQ-C30(버전 3.0)은 다음으로 구성된 30개 항목의 설문지이다.

- [0624]** ● 5가지 기능 영역(신체적, 역할적, 인지적, 정서적, 사회적)
- [0625]** ● 3가지 증상 척도(피로, 통증, 메스꺼움 및 구토)
- [0626]** ● 증상(호흡곤란, 식욕부진, 수면장애, 변비, 설사) 및 질병의 금전적 영향에 대한 단일 항목
- [0627]** ● 2가지 글로벌 항목(건강, 전체 QoL)

**[0628]** 질문은 PRO 데이터 수집의 일부로 질문되는 질문의 수를 최소화하기 위해 환자-중심 접근 방식을 기반으로 간소화되었으므로, 이 연구에서는 질문지의 29번과 30번 질문만 사용될 것이다. EORTC는 이 연구에서 사용된 질문의 조합을 EORTC IL6이라고 지칭한다.

- [0629] **FACT-B**
- [0630] 암 요법의 기능적 평가 - 유방(FACT-B)은 유방암 환자의 다차원적 QoL을 측정하도록 설계된 자가-보고 도구이다 (Brady 1997). 신뢰할 수 있고 예상된 패턴으로 유사한 측정과 관련이 있으며 시간 경과에 따른 임상 상태의 변화와 관련하여 예측된 대로 수행한다. FACT-B는 환자의 가치와 간결함을 강조하여 만들어졌다. 6학년 읽기 수준으로 작성되었으며 완료하는 데 약 10분이 소요되며 9개 언어로 이용가능하다. 심리측정적 특성, 간결함, 환자 가치와의 관련성은 연구 및 임상 환경 모두에서 사용하기에 적합하다. FACT-B는 대상체가 연구 치료를 받는 동안 및 EOT 방문까지 수집될 것이다; 기기는 PRO 데이터 수집의 일부로 질문되는 질문의 수를 최소화하도록 맞춤화되었으므로 질문 5만 사용될 것이다. 만성 질환 요법의 기능 평가(FACIT) 조직은 이 연구에 사용된 질문 조합을 GP5라고 지칭했다.
- [0631] **NCI-PRO-CTCAE**
- [0632] NCI 환자 보고된 결과-유해사례에 대한 공통 용어 기준(PRO-CTCAE)은 78가지 증상 치료 독성의 빈도, 중증도 및 간섭을 특성화하기 위해 개발된 새로운 환자-보고된 결과(PRO) 측정 시스템이다(Smith 2016 ). 여기에는 통증, 피로, 메스꺼움과 같은 증상 독성, 및 발진 및 수족 증후군과 같은 피부 부작용이 포함되며, 모든 독성은 환자 관점에서 의미있게 보고될 수 있다. PRO-CTCAE 측정 시스템은 이상 증상의 항목 라이브러리 및 PRO-CTCAE 측정 시스템을 임상 시험 워크플로에 통합을 촉진하도록 설계된 다양한 기능을 갖춘 프로토타입 전자 플랫폼으로 구성된다. 이 시스템은 웹, 휴대용 컴퓨터 또는 대화형 음성 응답 시스템을 통한 데이터 수집을 허용하며 맞춤형 PRO-CTCAE 설문지, 데이터 수집 일정 조정 뿐만 아니라 심각한 증상에 대한 환자 알림 및 임상 경고 허용하는 기능이 포함되어 있다. PRO-CTCAE의 개발 및 검증은 잘 확립된 측정 원칙 뿐만 아니라 FDA 및 EMA에서 제안한 PRO 기기 개발 지침과 일치했다. 개발 과정에는 암 환자 뿐만 아니라 종양학, 기기 개발, 임상 연구 및 암 치료법 개발의 규제 측면에 대한 전문 지식을 갖춘 미국 및 유럽의 전문가가 포함되었다. NCI-PRO-CTCAE는 대조 및 실험 부문 모두에서 관심 있는 증상 독성에 초점을 맞추도록 맞춤화될 것이다.
- [0633] **연구 엔드포인트 정의**
- [0634] **1차 엔드포인트: 조사자 평가당 PFS**
- [0635] 조사자당 PFS는 무작위화 날짜로부터 RECIST v1.1에 따른 질병 진행의 조사자 평가 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 시간으로 정의된다. RECIST v1.1에 따라 분리된 CNS 진행 후 연구 치료를 계속하는 대상체의 경우, 조사자당 PFS는 무작위화 날짜부터 질병 진행에 대한 첫 번째(또는 가장 이른) 조사자 평가까지 계산될 것이다. PD의 기록이 없는 대상체 또는 분석 당시 사망은 CR, PR, SD 또는 비-CR/비-PD의 전체 반응과 함께 마지막 종양 평가 날짜에 중도절단될 것이다. 방사선학적 기준선 후 종양 평가가 없는 경우, PFS는 무작위화 날짜에 중도절단된다. 누락된 평가에 대한 처리 규칙 및 PFS 분석을 위한 중도절단 접근법을 포함한 자세한 방법론은 통계 분석 계획(SAP)에 제공된다.
- [0636] **주요 2차 엔드포인트**
- [0637] **전체 생존**
- [0638] OS는 무작위화로부터 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다. 연구 추적 조사가 끝날 때까지 사망한 것으로 알려지지 않은 대상체의 경우, 대상체가 마지막으로 살아있는 것으로 알려진 날짜(즉, 마지막 접촉 날짜)에 OS 관찰이 중도절단된다. 무작위화일 이후에 데이터가 부족한 대상체는 무작위화일에 생존 시간이 중도절단된다(즉, 1일의 OS 기간).
- [0639] **조사자 평가에 의한 객관적 반응률**
- [0640] ORR은 RECIST v1.1에 따라 CR 또는 PR이 확인된 대상체의 비율로 정의된다. 질병 반응을 평가할 수 없는 대상체는 ORR 계산을 위한 무반응자로 간주된다. 조사자 평가에 의한 ORR은 조사자 반응 평가를 기반으로 한다.
- [0641] **기타 2차 엔드포인트**
- [0642] **BICR에 따른 PFS**
- [0643] BICR에 따른 PFS는 무작위화 날짜로부터 RECIST v1.1에 따라 중앙에서 검토된 문서화된 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 먼저 발생하는 시간으로 정의된다. 분석 시 PD 또는 사망에 대한 문서가 없는 대상체는 최종 방사선학적 질병 평가 날짜에 CR, PR, SD 또는 비-CR/비-PD의 전체 반응으로 중도절단될 것이다.

- [0644] **뇌에 있는 대상체의 조사자 평가 및 BICR에 따른 PFS**
- [0645] **기준선에서의 전이**
- [0646] 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상체의 조사자 평가 및 BICR에 따른 PFS는 조사자 평가에 따른 PFS의 1차 엔드포인트와 동일한 방식으로 정의된다. 이 엔드포인트에 대해 조사자 평가 및 BICR에 따른 PFS는 CRF에 따라 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상체의 하위 집합에서 분석될 것이다.
- [0647] **BICR에 의한 객관적 반응을**
- [0648] ORR은 RECIST v1.1에 따라 CR 또는 부분 반응(PR)이 있는 대상체의 비율로 정의된다. 질병 반응을 평가할 수 없는 대상체는 ORR 계산을 위한 무반응자로 간주될 것이다. BICR에 따른 ORR은 BICR 반응 평가를 기반으로 한다.
- [0649] **반응 지속기간**
- [0650] DOR은 객관적 반응의 첫 번째 문서화(이어서 확인되는 CR 또는 PR)로부터 RECIST v1.1에 따른 질병 진행의 첫 번째 문서화 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 더 이른 시점까지의 시간으로 정의된다. 객관적 반응이 있는 대상체만이 반응 지속기간 분석에 포함된다. 조사자당 DOR은 조사자 반응 평가를 기반으로 하고 BICR에 따른 DOR은 BICR 반응 평가를 기반으로 한다.
- [0651] **임상 이익률**
- [0652] 임상 이익률(CBR)은 RECIST v1.1에 따라  $\geq 6$ 개월 동안 안정된 질환(SD) 또는 비-CR 또는 비-PD 또는 CR 또는 PR의 최상의 반응이 있는 대상체의 비율로 정의된다. 조사자에 따른 CBR은 조사자 반응 평가를 기반으로 하고 BICR에 따른 CBR은 BICR 반응 평가를 기반으로 한다.
- [0653] **탐색적 엔드포인트**
- [0654] **PK 분석**
- [0655] 말초 혈액은 본원에 기술된 바와 같이 대상체로부터 수집될 것이다. 반응, 내성 또는 안전성 관찰과 관련된 탐색적, 예측적 및 예측적 바이오마커는 투카티닙으로 치료하기 전과 치료 중에 모니터링될 것이다. 표적 반응 관계, 예측 바이오마커, MOA 및 내성 메커니즘에 대한 더 나은 이해를 얻기 위해 상관 연구를 수행할 것이다.
- [0656] **바이오마커 분석**
- [0657] 혈액 내 바이오마커 평가에는 잠재적 반응 및 내성 바이오마커를 평가하기 위한 투카티닙 및 이의 대사 산물, 미세부수체 불안정성(MSI), HER2 증폭, 유전적 다형성 및 돌연변이 부담의 기준선 및 약물 유도 변화 측정이 포함될 수 있다. 분석 방법에는 RNA 및 DNA의 차세대 시퀀싱이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0658] **의료 자원 활용**
- [0659] HCRU 데이터에는 대상체의 유방암, 암 치료 또는 암-관련 평가와 관련된 의료 만남이 포함된다.
- [0660] **환자-보고된 결과**
- [0661] QoL의 변화는 EQ-5D-3L, EORTC, QLQC30, NCI-PRO-CTCAE 및 FACTB에 따른 PRO를 기준으로 측정될 것이다.
- [0662] **효능 분석**
- [0663] **1차 효능 분석**
- [0664] 계층화된 로그-순위 테스트는 0.05의 양측 상당성의 수준을 사용하여 ITT 분석 세트에서 치료 부문 간의 PFS 차이의 1차 평가에 사용될 것이다. 계층화된 Cox 비례-위험(PH) 모델은 위험 비율과 95% CI를 추정하는 데 사용될 것이다. 계층화된 로그-순위 및 Cox PH 모델 모두 무작위화를 위한 계층화 요인을 고려할 것이다. 계층화 요인에서 한 계층의 샘플 크기가 너무 작은 경우, 통계 분석에 이 계층화 요인이 포함되지 않을 수 있다. 통계 모델에 포함될 계층의 최소 샘플 크기는 SAP에서 지정될 것이다.
- [0665] 분석 시 데이터베이스에 입력된 모든 사례는 미리 지정된 수 이상의 사례가 있더라도 PFS 분석에 포함될 것이다. 2개의 치료 부문에서 PFS를 나타내는 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 곡선이 생성될 것이다. 추가로, 중앙값 PFS 및 중앙값에 대한 양측 95% CI는 상보적 로그-로그 변환 방법을 사용하여 보고될 것이다(Collett 1994). 자세한 방법론은 SAP에서 제공된다.

[0666] **2차 효능 분석**

[0667] OS는 1차 엔드포인트에 대해 사용된 유사한 방법을 사용하여 분석될 것이다. 계층화된 로그순위 테스트는 치료 부문 간의 OS 차이를 평가하는 데 사용될 것이다. 계층화된 Cox 비례-위험 모델은 위험 비율 및 95% CI를 추정하는 데 사용될 것이다.

[0668] 계층화된 로그-순위 및 Cox PH 모델 모두 무작위화를 위한 계층화 인자를 고려할 것이다. 계층화 요인에 의한 계층의 샘플 크기가 너무 작으면 통계 분석에 이 계층화 요인이 포함되지 않을 수 있다. 통계 모델에 포함될 계층의 최소 샘플 크기는 SAP에서 지정될 것이다.

[0669] 카플란-마이어 방법론 및 카플란-마이어 플롯은 ITT 분석 세트를 사용하여 치료군에 의해 제공될 것이다. 상보적 로그-로그 변환 방법(Collett 1994)을 사용하여 OS 중앙값 및 양측 95% CI는 처리군에 의해 계산될 것이다.

[0670] 뇌 전이가 있는 대상체에서 PFS의 2차 엔드포인트 및 BICR에 의한 PFS는 1차 엔드포인트에 대해 사용된 동일한 방법을 사용하여 분석될 것이다.

[0671] **반응률 - 객관적 반응률 및 임상 이익률**

[0672] ORR에 대한 데이터 요약은 반응 평가 세트(기준선에서 측정가능한 질병이 있는 ITT의 대상체)에 대해 제공될 것이다. ORR의 95% CI는 각 치료 군에 대해 추정될 것이다. 추가로, 치료 군 간의 ORR 비교는 연구 계층화 인자를 제어하는 양측 코크란-만텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 테스트를 사용하여 수행될 것이다. 유사한 접근 방식이 CBR 분석에 사용될 것이지만 CBR에 대한 분석은 ITT 분석 세트에 적용될 것이다.

[0673] **반응 지속기간**

[0674] 확인된 반응이 있는 대상체만이 반응 지속기간(DOR) 분석에 포함될 것이다. DOR은 처음으로 문서화된 객관적 반응(이후 확인되는 CR 또는 PR)부터 RECIST v1.1에 따른 문서화된 질병 진행 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 시간으로 정의된다. DOR은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법론을 사용하여 그래픽으로 설명될 것이다. 중앙값 DOR 및 95% CI는 2개의 치료 부문에 대해 제공될 것이다.

[0675] **약동학 분석**

[0676] 각 샘플링 시간의 개체(대상체) 혈장 투카티닙 및 DM1 농도가 나열될 것이다; 각 샘플링 시간의 해당 요약 통계도 계산될 것이다. PK 하위연구의 대상체에 대해 DM1의 농도 시간 프로필을 비교하는 요약 통계가 계산될 것이다. 추가 탐색적 PK 분석을 수행할 수 있다. 투카티닙 및/또는 DM1 노출과 효능 및 안전성 엔드포인트 간의 관계를 조사하는 탐색적 분석이 수행될 수 있다.

[0677] **바이오마커 분석**

[0678] 바이오마커 매개변수(예를 들어, 기준선 값, 기준선으로부터의 절대 및 상대 변화)와 효능, 안전성, 및 PK 매개변수의 관계가 조사될 것이다. 관심 있는 것으로 결정된 관계 및 관련 데이터가 요약될 것이다. 자세한 내용은 SAP 또는 바이오마커 분석 계획에서 별도로 설명될 것이다.

[0679] **건강 결과 분석**

[0680] EQ5D3L, EORTC QLQC30, NCI-PRO-CTCAE, FACTB 및 HCRU 데이터를 기반으로 하는 PRO 평가는 치료 군에 의한 설명적 통계를 사용하여 요약될 것이다.

[0681] 치료가 PRO 점수에 영향을 미치는지를 결정하기 위해 PRO 평가가 분석될 것이다. PRO 점수는 종적 모델을 사용하여 분석될 것이다. 모든 하위척도 및 개별 항목 점수는 표로 작성될 것이다. 각 예정된 평가 시점에서 관찰된 데이터의 설명적인 요약이 제시될 수 있다. 악화까지의 시간은 EORTC QLQ-C30 또는 FACT-B에서 특정 미리-지정된 단일 샐리템으로 평가될 것이다. PRO 및 HCRU 측정에 대한 추가 통계 모델링은 사후 분석에서 별도로 수행될 수 있다.

[0682] **안전성 분석**

[0683] 안전성은 AE의 요약, 실험실 테스트 결과의 변화, 활력 징후의 변화, 신체 검사 결과, ECOG 수행 상태의 변화, 및 심장 박출물 결과의 변화를 통해 평가된다. AE는 규제 활동에 대한 의학 사전(MedDRA)을 사용하여 시스템 기관 분류(SOC) 및 선호 용어로 분류될 것이다; AE 심각도는 CTCAE 기준을 사용하여 분류될 것이다.

[0684] **노출 정도**

[0685] 치료 기간, 주기 수, 총 용량 및 용량 강도는 안전성 분석 세트를 사용하여 치료 부문에 의해 요약될 것이다. 용량 수정도 요약될 것이다.

[0686] **유해사례**

[0687] AE의 개요는 모든 AE, 치료 발생 AE, 치료-관련 AE, 3등급 이상 AE, SAE, 치료-관련 SAE, 사망, 및 연구 치료 중단으로 이어지는 AE의 발생에 대한 표를 제공할 것이다. AE는 연구 치료 후 새로 발생하거나 악화되는 경우 치료 발생으로 정의될 것이다.

[0688] AE는 MedDRA 선호 용어, 심각도 및 연구 약물과의 관계에 의해 나열되고 요약될 것이다. 1명의 대상체에서 동일한 선호 용어와 함께 동일한 AE가 여러 번 발생하는 경우 AE는 한 번 발생으로 계산될 것이다. AE의 발생률은 선호되는 용어 및 치료군에 의해 표로 작성될 것이다. 연구 약물의 조기 중단을 초래하는 AE는 동일한 방식으로 요약되고 나열될 것이다.

[0689] 수집된 모든 AE 데이터는 치료 군, 연구 부위, 대상체 수 및 주기별로 나열될 것이다. 별도로, 모든 심각한 AE 및 특별한 관심의 AE(예를 들어, 임의의 DILI, 무증상 좌심실 수축기 기능 장애 및/또는 뇌부종)가 유사하게 나열될 것이다.

[0690] **사망 및 심각한 유해사례**

[0691] SAE는 모든 AE와 동일한 방식으로 나열되고 요약될 것이다. 치명적인 결과가 있는 사례가 나열될 것이다.

[0692] **결과**

[0693] 이 연구는 무진행 생존(PFS)의 1차 엔드포인트를 충족할 수 있으며, 아도-트라스투주맙 엠타신과 조합된 투카티닙이 아도-트라스투주맙 단독보다 질병 진행 또는 사망 위험 감소를 포함하여 우월함을 보여준다. 이 연구는 또한 하나 이상의 주요 2차 엔드포인트, 예를 들어 아도-트라스투주맙 엠타신 단독에 비해 뇌 전이가 있는 대상체의 전체 생존 개선 및 PFS 개선 및 질병 진행 감소를 충족할 수 있다. 이 연구는 또한 아도-트라스투주맙 엠타신과 조합된 투카티닙이 관리가능한 안전성 프로파일과 함께 내약성이 우수함을 입증할 수 있다.

[0694] **실시예 4: 이전에 치료된 절제불가능한 국소-진행성 또는 전이성 HER2+ 유방암이 있는 대상체에서 트라스투주맙 데록스테칸과 조합된 투카티닙의 2상 연구.**

[0695] **연구 목표**

[0696] **1차 및 2차 목표**

[0697] **표 1**

1 차 목표	상응하는 1 차 종료점
- 조사자(INV) 평가에 따라 확인된 개관적 반응률(cORR)로 측정된 트라스투주맙 기준(RECIST) 버전 1.1 에 따른 cORR 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 항종양 활성을 결정하기 위해	- INV 평가에 따른 고형 종양의 반응 평가
2 차 목표 s	상응하는 2 차 종료점
- INV 평가에 따라 무진행 생존(PFS)으로 측정된 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 항종양 활성을 평가하기 위해	- INV 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 PFS
- INV 평가에 따른 반응 지속기간(DOR)으로 측정된 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 항종양 활성을 평가하기 위해	- INV 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 DOR

[0698] .

- INV 평가에 따른 질병 조절율(DCR)로 측정된 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 항종양 활성을 평가하기 위해
- 트라스투주맙 데록스테칸과 조합하여 투카티닙으로 치료된 대상체의 전체 생존(OS) 평가하기 위해
- 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해
- INV 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 DCR
- OS
- 유해 사례(AE) 및 실험실 이상의 유형, 발병률, 중증도, 심각성 및 관련성
- 용량 변경 및 치료 중단 빈도
- 기타 관련 안전성 변수

탐색적 목표	상응하는 탐색적 종료점
<b>효능</b>	
독립 중앙 검토(ICR) 평가에 따라 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙의 항종양 활성을 평가하기 위해	- ICR 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 cORR - ICR 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 PFS - ICR 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 DOR - ICR 평가에 따른 RECIST v1.1 에 대한 DCR
<b>약동학</b>	
투카티닙의 약동학(PK) 평가하기 위해	- 투카티닙의 혈장 농도
<b>바이오마커</b>	
- 혈액 기반 또는 조직 바이오마커 및 임상 결과 간의 상관 관계를 탐색하기 위해	- 혈액 기반 또는 중앙 샘플의 반응, 내성 또는 독성에 대한 잠재적 바이오마커
<b>환자 보고 결과</b>	
- 트라스투주맙 데록스테칸과 조합 투여된 투카티닙과 관련된 환자 보고 결과(PRO)를 평가하기 위해	- 유럽 삶의 질 5 차원 5 수준(EQ-5D-5L)에 대한 PRO 평가의 기준선에서 변경

[0699]

[0700] **예정 대상체 수**

[0701] 약 60-70명의 대상체가 연구에 등록되어 약 60명의 대상체가 안전성 모니터링 위원회(SMC) 권장 용량으로 치료 될 것임을 보장할 것이다.

[0702] **조사 계획**

[0703] **연구 설계 요약**

[0704] 이것은 뇌 전이가 있거나 없는 LA/M HER2+ 유방암이 있으며 전이성 환경에서 이전에 2개 이상의 HER2-지시 요법을 받은 대상체의 치료를 위해 트라스투주맙 데록스테칸과 조합된 투카티닙의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 설계된 단일 부문, 공개 라벨, 다기관 2상 시험이다.

[0705] SMC는 연구 과정 전반에 걸쳐 AE, 심각한 유해사례(SAE), 용량 변경 및 실험실 이상에 대해 대상체를 지속적으로 모니터링할 것이다.

[0706] **안전성 리드-인(Lead-in)**

[0707] 10명의 대상체가 코호트와 관계없이 연구의 안전성 리드-인 부분에 등록되고 투카티닙 300mg 1일 2회 경구(PO BID) 및 IV 주입을 통해 각각의 21일 주기의 1일에 트라스투주맙 데록스테칸 5.4mg/kg을 받을 것이다. 안전성 리드-인에 등록된 대상체는 주기 1의 12일에서 수행된 추가 PK 평가를 제외하고는 다른 모든 대상체와 동일한 효능, PK 및 바이오마커 분석이 진행될 것이다. 일단 10명의 대상체가 안전 리드-인에 등록되고, 모든 대상체가 적어도 1주기 동안 추적 조사되고 SMC에 의한 안전성 프로파일의 포괄적인 검토가 발생할 때까지 등록이 일시 중지될 것이다. 요법의 안전성과 내약성이 허용되는 경우 SMC는 등록을 계속하는 것에 관한 권장 사항이 제시될 것이다. 안전성 리드-인 중 어느 시점에서든 임상적으로 중요한 안전성 사례가 관찰되면, 관련성이 결정되고 SMC의 검토가 이루어질 때까지 등록이 일시 중지될 것이다. 전체 안전성 데이터를 기반으로, SMC는 등록 진행, 대체 용량 평가 또는 추가 등록을 진행하지 않을 것을 권장할 수 있다. SMC는 또한 SMC가 지속적으로 안전성을 모니터링하면서 약 10명의 추가 대상체를 등록하도록 안전성 리드-인을 확장할 것을 권장할 수 있다.

[0708] **사후 안전성 리드-인**

- [0709] 안전성 리드-인 후, 약 60명의 반응 평가가능한 대상체가 SMC 권장 용량에 등록될 때까지 등록이 계속될 것이다. 연구에는 2개의 코호트가 있는데, 하나는 뇌 전이가 없는 대상체(코호트 A)이고 다른 하나는 뇌 전이 이력이 있는 대상체(코호트 B)이며 각 코호트에 약 30명의 대상체가 등록되어 있다. SMC 권장 용량으로 치료된 안전성 리드-인 대상체를 포함하여 모든 대상체는 효능 분석에 포함될 것이다. 첫 번째 라인 전이 환경 또는 신 보조제/보조제 환경과 같은 초기 유방암 치료 라인에서 투카티닙 및 트라스투주맙 데루스테칸의 조합을 평가하는 추가적인 임의의 코호트가 추가될 수 있다. 임의의 코호트는 비소세포폐암, 요로상피암, 위/위식도 접합부 암 및 결장직장암과 같은 다른 악성 종양에서도 개설될 수 있다.
- [0710] 연구의 1차 엔드포인트는 조사자에 의한 cORR이다. 방사선학적 유효성 평가는 RECIST v1.1에 따라 조사자가 수행하며, 반응의 첫 번째 문서화로부터  $\geq 4$ 주 확인이 필요할 것이다. 또한 가능한 미래 분석을 위해 ICR 시설에서 영상을 수집할 것이다.
- [0711] 2차 효능 엔드포인트는 DOR, PFS, DCR 및 OS를 포함한다.
- [0712] **치료 군에 대상체를 할당하는 방법**
- [0713] 이것은 오픈 라벨, 단일 부문 연구일 것이다.
- [0714] **연구 집단**
- [0715] 이 연구는 전이 환경에서 2개 이상의 HER2-지시 요법을 받은 절제불가능한 국소 진행성/전이성 HER2+ 유방암을 이전에 치료한 대상체가 등록할 것이다.
- [0716] 대상체는 이 연구에 적격하기 위해 섹션 4.1 및 섹션 4.2에 요약된 모든 등록 기준을 충족해야 한다. 적격성 기준은 조사자가 포기할 수 없으며 우수 임상 관행 감사 및/또는 건강 규제 기관 감사의 경우 검토 대상이다.
- [0717] **연구용 생성물, 용량 및 투여 방식**
- [0718] 대상체는 투카티닙 및 트라스투주맙 데루스테칸을 다음 용량으로 조합하여 투여될 것이다(안전성 리드-인 결과에 따라 시작 용량이 조정될 수 있다):
- [0719] 각 21일 주기의 1일부터 21일까지 투카티닙 300mg PO BID.
- [0720] 각 21일 주기의 1일에 트라스투주맙 데루스테칸 5.4mg/kg IV.
- [0721] **치료 기간**
- [0722] 대상체는 진행성 질환(PD), 허용할 수 없는 독성, 조사자 또는 대상체가 중단하기로 결정하거나 연구를 종료할 때까지 연구 치료를 계속할 수 있다. RECIST v1.1에 따라 방사선학적 진행의 명백한 증거가 나타날 때까지 치료를 계속하기 위해 모든 노력을 기울여야 한다.
- [0723] RECIST v1.1에 따라 CNS에서 분리된 진행이 있는 것으로 평가된 대상체는 의료 모니터의 승인을 받아 CNS 질환에 대한 국소 요법을 받은 후 임상적 이점을 위해 연구 치료를 계속할 자격이 있을 수 있다.
- [0724] **효능 평가**
- [0725] RECIST v1.1에 따른 질병 반응은 조사자에 의해 평가될 것이다. 반응 평가에는 절제불가능한 LA/M 질환의 알려진 모든 부위(최소한 흉부, 복부 및 골반 포함)의 측정이 포함되며, 바람직하게는 고품질 나선형 조영제 컴퓨터 단층촬영(CT)을 기준선에서 투여 지연에 관계없이 처음 24주 동안 6주마다 그 이후에는 9주마다 측정될 것이다. 양전자방출 단층촬영(PET)/CT(고품질 CT 스캔이 포함된 경우) 및/또는 MRI 스캔도 적절하게 수행될 수 있으며 다른 알려진 질병 부위의 추가 영상화(예를 들어, 피부 병변에 대한 피부 병변 사진, 뼈 병변에 대한 핵 뼈 스캔 영상)도 적절하게 수행될 수 있다. 각 대상체에 대해 연구 전반에 걸쳐 기준선에서 사용된 것과 동일한 영상 양식을 사용해야 한다.
- [0726] 뇌의 조영제 MRI는 이전에 뇌 전이의 병력이 있거나 스크리닝 MRI에서 발견된 뇌 전이가 있는 대상체에게만 동일한 일정으로 요구될 것이다. 새로운 뇌 병변의 임상적 의심이 있는 경우 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서 뇌의 추가 조영제 MRI를 수행할 수도 있다.
- [0727] 문서화된 PD 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 대상체는 RECIST v1.1에 따라 질병 진행, 사망, 동의 철회 또는 연구 종료 발생 시점까지 9주마다 질병 평가를 계속할 것이다.
- [0728] 생존 및 후속 항암 요법에 대한 추적 조사는 대략 3개월마다 이루어지며 사망, 동의 철회, 추적 조사 실패 또는

연구 종료까지 계속될 것이다.

[0729] **바이오마커 평가**

[0730] 혈액 샘플은 반응, 내성 또는 독성과 관련하여 탐색적 바이오마커를 평가하기 위해 스크리닝, 주기 3의 1일(투여 전) 및 치료 종료(EOT) 시에 수집될 것이다. 바이오마커 평가에는 반응의 잠재적인 바이오마커로서 HER2 돌연변이 또는 기타 유전적 변경에 대한 탐색적 평가가 포함될 수 있다. 면역조직화학(IHC) 및 차세대 시퀀싱(NGS) 분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는 보관 조직에 대한 추가 탐색적 분석을 수행하여 종양 성장, 생존 및 표적 치료제에 대한 내성과 관련된 바이오마커를 조사할 수 있다. 이 평가는 추가 바이오마커와 치료 결과의 상관관계를 가능하게 할 수 있으며 궁극적으로 투카티닙 요법을 미래에 종양 표현형/유전자형과 더 잘 일치시키기 위해 환자 선택 전략을 안내하거나 개선할 수 있다.

[0731] **안전성 평가**

[0732] 대상체는 안전성에 대해 연구 전반에 걸쳐 평가될 것이다. 신체 검사 및 AE 및 실험실 이상 수집을 포함하는 안전성 평가는 연구 치료 전반에 걸쳐 최소 3주마다 및 연구 약물의 마지막 투여 후 30일에 수행될 것이다. 실험실 평가는 국부적으로 수행될 것이다. 주기 1 동안 1일 및 12일에 대면 안전성 평가가 수행될 것이다. 주기 2 동안 1일에 대면 안전성 평가가 수행될 것이고 주기 2의 12일에 간 기능 검사가 수집될 것이다. 대면 안전성 평가가 연구의 나머지 기간 동안 또는 임상적으로 지시된 대로 각 주기의 1일에 수행될 것이다. 심장 박출물 평가는 스크리닝 시, 및 그 이후에는 투여 지연 또는 중단에 관계없이 연구 중단까지 매 12주마다, 및 연구 약물의 마지막 투여 후 30일(단, 후속 방문 30일 전 12주 이내에 완료되지 않은 경우)에 MUGA 또는 ECHO에 의해 수행될 것이다.

[0733] ILD/폐렴의 징후 및 증상에 대해 대상체를 모니터링할 것이다. ILD/폐렴이 의심되는 경우, 트라스투주맙 데록스테칸 치료를 중단하고 대상체는 방사선 촬영을 포함한 평가를 받게 될 것이다. 폐 상담도 고려해야 한다. ILD/폐렴의 경우에 대한 트라스투주맙 데록스테칸의 용량 변경 또는 중단은 패키지 삽입물에 따라 이루어질 것이다.

[0734] **환자-보고된 결과**

[0735] 환자가 보고한 결과(PRO)는 EQ-5D-5L 기기로 조사될 것이다. EQ-5D-5L은 다음에 시행될 것이다: 투여 전 주기 1의 1일차(C1D1), C2D1, C3D1, C4D1, 이후 주기 6에서 시작하여 치료 중단, PD, 사망, 독성, 동의 철회 또는 연구 종료 및 EOT 방문 시까지 매 2주기 마다.

[0736] **통계적 방법**

[0737] 안전성 및 효능은 관찰 수, 평균, 중앙값, 표준 편차, 연속 변수에 대한 최소값 및 최대값, 범주형 변수에 대한 범주당 수 및 백분율(비-누락의)을 포함하는 설명 통계를 사용하여 평가될 것이다.

[0738] 1차 엔드포인트인 조사자에 따른 cORR은 RECIST v1.1에 따라 확인된 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 갖는 대상체의 비율로 정의된다. 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법(Clopper 1934)을 사용하여 양측 95% 정확한 신뢰 구간(CI)이 반응률에 대해 계산될 것이다.

[0739] 예시를 위해, 전체 연구(N=60) 및 코호트(N=30)에 대한 예상 95% CI의 요약이 아래에 제시되어 있으며, 이는 추정에 대한 합리적인 정확도를 보여준다.

대상체 수	반응 수	ORR	95% 정확한 CI
60	40	66.7%	(53.3%, 78.3%)
	42	70.0%	(56.8%, 81.2%)
	44	73.3%	(60.3%, 83.9%)
	46	76.7%	(64.0%, 86.6%)
	48	80.0%	(67.7%, 89.2%)
	50	83.3%	(71.5%, 91.7%)
	52	86.7%	(75.4%, 94.1%)
30	20	66.7%	(47.2%, 82.7%)
	22	73.3%	(54.1%, 87.7%)
	24	80.0%	(61.4%, 92.3%)
	26	86.7%	(69.3%, 96.2%)

[0740]

[0741] **포함 기준**

- [0742] 대상체는 연구에 적격하기 위해 다음 기준을 충족해야 한다:
- [0743] 1. 임상 실험실 개선 수정안(CLIA) 인증 또는 국제 표준화 기구(ISO)공인 연구소에서 이전에 결정된 현재 미국 임상 종양 학회-미국 병리학자 대학(ASCO/CAP) 지침에서 정의한 바와 같은 HER2-양성 유방암 확인.
- [0744] 2. 전이 환경에서 이전에 2개 이상의 항-HER2-기반 요법을 받은 적이 있다.
- [0745] 3. 마지막 전신 요법 후 절제불가능한 LA/M 유방암이 진행되었거나(조사자가 확인한 바와 같이), 마지막 전신 요법을 견디지 못하는 경우
- [0746] 4. RECIST v1.1로 평가가능한 측정가능한 질병 보유
- [0747] 5. 동의 당시 나이가 적어도 18세
- [0748] 6. 동부 협력 종양학 그룹 수행 상태(ECOG PS) 0 또는 1 보유
- [0749] 7. 조사관의 의견으로 기대수명이 적어도 6개월
- [0750] 8. 다음에 의해 정의된 적절한 간 기능:
- [0751] a. 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  정상 상한(ULN). 예외: 정상적인 AST 및 ALT에 추가하여 직접 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  ULN이 있는 Gilbert 증후군의 병력이 알려진 대상체는 자격이 있다.
- [0752] b. 트랜스아미나제(AST 및 ALT)  $\leq 2.5 \times$  ULN(간 전이가 있는 경우  $\leq 5 \times$  ULN)
- [0753] 9. 다음에 의해 정의되는 적절한 기준선 혈액학적 매개변수가 있어야 한다:
- [0754] a. 절대 호중구 수(ANC)  $\geq 1.5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- [0755] b. 혈소판 수  $\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{L}$
- [0756] c. 헤모글로빈  $\geq 9\text{g/dL}$
- [0757] d. 연구 시작 전에 수혈된 대상체의 경우, 수혈 지원과 독립적으로 적절한 혈액학적 매개변수를 설정하기 위해 수혈이 치료 시작  $\geq 14$ 일 전에 이루어져야 한다.
- [0758] 10. 신장 질환의 식단 수정(MDRD) 연구 방정식을 사용하여 추정된 사구체 여과율(eGFR)  $\geq 50\text{mL/분}/1.73\text{m}^2$
- [0759] 11. 국제 표준화 비율(INR) 및 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)/활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)를 변경하는 것으로 알려진 약물이 아닌 한, INR 및 PTT/aPTT  $\leq 1.5 \times$  ULN.
- [0760] 12. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 4주 이내에 문서화된 심장초음파검사(ECHO) 또는 다중-게이트 획득 스캔(MUGA)에 의해 평가된 좌심실 박출률(LVEF)  $\geq 50\%$
- [0761] 13. 가임기의 대상체에 대해서는 아래 규정이 적용된다.
- [0762] a. 연구 치료를 시작하기 7일 이내에 혈청 또는 소변 임신 테스트(최소 민감도 25mIU/mL 또는 이에 상응하는 베타 인간 융모막 성선자극 호르몬[ $\beta$ -hCG] 단위) 결과가 음성이어야 한다. 위양성 결과가 있고 대상체가 임신하지 않았다는 문서화된 확인이 있는 대상은 참가 자격이 있다.
- [0763] b. 연구 중 및 연구 약물의 최종 투여 후 적어도 7개월 동안 임신을 시도하지 않는 데 동의해야 한다.
- [0764] c. 사전 동의 시점부터 연구 약물의 최종 투여 후 7개월까지 계속되는 모유 수유 또는 난자를 기증하지 않는 데 동의해야 한다.
- [0765] d. 임신으로 이어질 수 있는 방식으로 성행위를 하는 경우, 사전 동의 시점부터 연구 전반에 걸쳐 그리고 연구 약물 투여의 최종 투여 후 적어도 7개월 동안 2가지 매우 효과적인 피임법을 지속적으로 사용해야 한다.
- [0766] 14. 아버지가 될 수 있는 대상체의 경우 다음 규정이 적용된다.
- [0767] a. 사전 동의 시점부터 시작하여 연구 기간 내내 그리고 최종 연구 약물 이후 적어도 4개월 동안 정자를 기증하지 않는 데 동의해야 한다.
- [0768] b. 임신으로 이어질 수 있는 방식으로 가임기 사람과 성행위를 하는 경우, 사전 동의 시점부터 연구 전반에 걸쳐 그리고 연구 약물의 최종 투여 후 적어도 4개월 동안 2가지 매우 효과적인 피임법을 지속적으로 사용해야 한다.

다.

- [0769] c. 임신 중이거나 모유 수유 중인 사람과 성생활을 하는 경우, 사전 동의 시점부터 연구 전반에 걸쳐 그리고 연구 약물 투여의 최종 용량 후 적어도 4개월 동안 2가지 피임 옵션 중 하나를 지속적으로 사용해야 한다.
- [0770] 15. 대상체는 환자의 질병을 위한 표준-케어의 일부가 아닌 연구 관련 테스트 또는 절차를 시작하기 전에 기관 검토 위원회 또는 독립 윤리 위원회(IRB/IEC)가 승인한 동의 문서에 따라 서명된 사전 동의를 제공해야 한다.
- [0771] 16. 대상체는 연구 절차를 기꺼이 따르고 준수할 수 있어야 한다.
- [0772] **CNS 포함** - 병력 및 조영제 뇌 자기 공명 영상(MRI) 스크리닝에 기초하여 뇌 전이 병력이 있는 대상체는 다음 중 하나를 가지고 있어야 한다.
  - [0773] 1. 즉각적인 국소 치료가 필요하지 않은 치료되지 않은 뇌 전이. 조영제 뇌 MRI 스크리닝에서 치료되지 않은 CNS 병변 > 2.0cm인 대상체의 경우, 등록 전에 의료 모니터와 논의하고 승인해야 한다.
  - [0774] 2. 이전에 치료된 뇌 전이
    - [0775] a. 이전에 국소 요법으로 치료한 뇌 전이는 치료 이후 안정적인 수 있거나 이전 국소 CNS 요법 이후 진행되었을 수 있으며, 단, 연구자의 의견에 따라 국소 요법으로 즉각적인 재치료에 대한 임상 징후가 없는 경우
    - [0776] b. 새로 확인된 병변에 대해 CNS 국소 요법으로 치료받은 대상체 또는 이 연구를 위한 스크리닝 동안 수행된 조영제 뇌 MRI에서 발견된 이전에 치료된 진행성 병변을 갖는 대상체는 다음 기준이 모두 충족되는 경우 등록 자격이 있을 수 있다:
      - [0777] i. 전체 뇌 방사선 요법(WBRT) 이후 시간이 연구 치료제의 첫 번째 투여 전  $\geq 14$ 일, SRS 이후의 시간이 연구 치료제의 첫 번째 투여 전  $\geq 7$ 일이거나 외과적 절제 이후의 시간이  $\geq 28$ 일
      - [0778] ii. RECIST v1.1에서 측정가능한 질병의 다른 부위가 존재
- [0779] c. 표적 병변과 비표적 병변을 분류할 수 있도록 모든 CNS 치료에 대한 관련 기록이 있어야 한다
- [0780] **제외 기준**
- [0781] 대상체는 다음과 같은 이유로 연구에서 제외된다:
  - [0782] 1. 이전에 다음으로 치료를 받은 적이 있다:
    - [0783] a. 연구 치료 시작 후 12개월 이내에 라파티닙 또는 네라티닙(라파티닙 또는 네라티닙을  $\leq 21$ 일 동안 투여하고 질병 진행 또는 중증 독성 이외의 이유로 중단한 경우 제외)
    - [0784] b. 이전에 임의의 시간에 투카티닙 또는 모든 시험용 HER2/EGFR 또는 HER2 TKI(예를 들어, 아파티닙)
    - [0785] c. 트라스투주맙 데록스테칸 또는 엑사테칸 유도체로 구성된 다른 ADC
  - [0786] 2. 안트라사이클린의 다음 누적 용량에 대한 노출 이력:
    - [0787] a. 독소루비신 >  $360\text{mg}/\text{m}^2$
    - [0788] b. 에피루비신 >  $720\text{mg}/\text{m}^2$
    - [0789] c. 미톡산트론 >  $120\text{mg}/\text{m}^2$
    - [0790] d. 이다루비신 >  $90\text{mg}/\text{m}^2$
    - [0791] e. 리포솜 독소루비신(예를 들어, 독실, 케일릭스, 미오세트) >  $550\text{mg}/\text{m}^2$
  - [0792] 3. 성공적으로 관리된 트라스투주맙에 대한 1등급 또는 2등급 주입-관련 반응(IRR)을 제외하고, 트라스투주맙 또는 투카티닙 또는 트라스투주맙 데록스테칸과 화학적 또는 생물학적으로 유사한 화합물에 대한 알레르기 반응의 병력, 또는 본 연구 약물의 부형제 중 하나에 대한 알려진 알레르기
  - [0793] 4. 다음으로 치료를 받은 적이 있다:
    - [0794] a. 모든 전신 항암 요법(호르몬 요법 포함) 또는 실험 체제가 연구 치료제의 첫 번째 용량의  $\leq 21$ 일이거나 현재

다른 중재적 임상 시험에 참여하고 있다. 호르몬 요법의 휴약기간에 대한 예외는 폐경전 여성의 난소 억제에 사용되는 성선자극 호르몬 방출 호르몬(GnRH) 작용제이며, 이는 허용되는 병용 약물이다.

- [0795] b. 비-CNS 방사선 치료가 치료 연구 치료제의 첫 번째 투여 전  $\leq 7$ 일
- [0796] c. 대수술이 연구 치료제의 첫 번째 투여 후  $< 28$ 일
- [0797] 5. 다음 예외를 제외하고  $\leq 1$ 등급으로 해결되지 않은 이전 암 요법과 관련된 독성이 있는 경우:
  - [0798] ● 탈모증
  - [0799] ●  $\leq 2$ 등급으로 해결되어야 하는 신경병증
  - [0800] ● 울혈성 심부전(CHF), 발생 시점에 심각도가  $\leq 1$ 등급이어야 하고 완전히 해결되어야 한다
  - [0801] ●  $\leq 2$ 등급으로 해결되어야 하는 빈혈
- [0802] 6. 다음과 같은 임상적으로 유의한 심폐 질환이 있는 경우:
  - [0803] ● 치료가 필요한 심실성 부정맥
  - [0804] ● 조사자가 결정한 증상이 있는 고혈압 또는 조절되지 않는 고혈압
  - [0805] ● 증상이 있는 CHF의 임의의 병력
  - [0806] ● 진행성 악성종양의 합병증으로 인한 휴식 시 중증 호흡곤란(CTCAE 3등급 이상)
  - [0807] ● 추가 산소 요법이 필요한 저산소증
  - [0808] ● 전신 코르티코스테로이드가 필요한 ILD/폐렴(예를 들어, 간질성 폐렴, 폐렴, 폐 섬유증 또는 방사선 폐렴)의 병력이 있거나 현재 ILD/폐렴이 있거나 스크리닝 시 영상으로 의심되는 ILD/폐렴을 배제할 수 없는 경우
- [0809] 7. 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 6개월 이내에 알려진 심근 경색 또는 불안정 협심증
- [0810] 8. 표면 항원 발현에 의해 B형 간염에 대해 알려진 양성. C형 간염에 대한 알려진 양성 반응. C형 간염 치료를 받은 대상체는 12주의 지속적인 바이러스 반응을 기록한 경우 허용된다.
- [0811] 9. 알려진 만성 간 질환의 존재
- [0812] 10. HIV에 대한 알려진 양성
- [0813] 11. 활성 또는 통제되지 않는 임상적으로 심각한 감염
- [0814] 12. 임신 중이거나, 모유 수유 중이거나, 임신을 계획 중인 경우
- [0815] 13. 알약을 삼킬 수 없거나 약물의 적절한 경구 흡수를 방해하는 심각한 위장 질환이 있는 경우
- [0816] 14. 억제제의 제거 반감기 3회 이내에 강력한 시토크롬 P450(CYP) 2C8 억제제를 사용했거나 연구 치료제의 첫 번째 투여 전 5일 이내에 강력한 CYP3A4 또는 중등도/강력한 CYP2C8 유도제를 사용한 경우.
- [0817] 15. 어떤 이유로든 뇌의 조영제 MRI를 받을 수 없는 경우
- [0818] 16. 조사자의 의견으로 안전성 또는 연구 절차 준수에 영향을 미칠 수 있는 임의의 의학적, 사회적 또는 심리사회적 요인이 있는 경우
- [0819] 17. 스크리닝 전 2년 이내에 유방암 이외의 악성 종양의 병력, 단 적절하게 치료된 자궁경부 현장 암종, 비흑색 종 피부암, 국소 전립선암, 현장 유관 암종, 또는 I기 자궁암과 같이 전이 또는 사망의 무시할 수 있는 위험(예를 들어, 5년 OS  $\geq 90\%$ )이 있는 환자를 제외.
- [0820] **CNS 배제** - 병력 및 조영제 뇌 MRI 스크리닝을 기반으로 하여 대상체는 다음 중 임의의 것이 없어야 한다:
  - [0821] 1. 의료 모니터와 논의하고 등록 승인이 주어지지 않는 한, 크기가  $> 2.0\text{cm}$ 의 치료되지 않은 임의의 뇌 병변
  - [0822] 2. 텍사메타손(또는 등가물)의 1일 총 용량  $> 2\text{mg}$ 에서 뇌 전이 증상의 조절을 위한 전신 코르티코스테로이드의 지속적인 사용. 그러나 텍사메타손(또는 또는 등가물)의 1일 총 용량  $\leq 2\text{mg}$ 의 만성 안정 용량을 사용하는 대상체는 의료 모니터의 논의와 승인을 받아 자격이 될 수 있다.
  - [0823] 3. 크기 증가 또는 가능한 치료-관련 부종이 대상체에게 위험을 초래할 수 있는 해부학적 부위의 병변을 포함하

지만 이에 제한되지 않는 즉각적인 국소 치료가 필요하다고 생각되는 임의의 뇌 병변(예: 뇌간 병변). 조영제 뇌 MRI 스크리닝에 의해 확인된 그러한 병변에 대해 국소 치료를 받는 대상체는 CNS 포함 기준 18b에 설명된 기준에 따라 연구에 여전히 적격할 수 있다.

[0824] 4. 조사자가 문서화한 바와 같이 알려진 또는 의심되는 연수막 질환(LMD)

[0825] 5. 잘 통제되지 않는(> 1/주) 전신 또는 복합 부분 발작이 있거나 뇌 전이로 인한 명백한 신경학적 진행.

[0826] **투여되는 치료**

[0827] 대상체는 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸을 다음 용량으로 조합하여 투여받을 것이다(안전성 리드-인 결과에 따라 시작 용량이 조정될 수 있다):

[0828] ● 각 21일 주기의 1일에서 21일에 투카티닙 300mg PO BID.

[0829] ● 각 21일 주기의 1일에 트라스투주맙 데록스테칸 5.4mg/kg IV.

[0830] **투카티닙**

[0831] 투카티닙은 HER2를 선택적으로 억제하고 관련된 키나제 EGFR에 대해 제한된 활성을 나타내는 키나제 억제제이다. 투카티닙은 경구 투여용으로 코팅된 노란색 타원형 정제(150mg) 또는 원형 정제(50mg)로 공급된다. 투카티닙의 제조, 투여 및 보관을 설명하는 자세한 정보는 약국 지침에 있다.

[0832] 투카티닙 약물 제품은 150mg 투여 강도의 코팅된 노란색 타원형 정제 및 50 mg 투여 강도의 코팅된 노란색 원형 정제 둘 모두로 공급된다. 정제는 약제학적 부형제(코포비돈, 크로스포비돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 중탄산나트륨, 콜로이드성 이산화규소, 마그네슘 스테아레이트, 및 미정질 셀룰로오스)와 조합되어 폴리비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체에 있는 투카티닙의 의약품 중간체 비결정질 분산액으로부터 제조되고 정제로 압축된다.

[0833] **용량 및 투여**

[0834] 투카티닙은 PO BID로 투여되며 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 투카티닙의 용량 조절은 섹션 [615]에 설명되어 있다. 대상체는 약사 또는 조사자로부터 각 용량에 필요한 특정 정제 수에 대해 지시받을 것이다. 연구 치료 동안 각각의 방문에서, 대상체는 다음 예정된 방문 전에 섭취해질 용량의 수에 대해 적절한 수의 정제를 제공받을 것이다.

[0835] 대상체들은 매일 2회(아침에 한 번, 저녁에 한 번) 투카티닙을 같은 날의 용량 사이에 대략 8 내지 12시간 동안 복용하도록 지시받을 것이다. 대상체가 투카티닙의 예정된 용량을 놓치고 예정된 투약 시간 이후 6시간 미만이 경과한 경우 해당 용량을 즉시 복용해야 한다. 예정된 투여 시간 이후 6시간 이상이 경과한 경우, 대상체는 놓친 투여량을 복용해서는 안 되며, 기다렸다가 다음 정기 예정된 투여량을 복용하는 것이 권장된다. 투카티닙은 음식과 함께 또는 음식 없이 복용할 수 있다. 정제는 통째로 삼켜야 하며 부수거나 씹거나 액체에 녹여서는 안 된다. 대상체는 당일에 투여 사이의 최소 시간, 식사와 관련된 투여 및 누락된 투여에 대한 지침이 포함될 것이다. 투여, 투카티닙 정제의 개별 단위 투여량은 투여 전 최대 6시간 동안 주위 온도에 노출될 수 있다. 완전한 투여 지침은 연구 시작 전에 약사에게 제공될 것이다. 연구를 위해 완전한 투여 지침도 제공될 것이다.

[0836] 연구 약물 투여 지침에 대한 대상체의 순응도는 연구 약물 책임성을 사용하여 평가될 것이다. 대상체 일기는 또한 준수를 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0837] **과다복용**

[0838] 처방된 용량보다 더 많은 용량으로 정의되는, 투카티닙 과다용량의 경우, 연구 직원은 다음을 수행해야 한다:

[0839] 해당되는 경우 합병증이나 사망의 즉각적인 위험이 없을 때까지 대상체를 보살피고 의학적으로 안정시킨다. 현재 투카티닙 과량투여에 대한 해독제는 알려져 있지 않다.

[0840] 과다복용에 대해 알게 되는 즉시 의료 모니터에 알리고 과다복용에 대한 세부 사항(예를 들어, 투여된 투카티닙의 정확한 양, 대상체 체중) 및 있는 경우, AE를 논의한다.

[0841] **조합 연구 약물(트라스투주맙 데록스테칸)**

[0842] **설명**

[0843] 트라스투주맙 데록스테칸은 HER2-지시 항체, 토포이소머라제 억제제 및 테트라펩티드 링커로 구성된 ADC로서,

전이성 환경에서 2개 이상의 항-HER2-기반 요법 치료를 받은 절제불가능 또는 전이성 HER2+ 유방암 환자의 치료에 단일 제제로 사용된다.

[0844] **조달 방법**

[0845] 트라스투주맙 데록스테칸은 상업적으로 이용가능하며 트라스투주맙 데록스테칸의 출처에 관한 세부사항은 임상 시험 계약과 같은 다른 문서에 요약된 바와 같이 부위 및/또는 지역에 따라 다를 수 있다.

[0846] **복용량, 제조 및 투여**

[0847] 트라스투주맙 데록스테칸(5.4mg/kg)은 21일마다(각 21일 주기의 1일) IV 주입으로 제공된다. 트라스투주맙 데록스테칸은 ENHERTU 패키지 삽입물의 지침에 따라 제조하고 투여해야 한다. 트라스투주맙 데록스테칸은 조사자의 지시 하에 기관 지침에 따라 IV로 투여된다.

[0848] 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정은 트라스투주맙 데록스테칸 투여 날짜에 의해 결정되어 트라스투주맙 데록스테칸의 용량 보류 또는 지연을 허용한다. 트라스투주맙 데록스테칸의 용량 조절은 섹션 0에 설명되어 있다.

[0849] **과다복용**

[0850] 이 시험에서 과다복용은 트라스투주맙 데록스테칸의 처방된 용량보다 적어도 10% 더 많은 용량으로 정의될 것이다. 과다복용의 경우 연구 직원은 다음을 수행해야 한다:

[0851] 해당되는 경우 합병증이나 사망의 즉각적인 위험이 없을 때까지 대상체를 보살피고 의학적으로 안정시킨다. 현재 트라스투주맙 데록스테칸의 과량투여에 대한 알려진 해독제는 없다. 과다복용시 대상체를 관찰하고 필요한 경우 적절한 지지적 치료를 해야 한다. 과량투여를 인지하는 즉시 의료 모니터에 알리고 과다복용의 세부사항(예를 들어, 투여된 트라스투주맙 데록스테칸의 정확한 양, 대상체 체중) 및 있는 경우, AE에 대해 논의한다.

[0852] **용량 수정**

[0853] 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸 용량 감소 권장 사항은 각각 표 1 및 표 2에 설명되어 있다.

[0854] 잠재적 AE에 대한 용량 수정 권장 사항(용량 보류, 용량 감소 또는 약물 중단 포함)에 대한 지침은 섹션 0a의 표에 설명되어 있다. 섹션 0에 설명된 것 이외의 이유로 인한 용량 감소 또는 치료 중단/중단은 대상체 안전에 가장 좋은 것으로 간주되는 경우 조사자가 수행할 수 있다. 가능할 때마다 이러한 결정은 먼저 연구 의료 모니터와 논의해야 한다.

[0855] 모든 AE 및 임상적으로 유의한 실험실 이상은 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸과의 관계에 대해 조사자가 평가해야 한다. AE는 투카티닙 단독, 트라스투주맙 데록스테칸 단독, 두 약물 모두 또는 둘 다와 관련이 없는 것으로 간주될 수 있다. 관계가 불명확한 경우, 연구 의료 모니터와 논의하여 어떤 연구 약물을 보류 및/또는 수정해야 하는지 논의해야 한다.

[0856] 독성에 대해 보류된 용량은 대체되지 않는다. 연구 의료 모니터에서 더 긴 지연을 승인하지 않는 한, 치료-관련 독성으로 인해 6주 초과 지연이 필요한 경우 투카티닙 또는 트라스투주맙 데록스테칸을 중단해야 한다.

[0857] CNS에서 분리된 진행의 경우, 연구 치료제는 국소 CNS 요법을 허용하기 위해 최대 6주까지 보류될 수 있다. 투카티닙과 트라스투주맙 데록스테칸은 계획된 CNS 지지 치료 1주일 전에 보류해야 한다. 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸의 방사선 과민화 가능성은 알려져 있지 않다. 연구 치료는 SRS 완료 후 ≥7일, WBRT 후 ≥14일, 수술 절제 후 ≥28일에 다시 시작할 수 있다. 국소 요법 전후에 연구 약물을 보류하고 재개하기 위한 계획은 의료 모니터와 논의하고 문서화된 승인을 받아야 한다.

[0858] 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정은 트라스투주맙 데록스테칸 투여에 의해 결정되어 트라스투주맙 데록스테칸의 용량 보류 또는 지연을 허용한다. 트라스투주맙 데록스테칸이 중단되었지만 투카티닙을 사용한 연구 치료가 계속되는 경우, 투카티닙의 용량 보류 또는 지연에 관계없이 프로토콜-정의된 방문 및 주기 번호지정이 21 일 주기를 사용하여 진행된다.

[0859] **투카티닙 용량 감소**

[0860] 투카티닙의 최대 3회 용량 감소가 허용된다(표 1); SMC 권장 사항에 따라 대체 투카티닙 용량 또는 일정이 채택되는 경우 더 적은 용량 감소 수준을 사용할 수 있다. 150mg BID 미만으로 용량 감소가 필요한 대상체는 투카티닙 치료를 중단해야 한다. 표 1에 기술된 것보다 더 큰 간격의 용량 감소는 조사자의 재량에 따라 이루어질 수

있지만 150mg BID 미만으로의 용량 감소는 허용되지 않는다.

[0861] 투카티닙 용량은 용량 감소가 이루어진 후 다시 증량되어서는 안 된다.

[0862] 표 1: 투카티닙 권장 용량 감소

용량 감소 일정	투카티닙 용량 수준 <sup>a</sup>
시작 용량	300 mg PO BID <sup>b</sup>
1 차 용량 감소	250 mg PO BID
2 차 용량 감소	200 mg PO BID
3 차 용량 감소	150 mg PO BID
추가 용량 감소 요구 사항	치료 중단

[0863]

[0864] <sup>a</sup> 이 표에 권장된 것보다 더 큰 간격의 용량 감소(즉, 용량 감소당 50mg 이상)는 조사자가 임상적으로 적절하다고 간주하는 경우 수행할 수 있다. 그러나 투카티닙은 150mg BID 미만으로 감량할 수 없다.

[0865] <sup>b</sup> 안전성 리드-인 결과에 따라, 300mg PO BID가 시작 용량이 아닐 수 있다.

[0866] 트라스투주맙 데록스테칸 용량 감소

[0867] 트라스투주맙 데록스테칸의 최대 2회 용량 감소가 허용된다.

[0868] 트라스투주맙 데록스테칸의 용량은 표 2와 같이 감량한 후 다시 증량해서는 안 된다.

[0869] 표 2: 권장되는 트라스투주맙 데록스테칸 용량 감소

용량 감소 일정	트라스투주맙 데록스테칸 용량 수준
시작 용량	5.4 mg/kg IV <sup>a</sup>
1 차 용량 감소	4.4 mg/kg IV
2 차 용량 감소	3.2 mg/kg IV
3 차 용량 감소	치료 중단

[0870]

[0871] <sup>a</sup> 안전성 리드-인 결과에 따라, 5.4mg/kg IV가 시작 용량이 아닐 수 있다.

[0872] 유해사례에 대한 용량 조절

[0873] 일반 지침

[0874] 투카티닙 및 트라스투주맙 데록스테칸에 대한 일반적인 용량 조정 지침은 임상 AE에 대한 표 3에 제공되어 있다.

[0875] 간독성(표 4), ILD/폐렴(표 5), 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증(표 6), LVEF 감소(표 7)의 AE에 대해 별도의 용량 조정 지침이 제공된다.

[0876] 표 3: 투카티닙 또는 트라스투주맙 데록스테칸과 관련된 임상 유해사례에 대한 용량 조절

	투카티닙	트라스투주맙 데록스테칸
임상적 유해사례	투카티닙 관련	트라스투주맙 데록스테칸 관련
≤3 일 지속되는 3 등급 피로 이외의 ≥3 등급 AE; 탈모증 <sup>a</sup> ; 메스꺼움; 구토; 설사; 발진; 교정가능한 전해질 이상	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 보류. 다음 가장 낮은 용량 수준에서 다시 시작	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 투여하지 않음 다음 가장 낮은 용량 수준으로 감소
항구토제 및 지사제의 최대 사용 없는 3 등급 메스꺼움, 구토 또는 설사	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 보류. 적절한 치료를 시작. 용량 감소 없이 다시 시작	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 투여하지 않음 적절한 치료를 시작 다음 가장 낮은 용량 수준으로 임의로 용량 감소.
항구토제 또는 지사제를 최대 사용하는 3 등급 메스꺼움, 구토 또는 설사	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 보류. 다음 가장 낮은 용량 수준에서 다시 시작.	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 투여하지 않음 다음 가장 낮은 용량 수준으로 임의로 용량 감소.
항구토제 또는 지사제 사용에 관계없이 4 등급 구토 또는 설사	영구 중단.	영구 중단.
국소 코르티코스테로이드 또는 항감염제의 최대 사용 없는 3 등급 발진	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준될 때까지 보류. 적절한 치료를 시작. 용량 감소 없이 다시 시작	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 투여하지 않음 적절한 치료를 시작 다음 가장 낮은 용량 수준으로 임의로 용량 감소.
국소 코르티코스테로이드 또는 항감염제를 최대 사용하는 3 등급 발진	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준될 때까지 보류. 다음 가장 낮은 용량 수준에서 다시 시작	심각도 ≤1 등급 또는 치료 전 수준 때까지 투여하지 않음 다음 가장 낮은 용량 수준으로 임의로 용량 감소.
국소 코르티코스테로이드 또는 항감염제의 사용과 관계없이 4 등급 발진	영구 중단	영구 중단

[0877]

[0878] <sup>a</sup> 탈모증에는 용량 조절이 필요하지 않다.

[0879] **간독성**

[0880] 간 기능 이상이 있는 경우에는 표 4에 요약된 바와 같이 투카티닙과의 관계와 상관없이 용량 조절이 필요하다.

[0881] 문서화된 Gilbert병이 있는 대상체의 경우 의료 모니터에 문의하여 용량 수정에 관한 지침을 문의해야한다.

[0882] 표 4: 간 기능 이상에 대한 용량 조절 지침

	투카티닙	트라스투주맙 데록스테칸
ALT 또는 AST (>3 - ≤ 5 x ULN)	용량 수정이 필요하지 않다.	용량 수정이 필요하지 않다.
빌리루빈 (>1.5 - ≤ 3 x ULN)	회복될 때까지 보류(≤ 1.5 x ULN). 그런 다음 동일 용량 수준에서 투카티닙 재개	용량 수정이 필요하지 않다.
ALT 또는 AST (> 5 - ≤ 20 x ULN)	회복될 때까지 또는 간 전이가 알려진 대상체에서 치료 전 수준으로 돌아갈 때까지 보류(≤ 3 x ULN) 그런 다음 다음 낮은 용량 수준에서 투카티닙 재개	용량 수정이 필요하지 않다.
빌리루빈 (> 3 - ≤ 10 x ULN)	회복될 때까지 보류(≤ 1.5 x ULN). 그런 다음 다음 낮은 용량 수준에서 투카티닙 재개.	용량 수정이 필요하지 않다.
ALT 또는 AST (> 20 x ULN) 또는 빌리루빈 (> 10 x ULN)	영구 중단	용량 수정이 필요하지 않다.
ALT 또는 AST > 3 x ULN 및 빌리루빈 > 2 x ULN	영구 중단	용량 수정이 필요하지 않다.

[0883]

[0884] 출처: TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020; ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019.

[0885] 간질성 폐질환/폐렴

[0886] 트라스투주맙 데록스테칸과의 관계와 관계없이 ILD/폐렴에 대해 용량 조절이 필요하다(표 5).

[0887] ILD/폐렴에는 투카티닙의 용량 조절이 필요하지 않다.

[0888] 표 5: 간질성 폐질환/폐렴에 대한 용량 조절 지침

	투카티닙	트라스투주맙 데록스테칸
무증상 ILD/폐렴 (등급 1)	용량 수정이 필요하지 않다	등급 0 으로 회복될 때까지 중단, 이어서: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 발병일로부터 28 이내에 회복되면, 용량유지</li> <li>• 발병일로부터 28 초과에 회복되면, 1 수준 용량 감소(표 2 참조).</li> <li>• ILD/폐렴이 의심되자 마자 코르티코스테로이드 치료 고려.</li> </ul>
증상이 있는 ILD/폐렴 (등급 2 이상)	용량 수정이 필요하지 않다	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 영구 중단</li> <li>• ILD/폐렴 의심되자 마자 코르티코스테로이드 치료 즉시 시작.</li> </ul>

[0889]

[0890] 출처: TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020; ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019.

[0891] 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증

[0892] 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증의 경우 트라스투주맙 데록스테칸과의 관계와 상관없이 용량 조절이 필요하다(표 6).

[0893] 호중구감소증 또는 발열성 호중구감소증에 대해 투카티닙의 용량 조절이 필요하지 않다.

[0894] 표 6: 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증에 대한 용량 조절 지침

투카티닙		트라스투주맙 데록스테칸
등급 3 호중구감소증 (1.0 미만 내지 $0.5 \times 10^9/L$ )	용량 수정이 필요하지 않다	등급 2 이하로 회복될 때까지 중단, 이어서 용량 유지
등급 4 호중구감소증 ( $0.5 \times 10^9/L$ 미만)	용량 수정이 필요하지 않다	등급 2 이하로 회복될 때까지 중단. 1 수준 용량 감소(표 2 참조)
발열성 호중구감소증 (절대 호중구 수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만 및 $38.3^\circ C$ 초과 온도 또는 $38^\circ C$ 지속온도 또는 1 시간 초과)	용량 수정이 필요하지 않다	회복될 때까지 중단. 1 수준 용량 감소 (표 2 참조)

[0895]

[0896] 출처: TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020; ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019.

[0897] **좌심실 박출률 감소**

[0898] 트라스투주맙 데록스테칸과의 관계에 관계없이 좌심실박출률 감소에 대한 용량 조절 지침은 표 7에 나와 있다.

[0899] LVEF 감소에 대해 투카티닙의 용량 조절이 필요하지 않다.

[0900] 표 7: 좌심실 박출률 감소에 대한 용량 수정 지침

투카티닙		트라스투주맙 데록스테칸
LVEF 45% 초과 및 기준선으로부터의 절대 감소는 10% 내지 20%이다.	용량 수정이 필요하지 않다	용량 수정이 필요하지 않다
LVEF 40% 내지 45%	및 기준선으로부터 절대 감소는 10% 미만이다	<ul style="list-style-type: none"> <li>용량 수정이 필요하지 않다</li> <li>3 주 이내 LVEF 평가 반복</li> </ul>
	및 기준선으로부터 절대 감소는 10% 내지 20%이다	<ul style="list-style-type: none"> <li>치료 중단</li> <li>3 주 이내 LVEF 평가 반복</li> <li>LVEF가 기준선의 10%내로 회복되지 않으면, 치료 영구 중단</li> <li>LVEF가 기준선의 10%내로 회복되면, 동일 용량으로 치료 재개</li> </ul>
LVEF 40% 미만 또는 기준선으로부터 절대 감소는 20% 초과이다	용량 수정이 필요하지 않다	<ul style="list-style-type: none"> <li>치료 중단</li> <li>3 주 이내 LVEF 평가 반복</li> <li>40% 미만의 LVEF 또는 기준선으로부터의 절대 감소가 20% 초과로 확인되면, 치료 영구 중단</li> </ul>
증상이 있는 울혈성 심부전 (CHF)	용량 수정이 필요하지 않다	<ul style="list-style-type: none"> <li>치료 영구 중단</li> </ul>

[0901]

[0902] 출처: TUKYSA Prescribing Information, Seattle Genetics, Inc., April, 2020; ENHERTU Prescribing Information Daiichi Sankyo, Inc., December 2019.

[0903] **병용 요법**

[0904] 투여된 모든 병용 약물, 혈액 제품 및 방사선 요법은 1일(투여 전)부터 안전성 보고 기간까지 기록될 것이다.

연구 프로토콜-관련 AE에 대해 제공된 모든 병용 약물은 사전 동의 시점부터 안전성 보고 기간까지 기록되어야 한다.

- [0905] 연구에서 발생하는 압과 직접 관련되지 않은 모든 계획된 수술(대 또는 경미한)은 후원 의료 모니터와 상의해야 한다. 환자는 수술 3-7일 전에 연구 치료를 중단해야 하며 수술의 특성에 따라 수술 후 3-21일에 연구 치료를 재개해야 한다. 응급 수술의 경우, 가능한 한 빨리 의료 모니터에 연락하여 수술 후 연구 치료 재개에 대해 논의해야 한다.
- [0906] **필요한 병용 요법**
- [0907] 필요한 병용 요법이 없다.
- [0908] **허용된 병용 요법**
- [0909] 대상체는 포함/배제 기준에 의해 금지되지 않은 진행 중인 약물을 계속 사용할 수 있다. 그러나 연구 치료 과정 동안 병용 약물의 안정적인 용량을 유지하기 위해 노력해야 한다.
- [0910] 연구 치료 동안, 대상체는 비스포스포네이트, 데노수맙, 항생제, 혈액학적 지원, 통증 관리, 제산제 및 완하제를 포함하는 지지 치료를 받을 수 있다.
- [0911] 지사제 및 항구토제와 같은 지지 요법 약물은 허용된다. 지사제의 예방적 사용은 조사자의 재량에 따라 허용된다. 메스꺼움과 구토의 예방 및 증상 치료는 표준 치료에 따라 사용할 수 있다.
- [0912] 편안함을 위해 필요한 경우 흉강천자 또는 복수천자를 시행할 수 있다.
- [0913] 수술 또는 국부 방사선이 지시되면(이전에 절제할 수 없었던 종양의 완화 또는 병기 하향을 위해), 이러한 동시 절차는 다른 질병이 RECIST 1.1에 의해 평가 가능한 상태로 남아 있는 상황에서만 비-표적 비-CNS 병변에 대해 허용된다. 이러한 개입은 두 번째 반응 평가가 끝날 때까지 임상적으로 가능하다면 피해야 한다. 개입이 일어나기 전에 의료 모니터와 상의해야 한다.
- [0914] **코르티코스테로이드**
- [0915] o 연구 치료 첫 날에 텍사메타손(또는 등가물) > 2mg의 용량에서 CNS 전이 제어를 위한 전신 코르티코스테로이드가 필요한 대상체는 연구 치료를 시작할 자격이 없으며 < 2mg의 용량에 도달할 수 있을 때까지 등록해서는 안 된다.
- [0916] o 연구 치료 시작 후, 의료 모니터와 상의하여 CNS 증상의 조절을 위해 코르티코스테로이드를 시작할 수 있다.
- [0917] o CT 또는 MRI 스캔에서 조영제 용도로만 코르티코스테로이드를 사용한 예비투약은 의료 모니터의 사전 승인이 사용될 수 있다.
- [0918] o 다른 동반질환(예를 들어, 천식 또는 자가면역 질환)의 조절을 위한 전신 코르티코스테로이드는 허용된다.
- [0919] 혈액 제품 및 성장 인자는 임상적으로 보증되고 기관 정책 및 권장 사항에 따라 활용되어야 한다.
- [0920] 연구 동안 백신(생 바이러스 제외)을 사용한 일상적인 예방이 허용된다.
- [0921] **금지된 병용 요법**
- [0922] 달리 언급되지 않는 한, 다음 요법은 연구 동안 금지된다:
- [0923] 연구용 약물 및 장치
- [0924] 화학요법 및 호르몬 요법을 포함하나 이에 제한되지 않는 항암 요법
- [0925] RECIST 1.1에 따라 표적 병변으로 간주되지 않는 국소 비-CNS 부위에서의 완하적 방사선 요법 제외하고, 방사선 요법은 RECIST 1.1에서 평가할 수 있는 다른 질병 부위가 남아 있는 경우 의료 모니터와 상의한 후 제공될 수 있다.
- [0926] 생백신에 의한 백신접종
- [0927] CYP2C8의 강력한 억제제 또는 중간/강력 유도제는 연구 치료 중 병용 약물로 금지된다. 강력한 억제제 및 중간/강력 유도제의 일부 및 더 완전한 목록은 다른 참조 자료에서 찾을 수 있다. 강력한 억제제 및 유도제의 약물 제거 반감기를 포함한 추가 정보.

- [0928] CYP3A4의 강력한 유도제는 연구 치료 중 병용 약물로 금지된다. 강력한 억제제 및 유도제의 일부 및 더 완전한 목록은 다른 참조 자료에서 찾을 수 있다. 강력한 억제제 및 유도제의 약물 제거 반감기를 포함한 추가 정보.
- [0929] 민감한 CYP3A 기질의 병용은 연구 치료제의 첫 번째 투여 1주 전 및 연구 치료제 중에 피해야 한다. 민감한 CYP3A 기질이 아닌 대체 약물 사용을 고려할 수 있다. 불가피한 경우 승인된 제품 라벨에 따라 CYP3A 기질 투여량을 줄인다.
- [0930] 투카티닙과 P-gp 기질인 디곡신의 병용은 디곡신 농도를 증가시켜 디곡신 관련 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 치료 지수가 좁은 디곡신 또는 P-gp 기질(다비가트란, 펙소페나딘 및 사이클로스포린 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다)의 투여량을 줄이는 것을 고려한다. 약물 상호 작용으로 인한 용량 조정 권장 사항에 대해서는 디곡신 또는 기타 PGP 기질의 처방 정보를 참조한다.
- [0931] **스크리닝/기준선 평가**
- [0932] 스크리닝/기준선 평가는 연구 기준선 상태를 설정하고 연구 적격성을 결정하기 위해 수행될 것이다. 모든 포함 및 배제 기준을 충족하는 대상체만이 이 연구에 등록된다.
- [0933] 대상체는 CLIA-인증 또는 ISO-인증 지역 실험실에서 결정된 바와 같이 HER2-양성 유방암을 확인했어야 한다. HER2 양성은 현재 ASCO/CAP 지침에 의해 정의될 것이다. 대상체의 병력에는 중요한 과거 병력, 현재 상태, 대상체의 유방암에 대한 모든 이전 치료 및 이전 치료에 대한 반응 및 모든 병용 약물에 대한 철저한 검토가 포함된다.
- [0934] 측정가능하고 평가가능한 모든 병변은 스크리닝/기준선에서 평가되고 문서화된다(섹션 [658] 참조). 뇌의 조영제 MRI는 뇌 전이의 존재를 평가하기 위해 수행된다(섹션 [662] 참조). 연구 진입 시 뇌 전이가 있는 대상체는 포함/제외 기준 및 섹션 [653]에 설명된 조건을 충족하는 경우 연구 참여 자격이 있을 수 있다.
- [0935] 키 및 체중, 활력 징후, ECOG 수행 상태, 임상 실험실 테스트, 조영제 CT, PET/CT 또는 MRI, ECHO/MUGA, ECG, B형 및 C형 간염 스크리닝, 바이오마커 평가 및 임신 테스트를 포함한 신체 검사 스크리닝/기준선에서 수행된다.
- [0936] **연구 진입 전 뇌 전이 치료**
- [0937] 연구 진입 시 뇌 전이가 있는 대상체는 섹션 0 및 0에 설명된 적격성 기준을 충족하는 경우 연구 참여 자격이 있을 수 있다. 이 연구에서 뇌 전이가 있는 대상체에서 증상성 뇌부종의 위험을 최소화하기 위해, 즉각적인 국소 치료가 필요한 전이, 빠르게 진행되는 병변이 있는 전이, CNS 증상의 조절을 위해 연구 시작 시 코르티코스테로이드(1일 > 2mg의 텍사메타손 또는 등가물)가 필요한 전이 및 더 큰 치료되지 않은 병변을 포함하는 고위험 전이를 갖는 대상체는 시험에서 제외된다. 그러나 이러한 대상체가 수술이나 방사선으로 즉각적인 CNS-지시 요법을 받을 수 있는 경우 국소 요법을 받은 후 시험에 참여할 수 있다.
- [0938] CNS에 대한 즉각적인 국소 요법은 28일 스크리닝 창을 넘어 스크리닝 과정을 지연시킬 수 있으며, 이 경우 국소 요법 완료 후 및 연구 치료를 시작하기 전에 반복 조영제 MRI에 대한 요구 사항은 다음과 같다:
- [0939] 스크리닝 기간 동안 뇌 방사선 요법을 받는 대상체의 경우, 원래의 기준선 조영제 뇌 MRI는 추가 반응 평가를 위한 비교를 위한 기준선 역할을 할 것이다.
- [0940] 스크리닝 기간 동안 뇌 전이의 외과적 절제를 받은 대상체의 경우, 수술 후 조영제 뇌 MRI가 수행되고 추가 반응 평가를 위한 비교를 위한 기준선 역할을 할 것이다.
- [0941] 스크리닝 중에 발견된 뇌 전이가 있거나 뇌 전이 이력이 있는 대상체의 경우 관련 MRI 뇌 보고서 및 CNS 치료 기록을 입수하여 CRF 출처 검증에 사용할 수 있어야 한다.
- [0942] **반응/효능 평가**
- [0943] 방사선사진 스캔 및 추가 영상 평가(해당되는 경우는)는 프로토콜-특정 시점 또는 질병 진행이 의심되는 경우 수행할 것이다. 조사자는 RECIST v1.1(Eisenhauer 2009; Schwartz 2016)에 따라 각 시점에서 효능 평가를 수행할 것이다.
- [0944] 전이성 또는 국소적으로 진행된 절제불가능한 질병의 알려진 모든 부위는 질병 부위 및 전체 중앙 부담을 문서화하기 위해 스크리닝/기준선에서 방사선 영상화에 의해 평가되어야 한다. 바람직하게는 고품질 나선 조영제 CT 스캔(경구 및/또는 IV 조영제 포함)에 의한 영상화에는 최소한 흉부, 복부 및 골반이 포함되어야 한다; PET/CT

(고품질 CT 스캔이 포함된 경우) 및/또는 MRI 스캔도 적절하게 수행될 수 있다. 조영제를 사용한 CT 스캔이 금지된 경우(즉, 조영제 알레르기 또는 손상된 신장 청소율이 있는 대상체에서), 흉부의 비-조영제 CT 스캔을 대신 수행할 수 있으며 복부 및 골반의 MRI 스캔을 수행할 수 있다. 조사자의 재량에 따라 다른 적절한 영상화(예를 들어, 피부 병변에 대한 사진 촬영, 뼈 병변에 대한 핵 뼈 스캔 영상화)를 사용하여 측정가능한 질병의 알려진 추가 부위를 평가해야 한다. 임상적으로 달리 지시되지 않는 한, 스크리닝/기준선에서 사용된 동일한 영상 양식은 연구 치료 중 및 추적 기간 동안의 모든 후속 반응 평가에 사용해야 한다. 연구 중 생검 또는 절차의 병리를 포함한 기타 방사선 또는 평가 검사가 치료 표준에 따라 수행되는 경우 평가 정보가 CRF에 수집될 것이다.

[0945] 불확실한 진행의 경우, 예를 들어 크기가 작고(불명확한 새로운 병변으로 정의된다) 대상체 안전에 대한 임박한 위협이 없는 새로운 병변의 경우, 명확한 진행이 문서화될 때까지 대상체의 연구 치료를 계속하기 위해 모든 노력을 해야 한다. 명백한 새로운 병변의 입증은 질병 진행을 구성한다.

[0946] 대상체의 임상 데이터는 CRF 출처 검증을 위해 이용가능해야 한다. 또한 영상은 가능한 미래 분석을 위해 ICR 시설에 수집될 것이다. 종양 영상의 사본은 요청 시 후원자(또는 지명자)가 검토할 수 있도록 제공해야 한다. 모든 영상은 평가 날짜 이후 합리적으로 가능한 한 빨리(예를 들어, 약 2주 이내) ICR 시설에 제출되거나 업로드될 것이다. 종양 영상 연구를 수집하고 ICR 시설에 제출하는 방법에 대한 지침은 연구 매뉴얼을 참조한다.

[0947] **뇌 전이의 평가**

[0948] 뇌의 조영제 MRI 스캔은 뇌 및/또는 경막의 종양 부담을 평가하고 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상을 식별하기 위해 스크리닝/기준선에서 모든 대상체에 대해 수행될 것이다. 뇌 CT는 허용되지 않으며, 조영제 MRI 촬영에 대한 금지 사항이 알려진 대상체는 연구에서 제외될 것이다. 대상체는 기준선에서 다음 중 하나가 있으면 뇌 전이가 있는 것으로 간주된다: 뇌 전이의 이력, 기준선에서의 임의의 뇌 전이, 기준선에서 모호한 중요한 뇌 병변.

[0949] 위에서 정의된 바와 같이, 기준선에서 문서화된 뇌 전이가 있는 대상체만이 비-CNS 반응 평가와 동일한 일정으로 뇌의 후속 조영제 MRI를 계속 받을 것이다. 뇌의 조영제 MRI는 새로운 뇌 병변이 임상적으로 의심되는 경우 알려진 뇌 전이가 없는 대상체에서도 수행할 수 있다. 방사선학적 질환 진행 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 뇌 전이의 병력이 있는 모든 대상체는 연구 치료 중단 후 30일 이내에 수행되지 않았거나 뇌는 연구 중에 이미 문서화된 경우를 제외하고, EOT 방문 시 뇌의 추가적인 조영제 MRI를 받게 될 것이다.

[0950] 기준선 뇌 병변이 있는 대상체에서, 표적 또는 비표적 병변으로서 기준선 RECIST 병변 선택에 적어도 1개의 뇌 병변이 포함되어야 한다. 단, 스크리닝 시 의심되지 않은 뇌 전이가 발견되어 즉각적인 CNS-지시 요법을 시행하는 경우에는 예외적으로 RECIST v1.1에 의한 질병 평가를 위해 치료된 병변을 표적 병변으로 선택하지 않고 비표적 병변으로 선택해야 한다.

[0951] 모든 뇌 영상은 가능한 미래 분석을 위해 ICR 시설에 의해 수집될 것이다. 뇌 영상의 사본은 요청 시 후원자(또는 지명자)가 검토할 수 있도록 제공해야 한다. 영상은 평가 날짜 이후 합리적으로 가능한 한 빨리(예를 들어, 약 2주 이내) ICR 시설에 제출되거나 업로드될 것이다. ICR 시설에 뇌 영상 연구를 수집하고 제출하는 방법에 대한 지침은 연구 매뉴얼을 참조한다.

[0952] **약동학 평가**

[0953] 혈액 샘플은 표 8에 제공된 샘플 수집 일정에 따라 기준선, 투카티닙 투여 전 및 투여 후 2시간(±15분)에 모든 대상체에서 수집될 것이다.

[0954] 투카티닙 약물 수준의 최저 수준의 PK 평가는 투카티닙 투여 전 주기 2, 3 및 6의 1일차에 수행될 것이다. 주기 2 및 3의 1일차에, 투카티닙의 최고 수준에 대한 PK 평가는 투카티닙 투여 후 2시간(± 15분) 후에 수행될 것이다. 안전성 리드-인 대상체에 대해서만 추가 투여 후 약동학 평가가 주기 1의 12일차에 수행될 것이다.

[0955] 투카티닙의 정상 상태 PK는 주기 2에서 주기 6까지의 최고 및 최저 수준의 희소 샘플링을 통해 평가될 것이다. 최저 수준의 PK 평가는 약물 투여 전 주기 2, 3 및 6의 1일차에 모든 대상체에 대해 수행될 것이고 및 최고 수준 평가는 약물 투여 후 투여 후 2시간(±15분)에 주기 2 및 3의 1일차에 있을 것이다. PK 샘플은 용량 보류 또는 중단에 관계없이 일정에 따라 계속 수집해야 한다. 투카티닙 투여 및 약동학 수집 시간은 현장에서 기록될 것이다.

[0956] 안전성 리드-인 대상체에 대해서만 추가 약동학 평가가 주기 1의 12일에 지정되지 않은 시간에 수행될 것이다. 방문 당일 아침에 투카티닙 투여 시간은 대상체에 의해 기록될 것이다. 대상체에게 방문 전날 저녁에 전화를 걸

어서 투여 시간을 기록하도록 상기시킨다. PK 샘플의 정확한 시간도 현장에서 기록될 것이다.

[0957] 표 8: 약동학적 샘플 수집 시점

주기	일	혈장 샘플	혈청 샘플	시점
1	1	X	X	투카티닙 투여 전 0 h (-2 h)
	12	X	X	안정성 리드-인 대상체에 대해서만 투여시간 및 혈액채취 시간 기록
2	1	X	X	투카티닙 투여 전 0 h (-2 h)
		X	X	투카티닙 투여 후 2 h
3	1	X	X	투카티닙 투여 전 0 h (-2 h)
		X	X	투카티닙 투여 후 2 h
6	1	X	X	투카티닙 투여 전 0 h (-2 h)

[0958]

[0959] **실시예 5: 투카티닙을 사용한 치료는 전체 HER2 수준 및 막 결합 HER2 수준을 증가시킨다.**

[0960] 어떠한 이론에도 구속되지 않고, 투카티닙은 HER2 단백질 역학을 조절하고 증가된 세포독성 메이탄시노이드 약물 전달을 촉진함으로써 T-DM1의 활성을 강화한다고 제안된다. 도 7은 투카티닙에 대해 제안된 작용 메커니즘의 개략도를 보여준다. 투카티닙은 HER2 단백질 역학을 조절하고 증가된 세포독성 메이탄시노이드 약물 전달을 촉진함으로써 T-DM1의 활성을 강화한다. 도 7의 (1)에서 7 투카티닙은 세포로 확산되어 HER2의 키나제 도메인에 선택적으로 결합한다((2)에서). 도 7의 (3)에서 투카티닙이 다운스트림 신호전달 캐스케이드(예를 들어, MAPK 경로 및/또는 P13K 경로)의 활성화를 억제할 수 있음을 보여준다. 도 7의 (4)는 감소된 HER2 신호전달이 종양 세포 증식 생존 및 전이를 감소시키는 개략도를 나타낸다.

[0961] 투카티닙 처리 시 HER2 단백질 수준의 변화를 평가하기 위해, HER2-증폭 유방암 세포주를 웨스턴 블롯 및 정량적 FACS(qFACS)로 분석했다. 24시간 및 48시간 동안 30nM 또는 100nM 용량의 투카티닙으로 치료한 후 BT-474, SK-BR-3, HCC-1419 및 UACC-893에 대한 HER2 단백질 수준이 결정되었다. 도 8은 투카티닙 처리 시 총 HER2 단백질 수준 및 HER2 막 결합 단백질 수준의 변화를 보여준다.

[0962] 도 8a는 HER2+ 유방암 세포주에서 투카티닙을 사용한 치료가 전체 HER2 수준을 증가시킨다는 것을 보여준다. 24시간 및 48시간 동안 30nM 또는 100nM 용량의 투카티닙으로 치료한 후 BT-474, SK-BR-3, HCC-1419 및 UACC-893에 대한 HER2 단백질 수준이 결정되었다. 단백질 용해물은 각 시점에서 수확된 세포에서 생성되었다. HER2 총 단백질 수준은 WES™ 시스템을 사용하여 웨스턴 블롯팅에 의해 결정되었고 로딩 대조군으로서 GAPDH 수준에 대해 정규화되었다. 테스트한 4개의 모든 세포주에서 HER2 총 단백질 수준은 투카티닙 치료 후 증가했다.

[0963] 도 8b는 HER2+ 유방암 세포주에서 투카티닙을 사용한 치료가 원형질막 결합 HER2 수준을 증가시킨다는 것을 보여준다. HER2의 세포 표면 수준은 24시간 및 48시간 동안 30nM 또는 100nM 용량의 투카티닙으로 처리한 후 BT-474, SK-BR-3, HCC-1419 및 UACC-893에 대해 결정되었다. HER2의 원형질막-관련 수준은 죽은 세포를 배제한 후 정량적 FACS(qFACS) 분석에 의해 결정되었다. 테스트한 4개의 모든 세포주에서 투카티닙 처리 후 세포 표면의 HER2 수준이 증가했다.

[0964] **실시예 6: 세포 표면에서 HER2의 증가된 체류 시간은 투카티닙 치료 시 빠른 내재화 및 리소좀 처리로 이어진다.**

[0965] 항체 치료제에 결합할 때 세포 표면에서 HER2의 역학을 조사하기 위해, HER2 내재화 검정을 72시간 동안 수행하였다. 도 9a 및 9b는 트라스투주맙-AF488 및 트라스투주맙-QF를 사용한 내재화 검정의 개략도를 보여준다. 도 10a 및 10b는 항체 치료제에 결합할 때 세포 표면에서 HER2의 역학을 보여준다.

[0966] 트라스투주맙-AF488을 사용한 HER2 내재화 검정은 도 9a, 트라스투주맙-QF를 도 9b에 나타내었다. 투카티닙 (100nM)의 존재 또는 부재 시에 항체 치료제에 결합할 때 세포 표면에서 HER2의 역학을 조사하기 위해, SK-BR-3 세포를 형광-표지된 트라스투주맙과 함께 인큐베이션하여 도 10a 및 10b와 같이 세포 표면에 HER2를 표시했다. 과량의 항체는 세척되었다. 표면-결합된 항체의 내재화를 관찰하기 위해 72시간에 걸친 시점에서 세포를 영상화하였다. 동시 실험은 클로로퀸의 존재 하에 QF로 표지된 트라스투주맙으로 수행되었으며, 이는 소광된 형광물질로, 이는 리소좀 처리 시 형광을 발하며 항체 이화작용의 대리 역할을 할 수 있다. 투카티닙 치료는 세포 표면에서 HER2의 체류 시간을 증가시키는 초기 효과를 가져 잠재적으로 항체 치료제의 증가된 수용체-결합을 매개했

다. 나중 시점에서, 트라스투주맵에 결합된 HER2는 내재화되어 리소솜으로 향하게 되었다.

[0967] 실시예 7: 투카티닙은 T-DM1과 조합될 때 세포내 페이로드 농도를 증가시킨다.

[0968] ADC 이화작용의 속도를 직접 측정하기 위해, 세포 용해물을 T-DM1 부가물인 Lys-MCC-DM1에 대한 질량 분석법에 의해 분석하였다. 도 11a, 11b 및 11c는 세포내 약물 측정 연구의 개략도, 1차 T-DM1 이화산물인 Lys-MCC-DM1의 구조, 및 시점에 따른 라이신-MCC-DM1의 농도를 나타낸다.

[0969] 도 11a는 세포내 약물 측정 연구의 개략도를 보여준다. 세포 용해물(예를 들어, BT-474)을 T-DM1 부가물인 Lys-MCC-DM1에 대한 질량 분석법으로 분석했다. 도 11b는 1차 T-DM1 이화산물인 Lys-MCC-DM1의 구조를 보여준다. 절단된 페이로드는 세포 내에서 검출가능했으며 대부분의 T-DM1은 Lys-MCC-DM1 부가물로 단백질 분해된다.

[0970] 투카티닙은 도 11c에 도시된 바와 같이 TDM1과 조합될 때 DM1의 세포내 농도를 증가시킨다. BT-474 유방암 세포를 투카티닙(100nM)의 존재 또는 부재 하에 T-DM1(3ug/ml)으로 치료했다. 각 치료 조건에 대해 72시간에 걸친 시점에서 상층액 및 세포를 모두 수확하였다. T-DM1 부가물의 농도를 결정하기 위해 샘플을 질량 분석법에 의해 분석하였다. 분석은 T-DM1이 주로 세포의 세포질 내에서 검출된 Lys-MCC-DM1 부가물로 주로 단백질분해되었음을 나타내었다. 세포 내 Lys-MCC-DM1 부가물의 분석은 T-DM1 단독보다 투카티닙과 조합된 T-DM1으로 치료된 세포에서 DM1 페이로드의 증가된 농도를 입증했다.

[0971] 용어 해설 및 용어

5FU	5-플루오로우라실
ADL	일상 생활의 활동
AE	유해사례
ALT/SGPT	알라닌 아미노트랜스퍼라제/ 혈청 글루티믹-피루베이트 트랜스아미나제
ANC	절대 호중구 수
anti-HBc	B 형 간염 코어에 대한 항체
anti-HCV	C 형 간염 바이러스에 대한 항체
API	활성 억제학적 성분
aPTT	활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간
AR	이상 반응
AST/SGOT	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제/ 혈청 글루타믹-옥살로아세트 트랜스아미나제
AUC	곡선 아래 면적
BICR	맹검 독립 중앙 검토
BID	매일 2 회
BUN	혈액 요소 질소
CBC	완전한 혈구 수
CBR	임상 이익률
CHF	울혈성 심부전증
CI	신뢰 구간

[0972]

C <sub>max</sub>	관찰된 최대 농도
CNS	중추 신경계
CR	완전 반응
CT	컴퓨터 단층 촬영
CTCAE	유해사례에 대한 공통 독성 기준
ctDNA	순환 종양 DNA
DCC	데이터 조정 센터
DDI	약물-약물 상호작용
DFS	무질병 생존
DMC	데이터 모니터링 위원회
DNA	데옥시리보핵산
DOR	반응 지속기간
ECG	심전도
ECHO	심초음파
ECOG PS	동부협력종양학회 수행 상태
eCRF	전자 사례 보고서 양식
ED	응급실
EGFR	표피 성장 인자 수용체
EOI	관심 사례
EU	유럽 연합
FDA	식품의약국

[0973]

FISH	형광 현장 혼성화
GCP	좋은 임상 실습
GI	위장
HBsAg	B 형 간염 표면 항원
HC	캐나다 보건부
Hct	헤마토크릿
HER1	인간 표피 성장 인자 수용체 1
HER2	인간 표피 성장 인자 수용체 2
HER2+	인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성
HIV	인간 면역 결핍 바이러스
HR	위험 비율
IAR	주입-관련 반응
IB	조사관 브로셔
ICF	동의서 양식
ICH	조화에 관한 국제 회의
IHC	면역조직화학
ILD	간질성 폐질환
INR	국제 표준화 비율
IUD	자궁내 장치
IV	정맥내
IRB/IEC	기관심사위원회/독립윤리위원회

[0974]

IRT	대화형 응답 기술
ITT	치료 의향
kg	킬로그램
LDH	젖산 탈수소효소
LFT	간 기능 검사
LMD	연수막 질병
LVEF	좌심실 박출률
MedDRA	규제 활동을 위한 의학 사전
mg	밀리그램
mL	밀리리터
mm	밀리미터
MRI	자기 공명 영상
mRNA	메신저 리보핵산
MTD	최대 내약 용량
MUGA	다중 게이트 획득 스캔
NCI	국립암연구소
ONT-380 (투카티닙)	HER2 의 연구용 소분자 억제제
ORR	객관적 반응율
OS	전체 생존
PD	진행성 질환

[0975]

PET	양전자 방출 단층촬영
PFS	무진행 생존
P-gp	P-당단백질
PIC	캡슐 중 분말
PK	약동학
PO	경구 투여
PPE	손바닥-발바닥 흥반감각이상
PR	부분 반응
PT	프로트롬빈 시간
PVP-VA	폴리비닐피롤리딘-비닐 아세테이트 공중합체
QTc	수정된 QT
RANO-BM	신경 종양학에서의 반응 평가 - 뇌 전이
RD	권장 용량
RECIST	고형 종양에서의 반응 평가 기준
RNA	리보핵산
RP2D	권장 단계 2 용량
SAE	심각한 유해사례
SAP	통계 분석 계획
SD	안정된 질환
SOC	시스템 기관 분류
SRS	정위 방사선수술

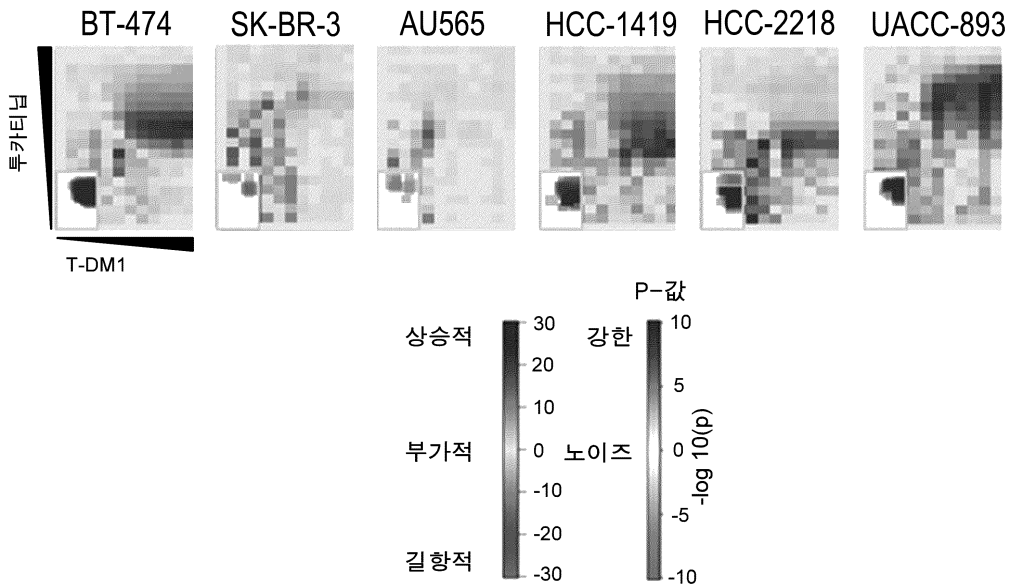
[0976]

SUSAR	의심되는 예상치 못한 중대한 이상반응
T-DM1	아도-트라스투주맙 엠탄신 또는 트라스투주맙 엠탄신
TEAE	치료-발생하는 유해사례
TKI	티로신 키나제 억제제
투카티닙 (ONT-380)	HER2 의 연구용 소분자 억제제
UGT1A1	UDP-글루쿠로노실트랜스퍼라제 1A1
ULN	정상의 상한
WBRT	전체 뇌 방사선 치료

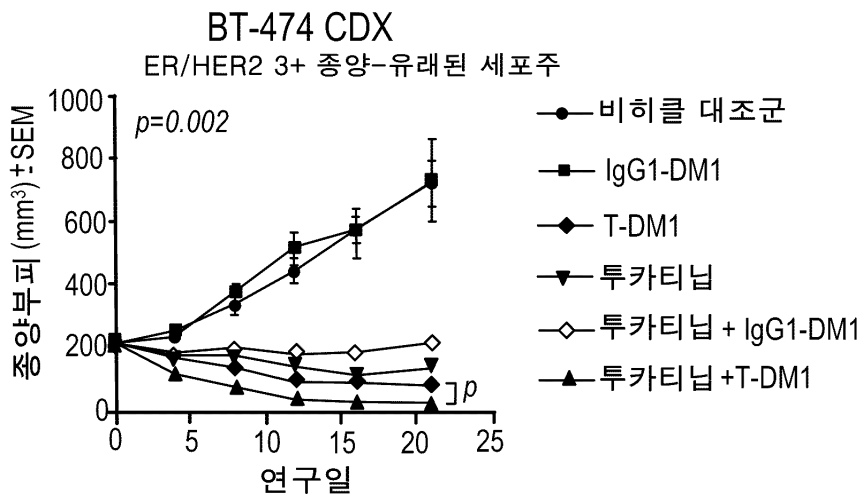
[0977]

도면

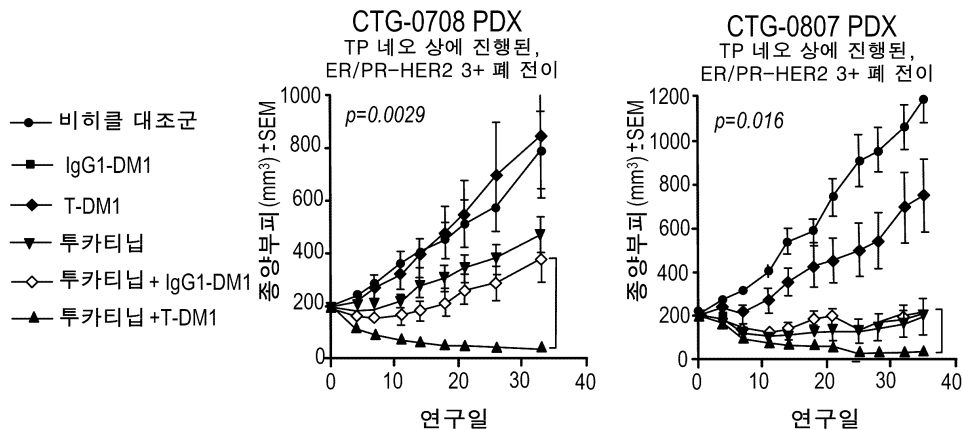
도면1



도면2a



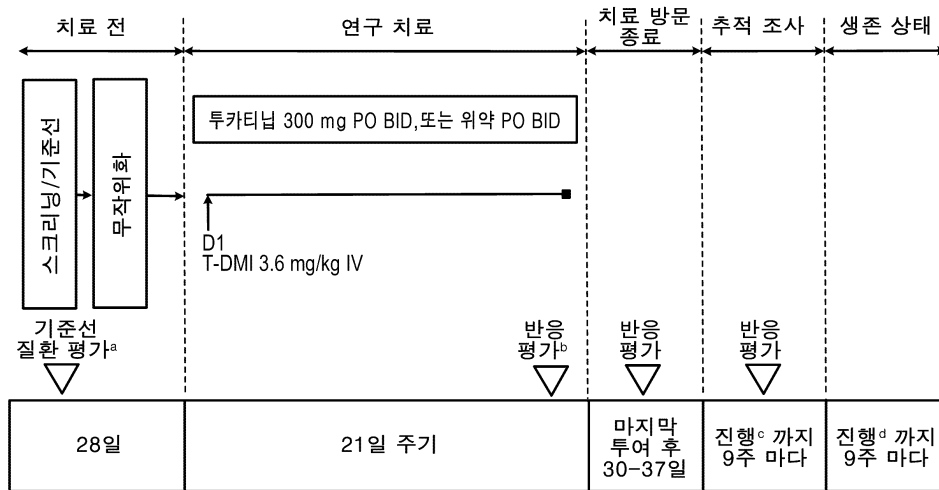
도면2b



도면3

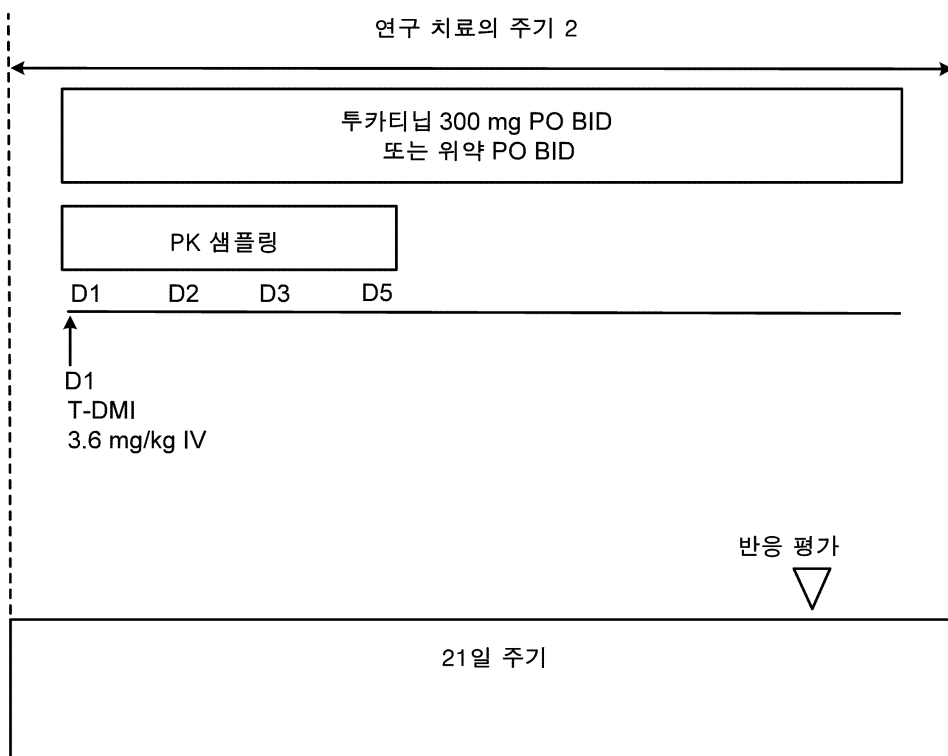
이종이식 모델	투카티닙 50 mg/kg BID	T-DM1 10 mg/kg IV	투카티닙 + T-DM1
BT-474	8/9 PR	9/9 PR	6/9 PR; 3/9 CR
CTG-0708	2/8 PR	0	6/8 PR; 2/8 CR
CTG-0807	6/8 PR	0	8/8 PR

도면4



- 방사선 촬영을 통한 절제불가능한 LA/M 질환의 알려진 모든 부위 측정이 포함된다. 뇌전이의 평가는 뇌전이 이전 병력에 상관없이 모든 대상체에 대해 뇌의 조영제 자기공명영상(MRI)으로 수행된다.
- 반응 평가는 용량 보류 또는 중단에 상관없이 처음 24주 동안은 6주마다, 이후에는 9주마다 수행된다. 조영제 뇌 MRI는 알려진 뇌전이를 가진 대상체에게만 동일한 일정으로 요구된다.
- 조사자 평가(RECIST v1.1에 따라)에 의한 질병 진행 이전에 연구 치료를 중단한 대상체의 경우, 반응 평가는 질병 진행, 사망, 동의 철회 또는 연구 종료까지 9주마다 수행된다. 조영제 뇌 MRI는 알려진 뇌전이를 가진 대상체에게만 동일한 일정으로 요구된다.
- 문서화된 진행(RECIST v1.1에 따라) 또는 조사자 평가에 의한 임상 진행 후, 생존에 대한 지속적인 추적 조사는 사망, 동의 철회 또는 연구 종료 중 먼저 도래하는 시점까지 90일마다 수행된다.

도면5



도면6

서열번호 1 (트라스투주맙 중쇄):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT  
 RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT  
 LVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFP  
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCA  
 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK  
 PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQV  
 YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS  
 KLTVDKSRWQQGNVDFCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

서열번호 2 (트라스투주맙 경쇄):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP  
 SRFSGSRSGTDFITLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS  
 DEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL  
 TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

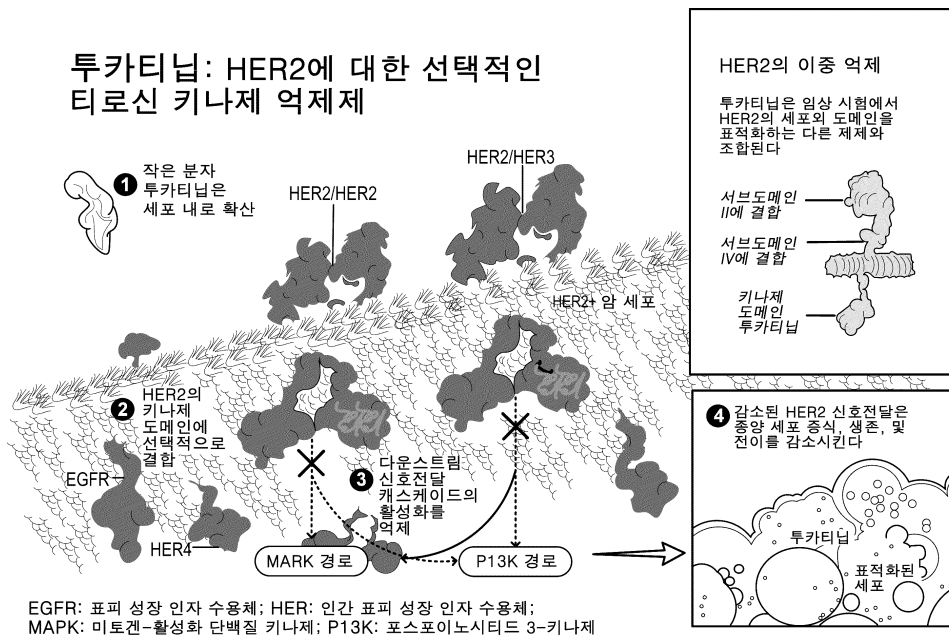
서열번호 3 (트라스투주맙 경쇄 가변 도메인):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLESGVPS  
 RFSGSRSGTDFITLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRT

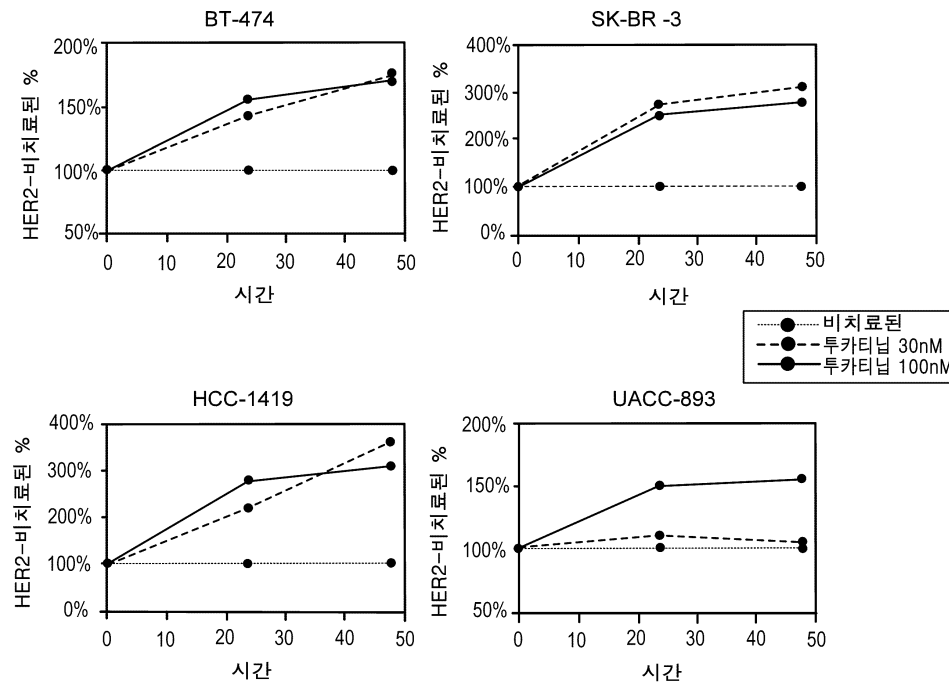
서열번호 4 (트라스투주맙 중쇄 가변 도메인):

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT  
 RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDVWGQGT LVTVSS

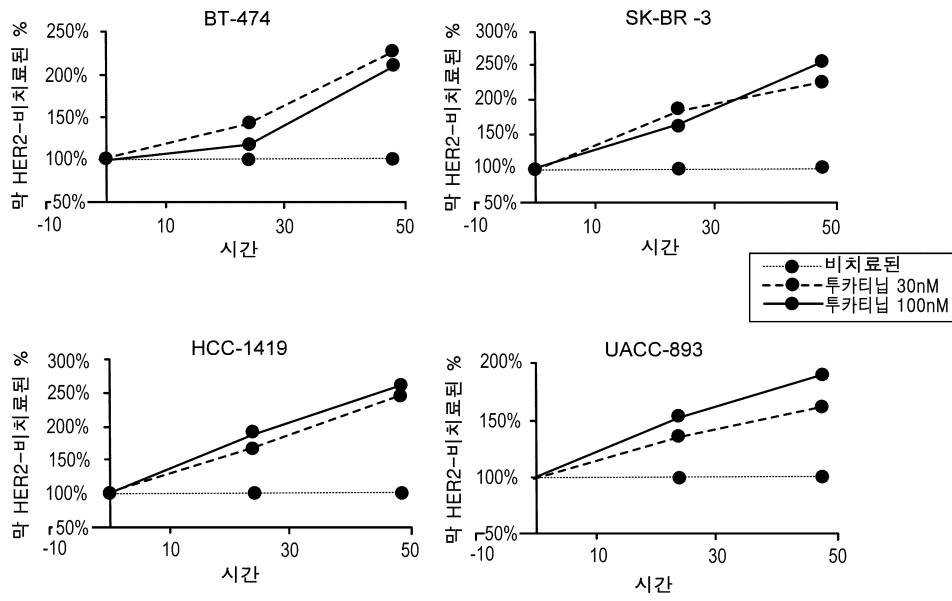
도면7



도면8a

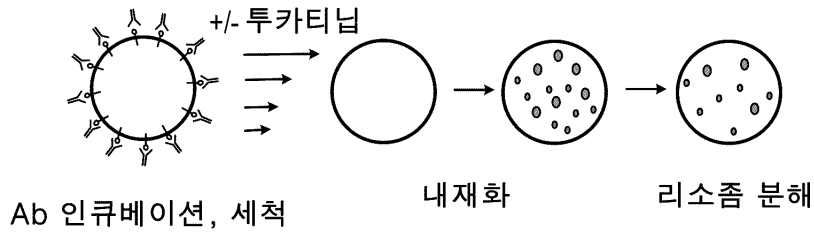


도면8b



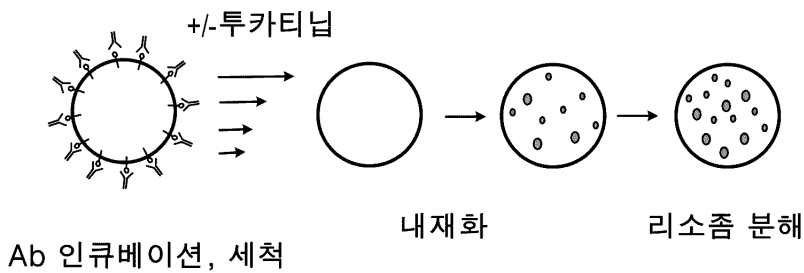
도면9a

### Tras-AF488



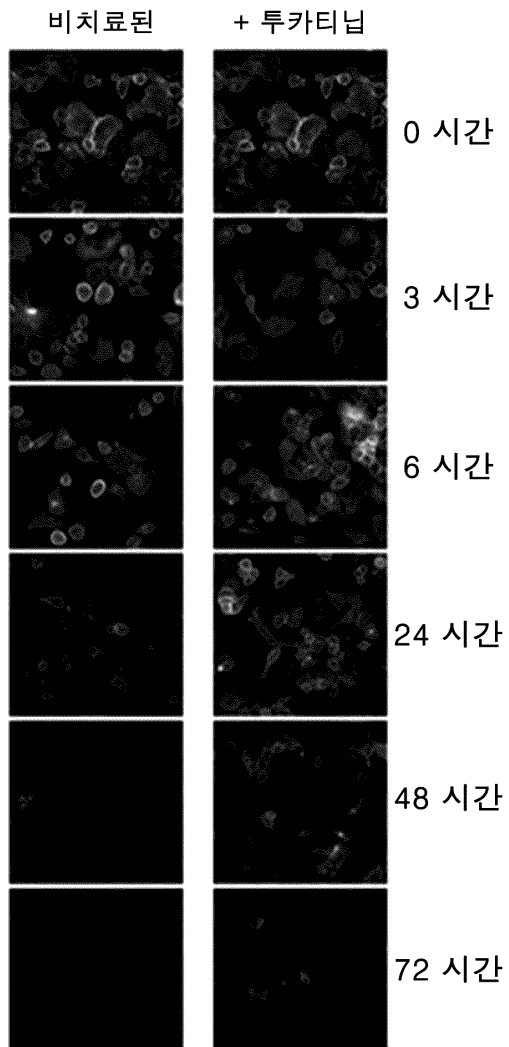
도면9b

### Tras-QF

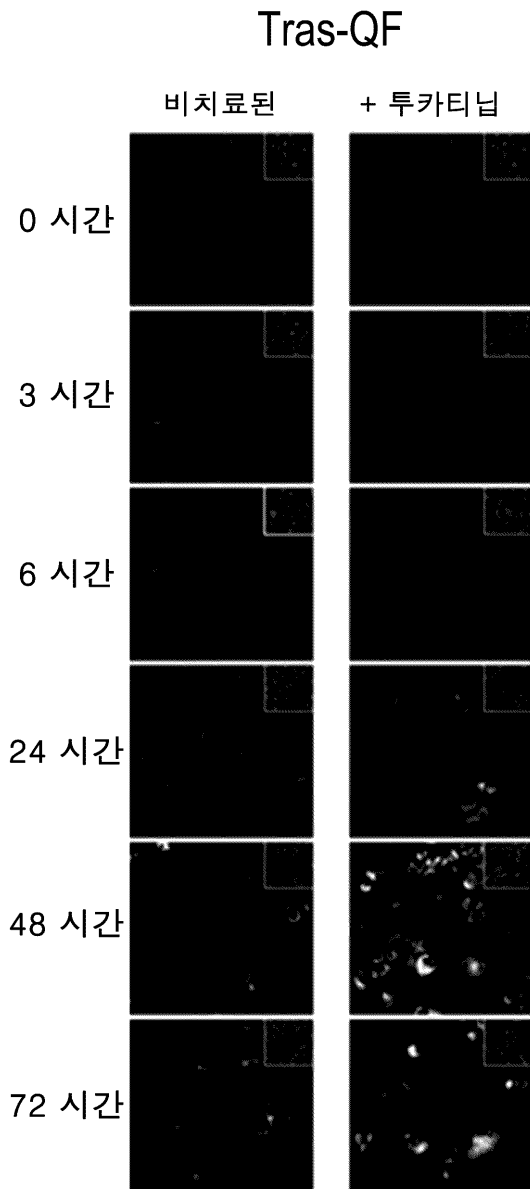


도면10a

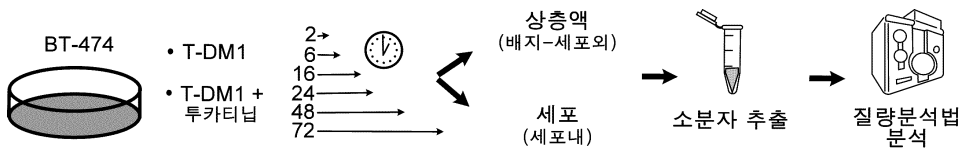
### Tras-AF488



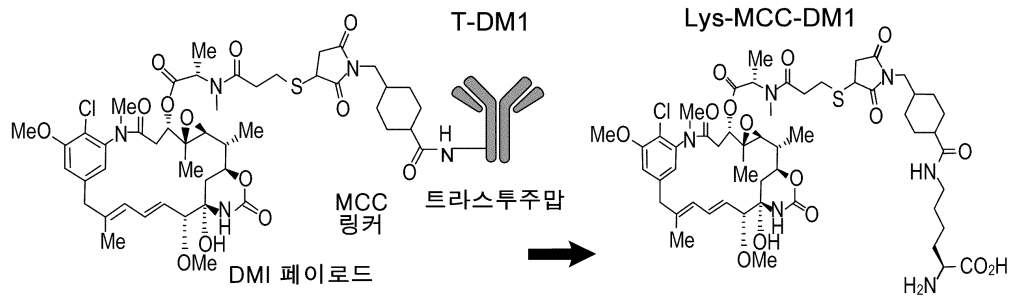
도면10b



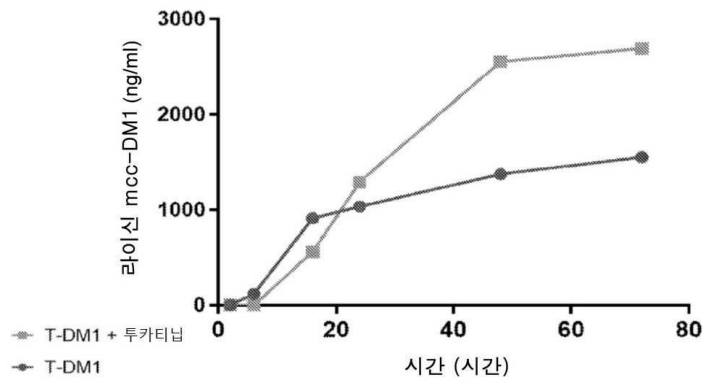
도면11a



도면11b



도면11c



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Seagen Inc.

<120> METHODS OF TREATING HER2 POSITIVE BREAST CANCER WITH TUCATINIB IN COMBINATION WITH ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE

<130> 49223-0028W01

<150> 62/935,989

<151> 2019-11-15

<150> 62/945,321

<151> 2019-12-09

<150> 63/071,800

<151> 2020-08-28

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Trastuzumab heavy chain

<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

<220><223> trastuzumab light chain

<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

<220><223> trastuzumab light chain variable domain

<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

<220><223> trastuzumab heavy chain variable domain

<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

