(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0153575
(43) 공개일자 2024년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 31/555* (2006.01)
A61K 33/243 (2019.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 31/555 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030821
(22) 출원일자(국제) 2023년02월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063010
(87) 국제공개번호 WO 2023/164474
국제공개일자 2023년08월31일
(30) 우선권주장
63/313,119 2022년02월23일 미국(US)
63/429,311 2022년12월01일 미국(US)

(71) 출원인
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
하세미 사드레이 누신
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
미노차 무쿨
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

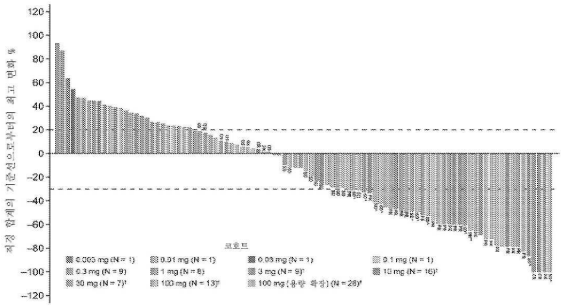
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 **DLL3을 표적화하는 암 치료**

(57) 요 약

본원에 개시된 발명은 DLL3 양성 암 또는 SCLC의 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 단독으로, 또는 항-PD-L1 항체 및/또는 화학치료제와 조합으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 항-DLL3 작용제의 단계 투여 또는 연장된 IV 주입이 또한 개시된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 33/243 (2022.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/545 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
C07K 2317/75 (2013.01)
(72) 발명자
골드릭 아만다
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
첸 시
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크
키슬러 미라
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스, 원 암젠 센터 드라이브, 씨/오 암젠 인크

명 세 서

청구범위

청구항 1

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 10 mg, 30 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일 및 제8일에 투여되는 것인 방법.

청구항 4

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 20 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 20 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 100 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 9

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 투여되는 것인 방법:

a) 제1 주기에서 항-DLL3 작용제를 투여하는 것으로서 (i) 항-DLL3 작용제를 2일 내지 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 1 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여하고, (ii) 연속 정맥내 주입 후, 항-DLL3 작용제를 제8일, 제15일, 또는 제8일과 제15일 양일 모두에 볼루스 정맥내 주입에 의해 투여하는 것; 및

b) 항-DLL3 작용제를 하기 i) 내지 iii) 중 어느 하나에 따라 투여하는 것:

i) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제29일에 시작하여 그 후 2주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것;

ii) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제22일에 시작하여 그 후 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; 및

iii) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제22일에 시작하여 그 후 3주마다 1회 20 mg 내지 200

mg의 용량으로 투여하는 것.

청구항 10

제9항에 있어서, a) 항-DLL3 작용제는 2일, 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 30 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, a) 항-DLL3 작용제는 2일, 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 30 mg, 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, a) 항-DLL3 작용제는 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 30 mg, 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, a) 항-DLL3 작용제는 3일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 30 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 하기 a) 내지 c) 중 어느 하나에 따라 투여되는 것인 방법:

a) 항-DLL3 작용제를 2주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것;

b) 항-DLL3 작용제를 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; 및

c) 항-DLL3 작용제를 3주마다 1회 20 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여하는 것.

청구항 15

제14항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 2주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 2주마다 1회 10 mg, 30 mg, 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 28일 주기의 제1일 및 제15일에 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 10 mg, 30 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일 및 제8일에 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제14항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 20 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제14항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 100 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 25

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, a) 내지 c) 중 어느 하나 전에, 항-DLL3 작용제는 21일 주기로 다음의 요법에 따라 투여되는 것인 방법: 제1일에 0 mg 또는 1 mg의 제1 용량, 제8일에 1 mg 내지 100 mg의 제2 용량 및 제15일에 10 mg 내지 200 mg의 제3 용량.

청구항 26

제25항에 있어서, 제1 용량은 제1일에 1 mg이고, 제2 용량은 제8일에 10 mg 내지 100 mg이고, 제3 용량은 제15일에 10 mg 내지 100 mg인 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 제1 용량은 제1일에 1 mg이고, 제2 용량은 제8일에 10 내지 100 mg이고, 제3 용량은 제15일에 20 내지 200 mg인 방법.

청구항 28

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, a) 내지 c) 중 어느 하나 전에, 항-DLL3 작용제는 21일 주기로 다음의 요법에 따라 투여되는 것인 방법:

(i) 제1일에 1 mg의 제1 용량, 제8일에 10 mg 내지 100 mg의 제2 용량; 또는

(ii) 제8일에 1 mg의 제1 용량, 제15일에 10 mg 내지 100 mg의 제2 용량.

청구항 29

제28항에 있어서, 21일 주기는 항-DLL3이 대상체에게 투여되는 제1 주기이고, (i) 또는 (ii)에서 제2 용량은 10 mg 내지 50 mg, 바람직하게는 10 mg 또는 20 mg인 방법.

청구항 30

제14항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 차단 항체인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 또는 더발루맙인 방법.

청구항 32

제14항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학치료제는 백금 기반 화학치료제, 에토포시드, 또는 이 둘 모두를 포함하는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 백금 기반 화학치료제는 카르보플라틴 또는 시스플라틴인 방법.

청구항 34

제14항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 동일한 날에 제공되는 경우 항-PD-L1 항체 및

하나 이상의 화학치료제의 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 35

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제 및 알킬화제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 10 mg 내지 200 mg의 용량으로 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 100 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 10 mg, 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 40

DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제 및 알킬화제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음에 따라 대상체에게 투여되는 것인 방법: 제1일에 0 mg 또는 1 mg의 제1 용량, 제8일에 10 mg 내지 100 mg의 제2 용량, 제15일에 10 mg 내지 200 mg의 제3 용량, 및 제22일에 시작하여 그 후 3주마다 1회 10 mg 내지 200 mg의 하나 이상의 후속 용량.

청구항 41

제40항에 있어서, 제1 용량은 1 mg이고, 제2 용량은 10 mg 내지 100 mg이고, 제3 용량은 10 mg 내지 200 mg이고, 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 제3 용량과 동일한 것인 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 제1 용량은 1 mg이고, 제2 용량은 20 mg, 60 mg 또는 100 mg이고, 제3 용량은 20 mg, 60 mg 또는 200 mg이고, 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 20 mg, 60 mg 또는 200 mg인 방법.

청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 후속 용량은 21일 주기의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 알킬화제는 백금 기반 작용제인 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 백금 기반 작용제는 러비넥테딘인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 러비넥테딘은 3주마다 1회 2.0 mg/m^2 내지 3.2 mg/m^2의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 47

제35항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 동일한 날에 제공되는 경우 알킬화제의 투여 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 서열번호 14, 27 또는 32의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 코르티코스테로이드, 식염수 또는 항-IL6 항체인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-DLL3 작용제가 투여되는 주기 1에 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 소세포 폐암(SCLC)인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 재발성/불응성 SCLC(RR SCLC) 또는 확장 질환 SCLC(ED SCLC)인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 인간인 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 이전의 암 치료를 받았고 재발된 것인 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 적어도 하나의 이전의 암 치료는 백금 화학치료법, 에토포시드 및 선택적으로 항-PD-L1 항체인 방법.

청구항 58

제55항에 있어서, 대상체는 이전에 암 전신 치료를 받지 않은 것인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 항-DLL3 작용제는 탈라타맙인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 각각 2022년 2월 23일 및 2022년 12월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/313,119 및 63/429,311의

우선권을 주장한다. 이들의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] XML 파일에 대한 서열 제출

[0004] XML 파일에 대한 다음의 제출 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다: 파일명이 "10009-WO01-SEC_SequenceListing"인, 2023년 2월 13일에 생성된 43,375 바이트의 XML 파일.

[0005] 본 출원은 PD-L1을 표적화하는 작용제 및/또는 화학치료제와의 조합 치료법을 포함하는, DLL3을 표적화하는 암 치료법의 투여량 및 투여에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0006] 델타 유사 3(DLL3)은 유형 1 막횡단 단백질 및 비정준 Notch 리간드이다. DLL3은 신경내분비 종양의 세포 표면에서의 높은 발현 및 정상 조직에서의 최소한의, 주로 세포질 국소화로 인해 T 세포 치료법 개발을 위한 유망한 표적이다(문헌[Owen et al., J Hematol Oncol., 12:61 (2019)]). 신경내분비 종양은 전형적으로 신경내분비 세포에서 시작되며, 폐, 맹장, 소장, 직장 및 췌장과 같은 기관에서 발생할 수 있다. 소세포 폐암(SCLC)은 DLL3이 차등적으로 발현되는 신경내분비 암이다. 면역조직화학(IHC)을 사용하여, SCLC 종양의 85%가 막 및 세포질 발현 둘 모두와 일치하는 패턴으로 DLL3에 대해 양성으로 염색되었다. 대조적으로, 세포질 염색 패턴이 있는 정상 뇌, 췌도 및 뇌하수체에서는 낮은 수준의 DLL3 단백질 발현이 검출되었다(문헌[Saunders et al, Sci Transl Med. 7:302ra136 (2015)]).

[0007] SCLC는 불량한 예후와 제한된 치료 옵션을 갖는 공격적인 형태의 폐암이며, 폐암의 약 10~15%를 나타낸다. 생존율은 수십 년 동안 낮게 유지되었고, 대부분의 경우에 이러한 형태의 폐암과 싸우기 위한 새로운 치료법의 부족으로 인해, SCLC 환자의 5%만이 5년 생존한다. SCLC는 신경내분비 분화, 높은 성장 분율, 빠른 배가 시간 및 광범위한 전이성 병변의 조기 확립을 특징으로 한다. 환자의 약 1/3은 제한기 질환을 나타낸다. 대부분의 환자는 확장기 질환을 나타낸다. 이들 병기는 이용 가능한 치료 요법에 영향을 주는데, 제한기 질환은 화학치료법과 방사선으로 치료되고, 확장기 질환은 화학치료법 단독으로 치료된다.

[0008] SCLC 환자는 에토포시드 및 시스플라틴을 포함하는 제1선 화학치료법에 대해, 또한 방사선 치료법에 대해 반응률이 높지만, 언제나 빠르게 재발한다. 재발된 질환에 대한 승인된 치료법이 있지만, 화학저항성이 발달하는 경우 이용 가능한 치료 옵션은 없다. 재발된 불응성 환경에서의 예후는 극히 불량하며, 환자가 제3선 치료 중이면 신속한 질환 진행 및 6개월 미만의 짧은 생존 중간값을 갖는다. 확장기 SCLC(ES-SCLC) 환자는 약물 내성이 발달하고 진단으로부터 10 내지 12개월의 중간값 시간에서 질환의 결과로 사망한다.

[0009] AMG 757(탈라타맙으로도 알려짐)은 암 세포 상의 DLL3 및 T 세포 상의 CD3을 표적화하는 이중특이적 T 세포 관여자(BiTE®) 분자이다. 이는 DLL3 양성 암, 예컨대 SCLC 및 신경내분비 전립선암(NEPC)의 치료를 위해 개발되어 임상 시험에서 평가중이다.

[0010] DLL3 양성, 예컨대 SCLC의 치료를 위한 치료법을 개발하기 위한 노력이 계속되고 있지만, 전체 생존은 여전히 불량하다. DLL3 양성 암, 예컨대 SCLC의 치료를 위한 치료법의 개발에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

발명의 내용

[0011] 본원에 제공된 개시내용에 기반하여, 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 구체적 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나, 일상적인 실험만을 이용하여 이를 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 실시형태(E)에 의해 포괄하고자 한다.

[0012] E1: DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0013] E2: DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 20 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0014] E3: DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 투여되는 것인 방법: a) 제1 주기에서 항-DLL3 작용제를 투여하는 것으로서 (i) 항-DLL3 작용제를 2일 내지 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 1 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여하고, (ii) 연속 정맥내 주입 후, 항-DLL3 작용제를 제8일, 제15일, 또는 제8일과 제15일 양일 모두에 볼루스 정맥내 주입에 의해 투여하는 것, 및 b) 항-DLL3 작용제를 i) 내지 iii) 중 어느 하나에 따라

투여하는 것: i) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제29일에 시작하여 그 후 2주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; ii) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제22일에 시작하여 그 후 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; 및 iii) 항-DLL3 작용제의 하나 이상의 후속 용량을 제22일에 시작하여 그 후 3주마다 1회 20 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여하는 것.

[0015] E4: DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 a) 내지 c) 중 어느 하나에 따라 투여되는 것인 방법: a) 항-DLL3 작용제를 2주마다 1회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; b) 항-DLL3 작용제를 3주마다 2회 10 mg 내지 100 mg의 용량으로 투여하는 것; 및 c) 항-DLL3 작용제를 3주마다 1회 20 mg 내지 200 mg의 용량으로 투여하는 것.

[0016] E5: E1 내지 E4 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 양성 암은 소세포 폐암(SCLC)인 방법.

[0017] E6: E1 내지 E5 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 양성 암은 재발성/불응성(RR) SCLC 또는 확장 질환(ED) SCLC인 방법.

[0018] E7: E1 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 작용제는 2개의 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 T 세포 관여 항원 결합 폴리펩티드이고, 제1 도메인은 인간 DLL3에 결합하고, 제2 도메인은 인간 CD3에 결합하는 것인 방법.

[0019] E8: E7에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 29의 아미노산 서열 내에 포함된 인간 DLL3의 에피토프에 결합하는 것인 방법.

[0020] E9: E7 또는 E8에 있어서, DLL3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH): (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR-H1); (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL): (i) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (iii) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 것인 방법.

[0021] E10: E7 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 (1) 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL, 또는 (2) 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 방법.

[0022] E11: E7 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인의 VH 및 VL은 링커에 의해 연결되어 단일 쇄 Fv(scFv)를 형성하는 것인 방법.

[0023] E12: E7 내지 E11 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 9 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

[0024] E13: E7 내지 E12 중 어느 하나에 있어서, CD3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 VH: 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 다음을 포함하는 VL: 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 것인 방법.

[0025] E14: E7 내지 E13 중 어느 하나에 있어서, CD3 결합 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 방법.

[0026] E15: E13 또는 E14에 있어서, CD3 결합 도메인의 VH 및 VL은 링커에 의해 연결되어 단일 쇄 Fv(scFv)를 형성하는 것인 방법.

[0027] E16: E13 내지 E15 중 어느 하나에 있어서, CD3 결합 도메인은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

[0028] E17: E7 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인 및 CD3 결합 도메인은 링커에 의해 연결되는 것인 방법.

[0029] E18: E7 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 작용제는 DLL3 결합 도메인 및 CD3 결합 도메인을 포함하는 이중특이적 T 세포 관여 항원 결합 폴리펩티드인 방법. DLL3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH): (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR-H1); (ii) 서열번호 2의 아미

노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL): (i) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (iii) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 것인 방법. CD3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 VH: (i) 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (ii) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (iii) 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 VL: (i) 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (ii) 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (iii) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는 것인 방법.

[0030] E19: E7 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고, CD3 결합 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 방법.

[0031] E20: E7 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고, CD3 결합 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인 방법.

[0032] E21: E7 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 9의 아미노산을 포함하고, CD3 결합 도메인은 서열번호 23의 아미노산을 포함하는 것인 방법.

[0033] E22: E7 내지 E18 또는 E20 중 어느 하나에 있어서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 13의 아미노산을 포함하고, CD3 결합 도메인은 서열번호 23의 아미노산을 포함하는 것인 방법.

[0034] E23: E21 또는 E22에 있어서, 항-DLL3 작용제는 서열번호 10 또는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 것인 방법.

[0035] E24: E7 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 작용제는 서열번호 27 또는 서열번호 32의 아미노산을 포함하는 것인 방법.

[0036] E25: E1 내지 E24 중 어느 하나에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[0037] E26: E25에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 코르티코스테로이드(예를 들어, 덱사메타손), 식염수 또는 항-IL-6 항체인 방법.

[0038] E27: E25 또는 E26 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제는 항-DLL3 작용제가 투여되는 제1 주기에 대상체에게 투여되는 것인 방법.

[0039] E28: E1 내지 E27 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 작용제는 E7 내지 E24 중 어느 하나에 기재된 항-DLL3 작용제를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 항-DLL3 작용제의 발현을 허용하는 조건 하에서 배양하고, 이어서 발현된 항-DLL3 작용제를 세포 배양물로부터 회수하는 과정에 의해 제조되는 것인 방법.

[0040] E29: E1 내지 E28 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인 방법. E30: E29에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 이전의 암 치료를 받았고 재발되었고, 예를 들어 이전에 2개 이상의 치료를 받았고 재발된 것인 방법. E31: E30에 있어서, 적어도 하나의 이전의 암 치료는 백금, 화학치료법, 에토포시드 및 선택적으로 항-PD-L1 항체인 방법. E32: E29에 있어서, 대상체는 이전에 암 전신 치료를 받지 않은 것인 방법. E33: E1 내지 E32 중 어느 하나에 있어서, 항-DLL3 작용제는 탈라타맙인 방법. E34: E3에 있어서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 또는 더발루맙인 방법.

[0041] E33: DLL3 양성 암(예를 들어, SCLC)의 치료에 사용하기 위한 항-DLL3 작용제로서, 실시형태 E1 내지 E29 중 어느 하나에 제시된 바와 같이 투여되는 항-DLL3 작용제.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1a는 데이터 컷오프일이 제1 투여일로부터 적어도 9주 후이고 기준선 이후의 종양 데이터가 이용 가능한 94명의 환자에서 (모든 표적 병변의 최장 직경의 합(SLD)으로 정의되는) 종양 부담의 기준선으로부터의 최고 변화 퍼센트를 보여주는 그래프이다. CR은 완전 반응, PR은 부분 반응, SD는 안정 질환, NE는 평가 가능하지 않음을 나타낸다. SD^는 환자가 초기 반응이 있었고 후속 스캔에서 반응이 확인되지 않았음을 나타내고, PR**는 환자가 초기 PR이 있었지만 향후 확정적 스캔에 대한 잠재성이 여전히 있음을 나타낸다. 코호트 30에서 1명의 확정 대

상체는 병변 측정을 위한 직경 합계가 누락되어 플롯에 포함되지 않았다. † 이들 코호트에서는 단계 투여(즉, 1 mg 도입(run-in) 용량)가 사용되었다. 도 1b는 확정 반응을 갖는 모든 환자(N=25)에 대한 탈라타맙 용량에 따른 반응까지의 시간, 치료 지속기간 및 데이터 컷오프일 기준 환자 상태를 보여주는 그래프이다.

도 2a는 데이터 컷오프일이 제1 투여일로부터 적어도 9주 후인 환자(N=107)에 대한 무진행 생존의 카플란-마이어 곡선을 보여준다. 도 2b는 데이터 컷오프일이 제1 투여일로부터 적어도 9주 후인 환자(N=107)에 대한 전체 생존의 카플란-마이어 곡선을 보여준다.

도 3a~도 3d는 피크 사이토카인 수준(6A: IL-6; 6B: IL-8, 6C: IL-10, 6D: TNF-α)이 CRS를 갖지 않는 환자와 비교하여 CRS를 갖는 환자에서 더 높은 경향이 있었음을 보여주는 그래프이다. 바이오마커 평가 가능 환자(N = 86); 주기 1에서 임의의 등급의 CRS를 갖는 환자(N = 45); CRS를 갖지 않는 환자(N = 40). C1, 주기 1; CRS, 사이토카인 방출 증후군; G, 등급.

도 4는 실시예 1에 기재된 I상 연구로부터의 환자에서의 IL-10 발현의 종단 분석을 보여주는 그래프이다. IL-10은 참조 정상 범위 초과의 유의한 상승을 보였으며, CRS를 갖는 환자에서 더 높았다. JT 경향 테스트 조정 P-값 = 0.049(95% 신뢰도 기준 유의함); KW 연관성 테스트 조정 P-값 = 0.096(90% 신뢰도 기준 유의함; 95% 신뢰도 기준 유의하지 않음). 노란색 점선은 참조 정상 범위를 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 실시예 1에 기재된 I상 연구로부터의 환자에서의 IFN-γ 발현 분석을 보여주는 그래프이다. IFN-γ 유도는 생리적 범위 초과였으며; 유도는 주기 1 CRS를 갖는 그룹과 갖지 않는 그룹 사이에 유사하였다. JT 경향 테스트 조정 P-값 = 0.234(95% 신뢰도에서 유의하지 않음); KW 연관성 테스트 조정 P-값 = 0.317(90% 또는 95% 신뢰도에서 유의하지 않음). 노란색 점선은 참조 정상 범위를 나타낸다.

도 6은 실시예 5에 기재된 임상 연구의 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] AMG 757은 DLL3 양성 암, 예컨대 SCLC 치료를 위해 개발된 반감기 연장 BiTE®(이중특이적 T 세포 관여자) 분자이다. AMG 757의 활성은 표적 세포($DLL3^+$ 세포)와 T 세포 둘 모두에 대한 동시 결합을 필요로 한다. AMG 757의 약리학적 효과는 이전에 프라이밍된 세포독성 $CD8^+$ 또는 $CD4^+$ T 림프구의 특이적 방향 변경(redirection)에 의해 매개되어 $DLL3^+$ 세포를 살상한다. AMG 757은 SCLC 대상체에서의 최초의 인간 연구(연구 20160323)에서 평가되고 있으며 2주마다 1회(Q2W) 0.3 mg의 용량 수준에서 시작하여 항종양 활성을 가지며 최대 100 mg Q2W의 용량에서 허용 가능한 안전성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0044] 전임상 연구에서, AMG 757을 이용한 치료는 T 세포에서 PD-1과 프로그램화된 사멸 리간드 1(PD-L1)의 상향조절을 유도한다. AMG 757과 항-PD-1 항체의 조합은 AMG 757 단독과 비교하여 DLL3을 발현하는 종양 세포의 T 세포 매개 방향 변경된 용해를 증가시킨다(Amgen 연구 보고서 R20190104). 종양 미세환경에서 PD1/PD-L1의 상향조절은 항-PD1 또는 항-PD-L1 치료법을 이용한 치료가 완화시킬 수 있는 BiTE 치료법에 대한 저항성 기전일 수 있다.

[0045] BiTE 분자와 세포독성 화학치료법을 포함하는 조합 요법은 고형 종양 치료를 위한 신규한 치료법이다. 본원에 개시되고 예시된 바와 같이, DLL3(예를 들어, AMG 757)을 표적화하는 작용제를 단독으로 또는 PD-L1 작용제 및/또는 화학치료제와 조합으로 사용하여 SCLC의 치료를 위한 1상 임상 연구를 수행하였다. 본원에 개시된 방법은 2주마다 1회 투여 요법과 비교하여 개선된 편의성, 유연성 및 효능을 제공하고/거나 환자에 대한 유해 효과를 감소시킬 수 있다.

[0046] ***1. 정의***

[0047] 본원에 개시된 예시적인 이중특이적 항-DLL3 작용제(예컨대 BiTE® 분자) 중 일부는 이중특이적 T 세포 관여 항원 결합 폴리펩티드이다. 이들 폴리펩티드는 2개의 결합 도메인을 포함하는 재조합 단백질이며, 각각의 도메인은 전장 항체의 항원 결합 단편으로부터 유래된다. 이러한 항원 결합 단편은 (바람직하게는 실질적으로 동일한 결합 친화도로) 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유한다. 항원 결합 단편의 예는 (i) Fab 단편(VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어진 1가 단편); (ii) $F(ab')_2$ 단편(힌지 영역에서 디술피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편); (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편 및 (v) VH 도메인으로 이루어진 dAb 단편(문헌[Ward et al., 1989

Nature 341:544-546])을 포함한다. 또한, Fv 단편의 2개의 도메인인 VL 및 VH는 별개의 유전자에 의해 코딩되지만, 이들은 VL 영역과 VH 영역이 (단일 쇄 Fv(scFv)로 알려진) 1가 분자를 형성하도록 쌍형성하는 단일 단백질 쇄로서 생성되게 할 수 있는 합성 링커에 의해 재조합 방법을 이용하여 연결될 수 있다; 예를 들어, 문헌[Bird et al. Science 242:423-426 (1988)] 및 문헌[Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883] 참조.

[0048] "가변 도메인"은 단독으로 또는 조합으로 항체 경쇄(VL)의 가변 영역 또는 항체 중쇄(VH)의 가변 영역을 지칭한다. 당업계에 알려진 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 3개의 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 프레임워크 영역(FR)으로 이루어지며, 항체의 항원 결합 부위 형성에 기여한다.

[0049] DLL3을 표적화하는 예시적인 작용제의 "상보성 결정 영역"(CDR)이 서열 표에 제공되어 있다. CDR은 Kabat, Chothia, Kabat 및 Chothia 둘 모두의 축적, AbM, 콘택트, North, 및/또는 형태적 정의 또는 당업계에 잘 알려진 임의의 CDR 결정 방법에 따라 정의될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed. (초가변 영역)]; 문헌[Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883 (구조적 루프 구조)]을 참조한다. CDR의 AbM 정의는 Kabat와 Chothia 사이의 절충안으로, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(Accelrys®)를 사용한다. CDR을 구성하는 특정 항체의 아미노산 잔기의 정체는 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0050] "치료"라는 용어는 예방적 및/또는 치료적 처치를 포함한다. 병태의 임상적 징후가 나타나기 전에 투여되는 경우, 치료는 예방적 처치로 간주된다. 치료적 처치는 예를 들어, 질환의 중증도를 개선 또는 감소시키거나 질환의 기간을 단축시키는 것을 포함한다. 또한, "치료하다"라는 용어 및 이와 관련된 단어는 반드시 100% 또는 완전한 치료를 의미하는 것은 아니다. 오히려, 잠재적인 이익 또는 치료 효과가 있는 것으로 당업자가 인식하는 다양한 정도의 치료가 존재한다. 이와 관련하여, 본 발명의 암 치료 방법은 임의의 양 또는 임의의 수준의 치료를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료는 치료 중인 암의 하나 이상의 병태 또는 증상 또는 징후의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료는 암의 진행을 늦추는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법은 T 세포 활성 또는 암에 대한 면역 반응의 증강, 종양 또는 암 성장의 감소, 종양 세포의 전이 감소, 종양 또는 암 세포의 세포 사멸 증가 등에 의해 암을 치료할 수 있다. 예시적인 양태에서, 방법은 암의 발병 또는 재발을 1일, 2일, 4일, 6일, 8일, 10일, 15일, 30일, 2개월, 4개월, 6개월, 1년, 2년, 4년 이상만큼 지연시킴으로써 치료한다. 예시적인 양태에서, 방법은 대상체의 생존을 증가시키는 방식으로 치료한다. 다양한 양태에서, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료는 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 또는 기타 유사한 기준에 따른 치료 반응을 제공한다. RECIST는 미국 국립 암 연구소, 캐나다 국립 암 연구소 임상 시험 그룹 및 유럽 암 연구 및 치료 기구에서 공동으로 만든 종양 및/또는 암 세포의 진행, 안정화 또는 반응성을 평가하기 위한 일련의 기준이다. RECIST에 따르면, 특정 종양은 약물 치료 후 비교를 위한 기준선을 제공하기 위해, 평가(예를 들어, 임상 시험) 초기에 측정된다. 종양에 대한 반응 평가 및 평가 기준은 문헌[Eisenhauer et al., Eur J Cancer 45:228-247 (2009)] 및 문헌[Litière et al., Journal of Clinical Oncology 37(13): 1102-1110 (2019) DOI: 10.1200/JCO.18.01100]에 공개되어 있다. 다양한 경우에, 본 발명의 방법에 의해 제공되는 치료는 다음과 같은 수정된 RECIST 종양 반응 평가에 따른 치료 반응을 제공한다:

측정의 요약 및 수정된 RECIST 1.1에 기반한 종양 반응 평가	
측정 가능한 병변	· 비결절 병변: ≥ 10 mm(1차원적 측정) · 병리학적 림프절: 최장 직경 단축 ≥ 15 mm
각각의 병변의 측정	· 비결절 병변: 축 평면에서 최장 직경(mm) · 병리학적 림프절: 단축(mm)
종양 부담	· 모든 인덱스 병변의 최장 직경 합계(SLD) · 장기당 최대 5개의 병변, 최대 총 10개
반응 평가: 인덱스 병변 (종양 부담의 변화 %로부터 계산됨)	· CR: 모든 병변의 소실 · 병리학적 림프절 단축 < 10 mm · PR: 기준선으로부터 ≥ 30% 감소 · SD: CR, PR 또는 진행성 질환에 대한 기준을 충족시키지 않음 · 진행성 질환: 최저점으로부터 ≥ 20% 증가(및 ≥ 5 mm 절대 증가)
반응 평가: 비인덱스 병변	· CR: 모든 병변의 소실 · 병리학적 림프절 단축 < 10 mm · SD: 하나 이상의 비인덱스 병변(들)의 존속 · 진행성 질환: 기존의 비인덱스 병변의 명백한 진행
새로운 병변	새로운 병변(들)의 존재는 진행을 정의한다
확인	CR, PR 및 진행성 질환에 대해 필요한 4주 이상 후의 후속 평가에 의해 확인

수정된 RECIST 1.1 전체 반응 평가의 요약			
인덱스 병변(종양 부담)[a], %	비인덱스 병변	새로운 병변	수정된 RECIST 1.1을 사용한 전체 반응
↓ 100%	부재	부재	CR[b]
없음[d]	부재	부재	CR[b]
↓ 100%	존재	부재	PR[b]
↓ ≥ 30%	부재/존재	부재	PR[b]
↓ < 30% 내지 ↑ < 20%	부재/존재	부재	SD
없음[d]	존재	부재	SD
↑ ≥ 20%	임의	임의	진행성 질환[c]
임의	명백한 진행	임의	진행성 질환[c]
임의	임의	존재	진행성 질환[c]
NA/ND/UE	부재/존재	부재	UE
없음[d]	NA/ND/UE	부재	UE

CR = 완전 반응; NA = 이용 가능하지 않음; ND = 수행되지 않음; PR = 부분 반응; RECIST = 고형 종양의 반응 평가 기준; UE = 평가할 수 없음

[a] 기준선에 비해 평가된 감소. 최저점에 비해 평가된 증가.

[b] 반응: CR 및 PR은 4주 이상 후의 확인 평가를 필요로 하며, 또한 다음 일정 영상화까지 대기할 수 있다

[c] 진행: 진행성 질환은 초기 방사선학적 진행성 질환이 관찰되고 나서 4 내지 6주 후에 확인 평가를 필요로 한다

[d] 비인덱스 병변을 갖는 대상체만

[0051]

[0052] 따라서, 대상체에서 DLL3 양성 암의 진행을 늦추고/거나, 대상체에서 DLL3 양성 암에 대한 T 세포 활성 또는 면역 반응을 증진시키고/거나, 대상체에서 DLL3 양성 종양 또는 DLL3 양성 암의 성장을 감소시키고/거나, 대상체에서 DLL3 양성 종양 세포의 전이를 감소시키고/거나, 대상체에서 DLL3 양성 종양 또는 암 세포의 세포 사멸을 증가시키고/거나, 대상체에서 DLL3 양성 암의 발병 또는 재발을 지연시키고/거나, 대상체의 생존을 증가시키는 방법이 본원에 제공된다. 또한, 대상체에서 수정된 RECIST 1.1에 따라 완전 반응(CR), 부분 반응(PR) 또는 안정 질환(SD)을 제공하기 위해 DLL3 양성 암을 치료하는 방법이 제공된다. 다양한 양태에서, 방법은 본 발명에 따라 항-DLL3 작용제를 단독으로 또는 항-PD-L1 항체 및/또는 하나 이상의 화학치료제와 조합으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 다양한 양태에서, 방법은 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 작용제를 단독으로 또는 항-PD-L1 항체 및/또는 화학치료제와 조합으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0053] "약" 또는 "대략"은 측정 가능한 수치 변수와 관련하여 사용될 때 변수의 표시된 값과 표시된 값의 실험 오차 이내(예를 들어, 평균에 대한 95% 신뢰 구간 이내) 또는 표시된 값의 ±10% 이내(둘 중 더 큰 값)에 있는 변수

의 모든 값을 지칭한다. 수치 범위는 범위를 한정하는 숫자를 포함한다.

[0054] 암(예를 들어, SCLC) 치료를 위한 항-DLL3 작용제의 투여와 관련하여 사용될 때 "제1 단계 용량" 또는 "도입 용량"은 단계 용량 일정 또는 요법에서 항-DLL3 작용제의 초기 용량을 지칭한다. 전형적으로, 제1 단계 용량 또는 도입 용량은 제1 용량 효과(예를 들어, 사이토카인 방출 증후군(CRS))가 관찰되는 용량과 동일하거나 그보다 낮다. 당업계에 알려진 바와 같이, 제1 단계 용량은 안전성 및 약동학 데이터의 모델링 및 시뮬레이션에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 제1 단계 용량은 CRS가 관찰되지 않거나 또는 특정 등급(예를 들어, 등급 2) 미만의 CRS가 관찰되는 항-DLL3 작용제의 최대 내약 용량(MTD)일 수 있다.

[0055] "목표 용량"은 암(예를 들어, SCLC) 치료를 위한 항-DLL3 작용제의 투여와 관련하여 사용될 때 항-DLL3 작용제의 목표 효과를 달성하는(예를 들어, SCLC의 중증도를 개선 또는 감소시키거나 SCLC의 기간을 단축시키는) 용량을 지칭한다.

[0056] "단계 용량"은 암(예를 들어, SCLC) 치료를 위한 항-DLL3 작용제의 투여와 관련하여 사용될 때 항-DLL3 작용제가 투여되는 이전의 용량보다 높은 단계 용량 일정 또는 요법의 용량을 지칭한다. 단계 용량은 제1 단계 용량에서부터 증가하여 목표 용량에 도달하는 하나 이상의 용량을 포함한다.

[0057] ***2. DLL3을 표적화하는 작용제***

[0058] DLL3은 체세포 형성 동안 기능하는 배아 발달 중에 주로 발현되는 비정준 Notch 리간드이다. DLL3은 정상 조직의 골지체에 축적된다(문헌[Geffers et al, J Cell Biol. 178:465-476 (2007)]). DLL3은 28종의 SCLC 종양 및 대규모 정상 조직 패널에서 이 표적의 차등적 발현을 분석함으로써 T 세포 기반 치료법에 대한 종양 관련 항원 및 강력한 표적으로 확인되었다(연구 123658).

[0059] 인간 DLL3 단백질은 몇몇 세포외 도메인을 포함한다: 신호 펩티드, N-말단, DSL, EGF1, EGF2, EGF3, EGF4, EGF5, EGF6 및 막 근위 도메인. 인간 DLL3, EGF3 도메인, EGF4 도메인, 조합된 EGF3 및 EGF4 도메인 및 막 근위 도메인의 아미노산 서열은 각각 서열번호 28, 29, 30, 31 및 33으로 서열 표에 제시되어 있다.

[0060] DLL3을 표적화하는 예시적인 작용제는 BiTE® 분자와 같이 DLL3 및 CD3에 결합하는 이중특이적 T 세포 관여 항원 결합 폴리펩티드이다. BiTE® 분자는 2개의 유연하게 연결된 결합 도메인으로 제조된 재조합 단백질이며, 각각의 도메인은 항체로부터 유래된다. BiTE® 분자의 하나의 결합 도메인은 종양 관련 표면 표면 항원(예컨대, DLL3)에 대해 특이적이고; 제2 결합 도메인은 T 세포 상의 T 세포 수용체 복합체의 서브유닛인 CD3에 대해 특이적이다. 이들의 설계에 의해, BiTE® 분자는 T 세포를 표적 세포와 일시적으로 연결하는 데 독특하게 적합하고, 동시에, 표적 세포에 대한 T 세포의 고유한 세포용해 잠재성을 강력하게 활성화시킨다. 예를 들어, WO 99/54440, WO 2005/040220 및 WO 2008/119567을 참조한다.

[0061] 따라서, 일부 실시형태에서, 기재된 DLL3을 표적화하는 작용제는 2개의 결합 도메인을 포함한다: 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)과 결합하고, 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)과 결합한다. 바람직하게는, 제1 도메인은 서열번호 31의 아미노산 서열 내에 포함된 DLL3의 에피토프에 결합한다. 보다 바람직하게는, 제1 도메인은 서열번호 29의 아미노산 서열 내에 포함된 DLL3의 에피토프에 결합한다.

[0062] 특정 실시형태에서, DLL3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH): (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR-H1); (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL): (i) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (iii) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0063] 특정 실시형태에서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 바람직한 실시형태에서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0064] 일부 실시형태에서, VH 및 VL은 링커에 의해 연결되어 단일 쇄 Fv(scFv)를 형성한다. 특정 실시형태에서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 바람직한 실시형태에서, DLL3 결합 도메인은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함한다.

[0065] 특정 실시형태에서, CD3 결합 도메인은 (a) 다음을 포함하는 VH: 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 다음을 포함하는 VL: 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하

는 CDR-L2 및 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0066] 특정 실시형태에서, CD3 결합 도메인은 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 실시형태에서, CD3 결합 도메인은 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다.

[0067] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 항-DLL3 작용제는 2개의 도메인을 포함한다. 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)에 결합하고, (a) 다음을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH): (i) 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR-H1); (ii) 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및 (iii) 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL): (i) 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR-L1); (ii) 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및 (iii) 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다. 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)에 결합하고, (a) 다음을 포함하는 VH: (i) 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (ii) 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 (iii) 서열번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및 (b) 다음을 포함하는 VL: (i) 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (ii) 서열번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (iii) 서열번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0068] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 2개의 도메인을 포함한다: (a) 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)과 결합하고, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고; (b) 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)과 결합하고, 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 특정 바람직한 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 2개의 도메인을 포함한다: (a) 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)과 결합하고, 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하고; (b) 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)과 결합하고, 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0069] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 2개의 도메인을 포함한다: (a) 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)과 결합하고, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)과 결합하고, 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 2개의 도메인을 포함한다: (a) 제1 도메인은 DLL3(바람직하게는 인간 DLL3)과 결합하고, 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하고; (b) 제2 도메인은 CD3(바람직하게는 인간 CD3)과 결합하고, 서열번호 23의 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함한다.

[0071] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 서열번호 27의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0072] 본원에 기재된 항-DLL3 작용제는 당업계에 알려진 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 항-DLL3 작용제는 본원에 기재된 항-DLL3 작용제를 코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포(예를 들어, 중국 햄스터 난소 세포)를 항-DLL3 작용제의 발현을 허용하는 조건 하에서 배양하고, 그 후 발현된 항-DLL3 작용제를 세포 배양물로부터 회수하는 공정에 의해 생산될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 AMG 757로도 알려져 있는 탈라타맙(제약 물질에 대한 국제 일반명(INN): 제안된 INN: 목록 123, WHO Drug Information 34(2): 395-397 (2020))이다. 탈라타맙은 면역글로불린 scFv-scFv-scFc, 항-[호모 사피엔스 DLL3(델타 유사 리간드 3)] 및 항-[호모 사피엔스 CD3E(CD3 엡실론, Leu-4)], 단클론 항체 단일 쇄(scFv)2-scFc, 이중특이적; IG 단일 쇄 scFv-scFv-scFc, 항-DLL3 및 항-CD3E(1-982)[scFv-VH-V-카파 항-DLL3(1-241)[VH(호모 사피엔스 IGHV4-59*01 G49>C (44) (96.9%) -(IGHD) -IGHJ4*01 (100%)) CDR-IMGT [8.7.12] (26-33.51-57.96-107) (1-118) -15-메르트리스(테트라글리실-세릴) 링커 (119-133)-V-카파(호모 사피엔스 IGKV3-20*01 (91.7%) -IGKJ2*01 Q120>C (234) (90.9%)) CDRIMGT [7.3.9] (160-166.184-186.223-231) (134-241)] -6-메르세릴-테트라글리실-세릴 링커(242-247) -scFv-VH-V-람다 항CD3E(248-496) [VH(무스 무스쿨루스IGHV10-1*02 (91.9%) - (IGHD) -IGHJ3*01 (86.7%)/호모 사피엔스 IGHV3-73*01 (87.0%) -(IGHD) -IGHJ5*01 (100%)) CDR-IMGT [8.10.16] (273-280.298-307.346-361) (248-372)-15-메르-트리스(테트라글리실-세릴) 링커 (373-387) -V-람다 (호모 사피엔스 IGLV7-43*01 (85.1%) -IGLJ3*02 (100%)) CDR-IMGT [9.3.9] (413-421.439-441.478-486) (388-496)] -4-메르-테트라글

리실 링커(497-500) - scFc (h-CH2-CH3)-(h-CH2-CH3) (501-982)[호모 사피엔스 IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1(힌지 6-15 (501-510), CH2 R83>C (572), N84.4>G (577), V85 >C(582)(511-620), CH3 E12(636), M14(638)(621-725), CHS>del)(501-725)-30-메르헥사키스(테트라글리실-세릴) 링커(726-755)-호모 사피엔스 IGHG1*03 h-CH2-CH3, nG1m1(힌지 6-15 (756-765), CH2 R83>C (827), N84.4>G (832), V85>C (837) (766-875), CH3 E12(891), M14(893) (876-980), CHS(981-982)) (756-982)]], 비글리코실화, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에서 생산됨; 면역조절제, 항신생물제이다.

[0073] 특정 실시형태에서, 예시적인 항-DLL3 작용제는 예를 들어, WO 2019234220, WO2020/069028, WO2019/131988, WO2021/200898 및 WO 2021/155380(이들 모두는 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 것들과 같은 DLL3(예를 들어, 인간 DLL3) 결합 분자이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 (a) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 단일 쇄 가변 단편인 제1 도메인; (b) 인간 혈청 알부민 단백질에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체인 제2 도메인; 및 (c) DLL3 단백질에 특이적으로 결합하는 단일 도메인 항체인 제3 도메인을 포함하는 단백질이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 서열번호 34 또는 35의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 (a) 인간 DLL3에 특이적으로 결합하는 제1 항원 결합 도메인; (b) 인간 CD3에 특이적으로 결합하는 제2 항원 결합 도메인 및 (c) 제1 및 제2 Fc 도메인을 포함하는 단백질이고, 여기서 제1 Fc 도메인은 제1 항원 결합 도메인에 공유 연결되고, 제2 Fc 도메인은 제2 항원 결합 도메인에 공유 연결된다. 특정 실시형태에서, 제1 결합 도메인은 인간 DLL3(예를 들어, 서열번호 33)의 막 근위 영역에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, 제1 결합 도메인은 N-말단에서 C-말단으로 제1 경쇄 가변 도메인, 제1 경쇄 불변 도메인, 제1 펩티드 링커, 제1 중쇄 가변 도메인 및 제1 중쇄 불변 CH1 도메인을 포함하고; 제2 결합 도메인은 N-말단에서 C-말단으로 제2 경쇄 가변 도메인, 제2 경쇄 불변 도메인, 제2 펩티드 링커, 제2 중쇄 가변 도메인 및 제2 중쇄 불변 CH1 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 제1 항원 결합 도메인 및 제2 항원 결합 도메인을 포함하고, 여기서 제1 항원 결합 도메인은 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어지고, 제2 결합 도메인은 서열번호 37의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 제1 결합 도메인 및 제2 결합 도메인(여기서 제1 도메인 및 제2 도메인 중 적어도 하나는 인간 CD3에 결합함) 및 인간 DLL3에 결합하는 제3 결합 도메인을 포함한다. 특정 실시형태에서, 제1 결합 도메인 또는 제2 결합 도메인 중 하나는 인간 CD3에 결합하고, 제1 결합 도메인 또는 제2 결합 도메인 중 하나는 인간 CD137에 결합하고, 제3 결합 도메인은 인간 DLL3에 결합한다. 특정 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 도메인은 동일하며 인간 CD3에 결합하고, 제3 결합 도메인은 인간 DLL3에 결합한다. 특정 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 도메인은 동일하며 인간 CD137에 결합하고, 제3 결합 도메인은 인간 DLL3에 결합한다. 이러한 항-DLL3 작용제의 예는 WO 2021200898에 개시되어 있다.

[0074] 본원에 개시된 DLL3을 표적화하는 작용제는 단독으로 또는 본원에 개시된 기타 항암제와 조합으로 DLL3 양성 암(예를 들어, 폐암, 소세포 폐암)의 치료에 사용될 수 있다.

[0075] ***3. 기타 항암제***

[0076] ***a. PD-L1을 표적화하는 작용제***

[0077] CD279, SLEB2 및 hSLE1로도 알려져 있는 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1(PD-1)은 활성화된 T, 자연 살해(NK) 및 B 림프구, 대식세포, 수지상 세포(DC) 및 단핵구에서 발현되는 막횡단 단백질이다. 특히, PD-1은 종양 특이적 T 세포에서 고도로 발현된다(문헌[Han et al., Am J Cancer Res 10(3): 727-742 (2020)]). PD-1은 B7 단백질 패밀리 구성원인 PD-1 리간드 1(PD-L1, CD279 및 B7-H1로도 지칭됨) 및 PD-1 리간드 2(PD-L2, CD273 및 B7-DC로도 알려져 있음)에 결합한다. PD-L1은 T 및 B 세포, 대식세포 및 수지상 세포에서 구성적으로 발현되는 반면, PD-L2 발현은 전형적으로 활성화된 DC 및 대식세포로 제한된다(문헌[Xing et al., Oncoimmunology 7(3): e1356144 (2017)](doi: 10.1080/2162402X.2017.1356144)). PD-1은 적응 면역 반응과 선천 면역 반응 둘 모두를 억제한다. PD-1/PD-L1 축은 암에서 T 세포 면역 반응의 억제에 관여한다. 이 경로의 길항제는 다수의 고형 종양 적응증에 걸쳐 임상적으로 검증되었다. PD-1 억제제, 예를 들어, 니볼루맙, 펨브롤리주맙 및 세미플리맙과 PD-L1 억제제, 예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 더발루맙은 PD-1/PD-L1 경로를 표적화하며, 각각 다양한 암의 치료에 대해 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았다. 다양한 실시형태에서, PD-L1을 표적화하는 작용제(예를 들어, PD-L1 차단 작용제)는 DLL3 양성 암을 치료하기 위해 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있다. PD-L1을 표적화하는 예시적인 작용제는 항-PD-L1 항체, 예컨대 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 더발루맙을 포함한다.

[0078] 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙(제약 물질에 대한 국제 일반명(INN), WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, 권장 INN: 목록 74)이다. 아테졸리주맙은 인간화 PD-L1 차단 항체이다. 이는 면역글로

불린 G1-카파, 항-[호모 사피엔스 CD274 (프로그램화된 사멸 리간드 1, PDL1, PD-L1, B7 동족체 1, B7H1)], 인간화 단클론 항체; 감마1 중쇄 (1-448) [인간화 VH (호모 사피엔스 IGHV3-23*04 (86.70%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.11] (1-118) -호모 사피엔스 IGHG1*03 (CH1 R120>K (215) (119-216), 힌지 (217-231), CH2 N84.4>A (298) (232-341), CH3 (342-446), CHS (447-448)) (119-448)], (221-214')-카파 경쇄를 갖는 디술피드 (1'-214') [인간화 V-카파 (호모 사피엔스 IGKV1-5*01 (87.90%) -IGKJ1*01) [6.3.9] (1'-107') -호모 사피엔스 IGKC*01(108'-214')]; 이량체 (227-227":230-230")-비스디술피드이다. 아테졸리주맙은 상업적으로 입수가능하며, 예를 들어, Tecentriq®으로 시장화되어 있다.

[0079] 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맙(제약 물질에 대한 국제 일반명(INN), WHO Drug Information Vol. 30, No. 1, 2016, 권장 INN: 목록 75)이다. 아벨루맙은 CHO 세포에서 생산되는 PD-L1 차단 단클론 항체이다. 이는 면역글로불린 G1-람다1, 항-[호모 사피엔스 CD274 (프로그램화된 사멸 리간드 1, PDL1, PD-L1, B7 동족체 1, B7H1)], 호모 사피엔스 단클론 항체; 감마1 중쇄 (1-450) [호모 사피엔스 VH (IGHV3-23*01 (90.80%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.13] (1-120) -IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (121-218), 힌지 (219-233), CH2(234-343), CH3 (344-448), CHS (449-450) (121-450)], (223-215')-람다1 경쇄를 갖는 디술피드 (1'-216') [호모 사피엔스 V-람다 (IGLV2-14*01 (99.00%) -IGLJ1*01) [9.3.10] (1'-110') -IGLC1*02 (111'-216')]; 이량체 (229-229":232-232")-비스디술피드이다. 아벨루맙은 상업적으로 입수가능하며, 예를 들어, Bavencio®로 시장화되어 있다.

[0080] 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 더발루맙(제약 물질에 대한 국제 일반명(INN), WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, 권장 INN: 목록 74)이다. 더발루맙은 CHO 세포에서 생산되는 PD-L1 차단 단클론 항체이다. 이는 면역글로불린 G1-카파, 항-[호모 사피엔스 CD274 (프로그램화된 사멸 리간드 1, PDL1, PD-L1, B7 동족체 1, B7H1)], 호모 사피엔스 단클론 항체; 감마1 중쇄 (1-451) [호모 사피엔스 VH (IGHV3- 7*01 (99.00%) -(IGHD)-IGHJ4*01) [8.8.14] (1-121) - IGHG1*03 (CH1 (122-219), 힌지 (220-234), CH2 (235-344) L1.3>F (238), L1.2>E (239), P116>S (335), CH3 (345-449), CHS (450-451)) (122-451)], (224-215')-카파 경쇄를 갖는 디술피드 (1'-215') [호모 사피엔스 V-카파 (IGKV3-20*01 (96.90%) -IGKJ1*01) [7.3.9] (1'-108') -IGKC*01 (109'-215')]; 이량체 (230-230":233-233")-비스디술피드이다. 더발루맙은 상업적으로 입수가능하며, 예를 들어, Imfinzi®로 시장화되어 있다.

[0081] ***b. 화학치료제***

[0082] 항신생물제로도 지칭되는 "화학치료제"는 암 치료에 유용한 화합물을 포함한다. 화학치료제는 작용 기전에 따라 분류될 수 있으며, 각각의 부류 내에서 하위그룹으로 추가로 나누어질 수 있다. 화학치료제의 예시적인 부류는 알킬화제, 항대사물, 토포이소머라제 억제제, 항종양 항생제, 유사분열 억제제 및 단백질 키나제 억제제를 포함한다. 알킬화제는 옥사자포스포린, 질소 머스타드, 이미다조테트라진, 니트로소우레아, 알킬 술포네이트, 히드라진 및 백금 기반 작용제와 같은 하위그룹을 포함한다. 백금 기반 작용제는 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 토포이소머라제 억제제는 토포이소머라제 I 억제제 및 토포이소머라제 II 억제제를 포함한다. 유사분열 억제제는 빈카 알칼로이드, 탁산 및 비탁산 미세소관 억제제를 포함한다. 항종양 항생제는 블레오마이신, 악티노마이신 D(닥티노마이신) 및 미토마이신을 포함한다. 단백질 키나제 억제제는 BCR-ABL 및 c-KIT 티로신 키나제 억제제, EGFR 티로신 키나제 억제제, ALK 티로신 키나제 억제제, V600E 돌연변이된-BRAF 종양유전자 억제제, MEK 억제제, 브루톤 키나제 억제제, 야누스 키나제 억제제 및 CDK 억제제를 포함한다.

[0083] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 화학치료제는 알킬화제이다. 특정 실시형태에서, 알킬화제는 백금 기반 작용제, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴이다. 특정 실시형태에서, 알킬화제는 러비넥테딘이다. 러비넥테딘은 상업적으로 입수가능하며, 예를 들어, Zepzelca™로 시장화되어 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 화학치료제는 토포이소머라제 억제제, 예컨대 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어, 에토포시드)이다. 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 화학치료제는 백금 기반 작용제(시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴), 토포이소머라제 II 억제제(에토포시드) 또는 백금 기반 작용제와 토포이소머라제 II 억제제의 조합을 포함한다.

[0084] ***4. DLL3을 표적화하는 암 치료를 위한 투여 요법***

[0085] DLL3 양성 암(예를 들어, 폐암, SCLC, 신경내분비 전립선암(NEPC))을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 DLL3을 표적화하는 작용제, 또는 DLL3을 표적화하는 작용제 및 PD-L1을 표적화하는 작용제 및/또는 화학치료제의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 DLL3 표적화 작용제를 단독으로 또는 PD-L1 표적화 작용제 및/또는 화학치료제와 조합으로 본원에 개시된 특정 용량/요법에 따라 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에게 DLL3 표적화 작용제의 투

여와 관련된 유해 효과의 위험을 예방하거나, 감소시키거나 완화시키는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 다양한 실시형태에서, DLL3 표적화 작용제는 비경구 투여에 의해 투여된다. 다양한 실시형태에서, DLL3 표적화 작용제는 정맥내(IV) 주입에 의해 투여된다. 본원에 달리 명시되지 않는 한, DLL3 표적화 작용제는 볼루스 IV 주입(예를 들어, 약 60분에 걸친 주입)에 의해 투여된다. 유사하게, PD-L1을 표적화하는 작용제는 달리 명시되지 않는 한 볼루스 IV 주입에 의해 투여된다.

[0086] ***a. DLL3을 표적화하는 작용제의 투여 요법***

[0087] 일 양태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 DLL3을 표적화하는 작용제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. DLL3을 표적화하는 작용제는 상기 개시된 항-DLL3 작용제를 포함한다. 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 3주(21일)마다 2회 약 3 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 약 3 mg, 약 10 mg, 약 30 mg, 50 mg, 약 80 mg 또는 약 100 mg, 특히 약 10 mg, 약 30 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일 및 제8일에 투여된다.

[0088] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제를 3주마다 1회(21일, Q3W) 약 6 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 약 6 mg 내지 약 50 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 100 mg, 또는 약 80 mg 내지 약 150 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 200 mg 범위의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 약 6 mg, 약 20 mg, 약 60 mg, 약 100 mg, 약 180 mg 또는 약 200 mg, 특히 약 20 mg, 약 60 mg 또는 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 약 20 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일에 투여된다.

[0089] 대상체는 항-DLL3 작용제(예를 들어, 상기 개시된 DLL3 표적 작용제)의 작용 기전으로 인해 치료 초기 동안 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험이 증가할 수 있으며, 단계 투여 접근법이 시행될 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 항-DLL3 작용제가 상기 기재된 3주마다 2회 또는 3주마다 1회 요법에 따라 투여되기 전에 작용제의 치료 초기(예를 들어, 치료의 제1 주기) 동안 단계 투여 접근법을 사용하여 투여된다. 이러한 실시형태에서, 항-DLL3은 다음의 1단계 용량 요법에 따라 치료 초기(주기 1) 동안 21일 주기로 투여된다: 제1일에 제1 단계 용량 또는 도입 용량, 제8일에 목표 용량과 동일한 단계 용량 및 제15일에 목표 용량. 대안적으로, 항-DLL3 작용제는 다음에 따라 치료 초기(주기 1) 동안 21일 주기로 투여된다: 제1일에 제1 용량 또는 도입 용량, 제8일에 목표 용량과 동일한 단계 용량 및 제15일에는 항-DLL3 작용제가 투여되지 않음; 또는 제1일에는 항-DLL3 작용제가 투여되지 않음, 제8일에 제1 용량 또는 도입 용량, 제15일에 목표 용량과 동일한 단계 용량.

[0090] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 0 mg 또는 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량 및 제15일에 제3 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마다 2회 투여되고, 여기서 제2, 제3 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 3 mg 내지 약 100 mg이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량 및 제15일에 제3 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마다 2회 투여되고, 여기서 제2, 제3 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 10 mg, 30 mg 또는 100 mg)이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 2에 제1일 및 제8일 및 그 이후에 투여된다.

[0091] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 0 mg 또는 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량 및 제15일에 제3 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마다 1회 투여되고, 여기서 제2, 제3 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 6 mg 내지 약 200 mg이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량 및 제15일에 제3 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마다 1회 투여되고, 여기서 제2, 제3 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 20 mg, 60 mg 또는 200 mg)이다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 2에 제1일 및 그 이후에 투여된다.

[0092] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마

다 1회 투여되고, 여기서 제2 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 6 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 20 mg)이다. 이러한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 1 제15일에는 투여되지 않는다.

[0093] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 일정에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제8일에 1 mg의 제1 용량, 제15일에 제2 용량, b) 21일 주기의 주기 2에 시작하여 그 이후, 하나 이상의 후속 용량이 매 주기마다 1회 투여되고, 여기서 제2 및 하나 이상의 후속 용량 각각은 동일하고 약 6 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 20 mg)이다. 이러한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 1 제1일에는 투여되지 않는다.

[0094] 상기 기재된 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 비경구 투여, 예를 들어, 볼루스 IV 주입(예를 들어, 약 60분에 걸친 주입)에 의해 투여된다. 상기 기재된 3주마다 2회 및 3주마다 1회 투여 요법은 환자에게 개선된 편의성 및 유연성을 제공할 수 있으며, 2주마다 2회 투여 요법과 비교하여 항-DLL3 작용제의 활성을 개선시킬 수 있다.

[0095] 단계 투여 접근법 외에도, 항-DLL3 작용제는 작용제의 치료 초기(예를 들어, 치료의 주기 1) 동안 연장된 기간에 걸친 IV 주입(eIV)을 통해, 예를 들어, 2 내지 7일의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 볼루스 IV 투여(예를 들어, 약 60분에 걸친 IV 주입)와 비교하여, eIV는 더 낮은 Cmax로 유사하거나 더 높은 항-DLL3 작용제의 누적 혈청 노출을 달성할 수 있다. 따라서, eIV를 사용하는 것은 유사하거나 증진된 약력학 활성(예를 들어, 효능)을 달성하면서 CRS와 관련된 증상의 강도 및/또는 빈도를 감소시킬 수 있다. eIV는 본원에서 연속 정맥내 주입으로도 지칭된다.

[0096] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 항-DLL3 작용제가 상기 기재된 3주마다 2회 또는 3주마다 1회 요법에 따라 투여되기 전에 작용제의 치료 초기(치료의 제1 주기) 동안 eIV 접근법을 사용하여 투여된다. 이러한 실시형태에서, 항-DLL3은 21일 주기로 투여되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 주기 1에서 다음에 따라 투여된다: 제1일에 시작하여, 2일 내지 7일의 기간에 걸쳐 약 1 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 연속 정맥내 주입에 의해, 및 선택적으로 제8일, 제15일, 또는 제8일과 제15일 양일 모두에, 약 10 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 볼루스 정맥내 주입에 의해.

[0097] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1 제1일에 시작하여, 항-DLL3 작용제를 2일 내지 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 약 1 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여하고, b) 주기 2에 시작하여 그 이후, 항-DLL3 작용제를 다음과 같이 볼루스 정맥내 주입에 의해 투여한다: i) 3주마다 2회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 또는 ii) 3주마다 1회 약 20 mg 내지 약 200 mg의 용량으로. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 2일, 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 약 10 mg 내지 약 100 mg 또는 약 30 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 2일, 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 약 100 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 30 mg, 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 3일의 기간에 걸쳐 30 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 방법은 a) 항-DLL3 작용제를 볼루스 IV 주입에 의해 주기 1의 제8일, 제15일, 또는 제8일과 제15일에 약 10 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0098] 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 28일 주기로 투여된다: a) 주기 1 제1일에 시작하여, 항-DLL3 작용제를 2일 내지 7일의 기간에 걸쳐 연속 정맥내 주입에 의해 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여하고, b) 주기 2에 시작하여 그 이후, 항-DLL3 작용제를 볼루스 정맥내 주입에 의해 2주마다 1회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여한다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 2일, 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 약 10 mg 내지 약 100 mg 또는 약 30 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 3일, 5일 또는 7일의 기간에 걸쳐 30 mg, 50 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 a)에서 3일의 기간에 걸쳐 30 mg 또는 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 방법은 a) 항-DLL3 작용제를 볼루스 IV 주입에 의해 주기 1의 제8일, 제15일, 또는 제8일과 제15일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0099] 항-DLL3 작용제는 상기 기재된 임의의 DLL3 표적화 작용제를 포함한다. 예를 들어, 항-DLL3 작용제는 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 14, 27 또는 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 AMG 757이다. 다양한 실시형태에서, DLL3 양성 암은 폐암, 예컨대 SCLC 또는 NEPC를 포함한다. 특정 실시형태에서, SCLC는 재발성/불응성 SCLC(RR SCLC) 또는 확장 질환 SCLC(ED SCLC) 또는 제한기 SCLC이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 SCLC, 예를 들어, RR SCLC 또는 ED SCLC를 갖는 인간이다.

[0100] *b. DLL3을 표적화하는 작용제 및 PD-L1을 표적화하는 작용제의 투여 요법*

[0101] DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 DLL3을 표적화하는 작용제와 PD-L1을 표적화하는 작용제의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. DLL3을 표적화하는 작용제는 본원에 개시된 항-DLL3 작용제를 포함하고, PD-L1을 표적화하는 작용제는 본원에 개시된 항-PD-L1 항체를 포함한다. 일 양태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 2주마다 1회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 2주마다 1회 약 10 mg, 약 30 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 28일 주기의 제1일 및 제15일에 투여된다.

[0102] 일 양태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 또는 3주마다 1회 약 20 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회, 예를 들어, 21일 주기의 제1일 및 제8일에 약 10 mg, 약 30 mg, 약 50 mg 또는 약 100 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회, 예를 들어, 21일 주기의 제1일에 약 20 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 약 20 mg, 약 60 mg 또는 약 100 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회, 예를 들어, 21일 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 약 120 mg 또는 약 200 mg)의 용량으로 투여된다.

[0103] 항-DLL3 작용제가 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제와 함께 투여되는 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 항-DLL3 작용제와 관련된 잠재적인 유해 효과(예를 들어, CRS)를 최소화하기 위해 치료 초기(예를 들어, 주기 1) 동안 단계 용량 요법에 따라 투여될 수 있다. 따라서, 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 치료의 주기 1에 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: 제1일에 0 mg 또는 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 1 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량 및 제15일에 약 10 mg 내지 약 200 mg의 제3 용량. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 1에 다음의 요법에 따라 투여된다: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량 및 제15일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제3 용량. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 주기 1에 다음의 요법에 따라 투여된다: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량 및 제15일에 약 20 mg 내지 약 200 mg의 제3 용량. 각각의 주기 1 요법은 상기 기재된 항-DLL3 작용제에 대해 2주마다 1회, 3주마다 2회 또는 3주마다 1회 요법 전에 사용될 수 있다.

[0104] 항-DLL3 작용제가 항-PD-L1 작용제 및 선택적 화학치료법과 조합으로 투여되는 특정 바람직한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 치료의 주기 1에 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량(예를 들어, 20 mg), 및 제15일에는 항-DLL3 작용제가 투여되지 않음. 대안적으로, 항-DLL3 작용제는 치료의 주기 1에 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: 제1일에는 항-DLL3 작용제가 투여되지 않음, 제8일에 약 1 mg의 제1 용량, 제15일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량(예를 들어, 20 mg). 이러한 실시형태에서, 동일한 날에 투여되는 경우 항-PD-L1 작용제(더발루맙 또는 아테졸리주맙)가 먼저 투여되고, 이어서 하나 이상의 화학치료제 및 항-DLL3 작용제가 투여된다.

[0105] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 투여된다: a) 주기 1(21일): 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량, 제15일에 제3 용량, b) 주기 2 및 주기 3(각각의 주기는 21일): 각각의 주기의 제1일에 제4 용량 및 제8일에 제5 용량, 및 c) 주기 4에 시작하여 그 이후 28일 주기로 2주마다 1회 하나 이상의 후속 용량(여기서 제2, 제3, 제4, 제5 및 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 약 10 mg, 약 30 mg 또는 약 100 mg)임).

[0106] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 제2 용량, 제15일에 제3 용량, b) 주기 2 및 주기 3: 각각의 주기의 제1일에 제4 용량 및 제8일에 제5 용량, 및 c) 주기 4에 시작하여 그 이후 3주마다 1회 하나 이상의 후속 용량(여기서 제2, 제3, 제4 및 제5 용량은 동일하고 각각 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 약 10 mg , 약 30 mg 또는 약 100 mg)이고, 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 약 20 mg, 약 60 mg 또는 약 200 mg)임).

[0107] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량, 제15일에 제3 용량, b) 주기 2 및 주기 3: 각각의 주기의 제1일에 제4 용량, 및 c) 주기 4에 시작하여 그 이후 3주마다 1회 하나 이상의 후속 용량(여기서 제3, 제4 및 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 약 20 mg, 약 60 mg 또는 약 200 mg)임).

[0108] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제1일에 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량(예를 들어, 20 mg), b) 주기 2 및 주기 3: 각각의 주기의 제1일에 제3 용량, 및 c) 주기 4에 시작하여 그 이후 3주마다 1회 하나 이상의 후속 용량(여기서 제3 및 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 약 20 mg)임).

[0109] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음의 요법에 따라 21일 주기로 투여된다: a) 주기 1: 제8일에 약 1 mg의 제1 용량, 제15일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량(예를 들어, 20 mg), b) 주기 2 및 주기 3: 각각의 주기의 제1일에 제3 용량, 및 c) 주기 4에 시작하여 그 이후 3주마다 1회 하나 이상의 후속 용량(여기서 제3 및 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 각각 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 약 20 mg)임).

[0110] 항-DLL3 작용제가 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제와 함께 투여되는 다양한 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 PD-L1 차단 항체이다. 이러한 항-PD-L1 항체의 예는 아테졸리주맙, 더발루맙 및 아벨루맙을 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맙 또는 더발루맙이다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 더발루맙이다. 본원에 개시된 방법에 사용되는 경우, 항-PD-L1 항체의 용량 및 요법은 규제 기관(예를 들어, FDA)에 의해 승인된 것과 동일하다. 예를 들어, 아테졸리주맙은 2주마다 약 840 mg, 또는 3주마다 약 1200 mg 또는 4주마다 약 1680 mg의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 더발루맙은 2주마다 약 10 mg/kg, 또는 3주마다 약 1500 mg 또는 4주마다 약 1500 mg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0111] 항-DLL3 작용제가 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제와 함께 투여되는 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 알킬화제, 토포이소머라제 억제제 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 백금 기반 작용제(예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴), 토포이소머라제 II 억제제(예를 들어, 에토포시드) 또는 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 시스플라틴 또는 카르보플라틴 및 에토포시드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 에토포시드이다. 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 화학치료제는 규제 기관(예를 들어, FDA)에 의해 승인된 용량 및/또는 요법에 따라 투여된다. 예를 들어, 다양한 실시형태에서, 카르보플라틴은 AUC=5 mg/ml/분을 달성하기에 충분한 용량으로 투여되고, 에토포시드는 100 mg/m^2의 용량으로 투여된다.

[0112] 항-DLL3 작용제는 상기 기재된 임의의 DLL3 표적화 작용제를 포함한다. 예를 들어, 항-DLL3 작용제는 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 14, 27 또는 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다. 다양한 실시형태에서, DLL3 양성 암은 폐암, 예컨대 SCLC 또는 NEPC를 포함한다. 특정 실시형태에서, SCLC는 재발성/불응성 SCLC(RR SCLC) 또는 확장 질환 SCLC(ED SCLC) 또는 제한기 SCLC이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 SCLC, 예를 들어, RR SCLC 또는 ED SCLC 또는 제한기 SCLC를 갖는 인간이다.

[0113] 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제, 항-PD-L1 항체 및 선택적 하나 이상의 화학치료제는 각각 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 동일한 날에 제공되는 경우 항-DP-L1 항체 및 하나 이상의 화학치료제의 투여 후에 투여된다.

[0114] 본원에 개시된 다양한 실시형태에서, "조합 치료법" 또는 "조합으로"는 DLL3 양성 암을 갖는 대상체(예를 들어, 인간)에게 하나의 치료 양식(예를 들어, 항-DLL3 작용제)을 또 다른 치료 양식(예를 들어, 항-PD-L1 항체 및 선택적으로 하나 이상의 화학치료제)에 추가적으로 투여하는 것을 지칭한다. 항-DLL3 작용제 및 항-PD-L1 항체가 포함되는 조합 요법에서, 하나의 치료 양식은 대상체에게 다른 치료 양식을 투여하기 전에, 동안 또는 후에 투여될 수 있다. 그러나, 이러한 조합 치료법은 하나의 치료 양식의 투여 종료와 또 다른 치료 양식의 투여 시작 사이에 28일 이상이 경과한 상황은 포함하지 않는다.

[0115] *c. 항-DLL3 작용제와 화학치료제의 투여 요법*

[0116] DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제와 하나 이상의 화학치료제의 조합을 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시된다. DLL3을 표적화하는 작용제는 본원에 개시된 항-DLL3 작용제를 포함하고, 화학치료제는 본원에 개시된 알킬화제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 알킬화제는 러비넥테딘이다.

[0117] 특정 실시형태에서, DLL3 양성 암을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제 및 알킬화제를 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 개시되고, 여기서 항-DLL3 작용제는 2주마다 1회 약 10 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 10 mg, 20 mg, 60 mg 또는 100 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 2회 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 10 mg, 20 mg, 60 mg 또는 100 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 3주마다 1회 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg)의 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 21일 주기의 제1일에 투여된다. 다양한 실시형태에서, 알킬화제는 러비넥테딘이다.

[0118] 특정 실시형태에서, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 항-DLL3 작용제 및 알킬화제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 항-DLL3 작용제는 다음에 따라 21일 주기로 대상체에게 투여된다: 제1일에 0 mg 또는 약 1 mg의 제1 용량, 제8일에 약 10 mg 내지 약 100 mg의 제2 용량, 제15일에 약 10 mg 내지 약 200 mg의 제3 용량, 및 제22일에 시작하여 그 이후 3주마다 1회 약 10 mg 내지 약 200 mg의 하나 이상의 후속 용량. 특정 실시형태에서, 제1 용량은 1 mg이고, 제2 용량은 10 mg 내지 100 mg(예를 들어, 10 mg, 20 mg, 60 mg 또는 100 mg)이고, 제3 용량은 10 mg 내지 200 mg(예를 들어, 10 mg, 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg)이고, 하나 이상의 후속 용량은 동일하고 제3 용량과 동일하다(예를 들어, 10 mg, 20 mg, 60 mg, 100 mg 또는 200 mg). 특정 실시형태에서, 방법은 주기 1 및 주기 2에 알킬화제만을 투여하는 것 및 주기 3 및 그 이후에 알킬화제 및 항-DLL3 작용제를 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 알킬화제는 러비넥테딘이다. 다양한 실시형태에서, 러비넥테딘은 규제 기관(예를 들어, FDA)에 의해 승인된 용량 및/또는 요법에 따라, 예를 들어, 3주마다 1회 약 3.2 mg/m^2, 2.6 mg/m^2 또는 2 mg/m^2의 용량으로 투여될 수 있다.

[0119] 항-DLL3 작용제는 상기 기재된 임의의 DLL3 표적화 작용제를 포함한다. 예를 들어, 항-DLL3 작용제는 서열번호 13 및 23의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 14, 27 또는 32의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 이루어진다.

[0120] 다양한 실시형태에서, DLL3 양성 암은 폐암, 예컨대 SCLC를 포함한다. 특정 실시형태에서, SCLC는 재발성/불응성 SCLC(RR SCLC) 또는 확장 질환 SCLC(ED SCLC)이다. 특정 실시형태에서, 대상체는 SCLC, 예를 들어, RR SCLC 또는 ED SCLC를 갖는 인간이다.

[0121] 다양한 실시형태에서, 항-DLL3 작용제 및 알킬화제(예를 들어, 러비넥테딘)는 각각 IV 주입에 의해 투여된다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제는 동일한 날에 제공되는 경우 알칼화제의 투여 후에 투여된다.

[0122] 본원에 개시된 다양한 실시형태에서, "조합 치료법" 또는 "조합으로"는 DLL3 양성 암을 갖는 대상체(예를 들어, 인간)에게 하나의 치료 양식(예를 들어, 항-DLL3 작용제)을 또 다른 치료 양식(예를 들어, 알킬화제, 예컨대 러비넥테딘)에 추가적으로 투여하는 것을 지칭한다. 항-DLL3 작용제 및 러비넥테딘이 포함되는 조합 요법에서, 하나의 치료 양식은 대상체에게 다른 치료 양식을 투여하기 전에, 동안 또는 후에 투여될 수 있다. 그러나, 이러한 조합 치료법은 하나의 치료 양식의 투여 종료와 또 다른 치료 양식의 투여 시작 사이에 28일 이상이 경과한 상황은 포함하지 않는다.

[0123] *5. 추가 치료제*

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 항-DLL3 작용제의 단독 투여, 또는 항-PD-L1 항체 및/또는 화학치료제와의 조합 투여와 관련된 유해 효과의 위험을 예방, 감소 또는 완화시키기 위한 하나 이상의 추가 치료제의 사용을 추가로 포함한다. 항-DLL3 작용제의 사용과 관련된 주요 유해 효과는 CRS이다. CRS의 위험을 예방, 감소 또는 완화시키는 데 유용한 하나 이상의 추가 치료제는 코르티코스테로이드(예를 들어, 덱사메타손), 수액(예를 들어, 식염수) 및 항-IL6 항체(예를 들어, 토실리주맙 또는 실툭시맙)를 포함한다. 덱사메타손은 모든 단계 용량을 포함하여 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)의 모든 주기 1 용량 전에 IV 투여에 의해 투여될 수 있고, 식염수(예를 들어, 1리터)는 주기 1에서 모든 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757) 용량 후에 IV 투여될 수 있으며, 항-IL6 항체(예를 들어, 토실리주맙 또는 실툭시맙)는 필요에 따라 투여될 수 있다(예를 들어, IV 수액에

반응하지 않는 대상체). 경구 덱사메타손을 이용한 추가 코르티코스테로이드 예방은 필요에 따라 시행될 수 있다. 덱사메타손의 예시적인 용량은 8 mg/투여(최대 24 mg/일)를 포함한다. 토실리주맙의 예시적인 용량은 8 mg/kg(800 mg을 초과하지 않음)을 포함한다. CRS의 증상은 발열, 구역, 피로, 두통, 근육통, 권태감을 포함하며, 이러한 증상을 치료하는 데 유용한 치료제(예를 들어, 발열의 경우 파라세타몰/아세트아미노펜)가 또한 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-DLL3 작용제 치료와 관련된 유해 효과를 감소 또는 완화시키는 데 또한 사용될 수 있는 하나 이상의 추가 치료제는 과립구 콜로니 자극 인자(예를 들어, 필그라스팀 또는 페그필그라스팀)를 포함한다.

[0125] 따라서, 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 방법은 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 하이드로코르티손 및 덱사메타손), 수액(식염수) 및 항-IL6 항체(예를 들어, 토실리주맙 또는 실툭시맙)로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 코르티코스테로이드(예를 들어, 덱사메타손), 수액(식염수) 및 토실리주맙 또는 실툭시맙으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 코르티코스테로이드, 수액 및 토실리주맙 중 하나 이상은 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)가 투여되는 주기 1에 투여된다.

[0126] 하나 이상의 추가 치료제가 투여되는 방법 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0127] ***6. 치료 반응***

[0128] DLL3 양성 암(예컨대 SCLC)을 치료하는 개시된 방법의 효능은 다양한 임상 결과, 종점 및/또는 척도에 의해 평가될 수 있다. 이와 관련하여, 평가될 수 있는 임상 결과는 무진행 생존(PFS), 전체 생존(OS), 객관적 반응(ORR), 질환 통제율(DCR), 반응 지속기간(DOR)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 "무진행 생존(PFS)"이라는 용어는 무작위화부터 질환 진행 또는 사망의 첫 번째 증거까지의 시간을 지칭한다. 본원에 사용된 "전체 생존(OS)"이라는 용어는 무작위화부터 사망까지의 시간을 지칭한다. 본원에 사용된 "객관적 반응률(ORR)"이라는 용어는 특정 치료가 고형 종양 병력이 있는 환자의 종양 부담에 얼마나 영향을 미치는지에 대한 척도이며, 치료법에 부분적으로 또는 완전히 반응하는 환자의 비율을 지칭한다. 본원에 사용된 "반응 지속기간(DoR)"이라는 용어는 완전 또는 부분 반응을 달성하는 환자에서 무작위화부터 질환 진행 또는 사망까지의 시간을 지칭한다. 본원에 사용된 "질환 통제율(DCR)"이라는 용어는 치료적 개입이 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환을 초래한 진행성 암 환자의 백분율을 기재한다. 암 치료법과 관련하여 임상적 종점은 예를 들어, 문헌 [Delgado A. and Guddati, A.K., et al., *Am J Cancer Res* 2021;11(4):1121-1131]에 추가로 기재되어 있다.

[0129] 일부 양태에서, 개시된 방법은 바람직하게는 표준 치료(SOC)와 비교하여 무진행 생존(PFS), 전체 생존(OS), 객관적 반응률(ORR) 및/또는 질환 통제율(DCR) 및 반응 지속기간(DOR) 중 하나 이상을 증가시킨다. 예를 들어, 항-DLL3 작용제가 SCLC에 대한 제1선 치료제로서 사용되는 경우(예를 들어, 이전의 전신 치료가 없는 환자를 치료하는 항-PD L1 및 선택적으로 화학치료제와 조합으로 항-DLL3 제제), 개시된 방법은 바람직하게는 적어도 약 65%(예를 들어, 약 65% 내지 약 70%), 약 5개월 초과의 PFS 중앙값(예를 들어, 7개월 이상) 및 적어도 약 13개월, 예컨대 약 13~15개월 또는 약 16~18개월의 OS 중앙값을 달성한다. 항-DLL3 작용제가 SCLC에 대한 제3선 치료로서 투여되는 경우(예를 들어, 이전에 2개 이상의 치료법을 받고 재발된 환자를 치료하는 항-DLL3 작용제 단독요법), 방법은 바람직하게는 적어도 약 20%(예를 들어, 약 24% 이상)의 ORR, 약 6개월 초과의 PFS 중앙값 및 적어도 약 7.5개월(예를 들어, 8개월 이상)의 OS 중앙값을 달성한다.

[0130] ***7. 제조 물품***

[0131] 제조 물품이 본원에 개시되며, 제조 물품은 (a) 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 포함하는 용기; 및 (b) 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 투여하여 대상체에서 DLL3 양성 암을 치료(또는 SCLC 또는 NEPC를 치료)하기 위한 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하고, 여기서 설명서는 항-DLL3 작용제가 3주마다 2회, 예컨대 21일 주기의 제1일 및 제8일에 대상체에게 약 10 mg 내지 약 100 mg(예를 들어, 10 mg, 30 mg 또는 100 mg)의 용량으로 투여됨을 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 항-DLL3 작용제가 3주마다 1회, 예컨대 21일 주기의 제1일에 대상체에게 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 20 mg, 60 mg, 100 mg, 160 mg 또는 200 mg)의 용량으로 투여됨을 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 항-DLL3 작용제가 대상체에게 투여되는 제1 주기에 2 내지 7일에 걸쳐(예를 들어, 3일에 걸쳐) 항-DLL3 작용제가 연장된 정맥내 주입에 의해 투여됨을 추가로 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 항-DLL3 작용제가 1단계 투여 요법에 따라 주기 1(21일 주기)에 투여됨을 추가로 명시한다: 제1일에 1 mg, 제8일에 제2 용량 및 제15일에 제3 용량(여기서 제2 및 제3 용량은 동일하고 각각 약 10 mg 내지 약 100 mg임).

[0132] 특정 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 포함하는 용기; 및 (b) 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙 또는 더발루맙)와 조합으로 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 투여하여 대상체에서 DLL3 양성 암을 치료(또는 SCLC를 치료)하기 위한 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하고, 여기서 설명서는 항-DLL3 작용제가 3주마다 1회, 예컨대 21일 주기의 제1일에 대상체에게 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 20 mg, 60 mg, 100 mg, 160 mg 또는 200 mg)의 용량으로 투여됨을 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 항-DLL3 작용제가 3주마다 2회, 예컨대 21일 주기의 제1일 및 제8일에 대상체에게 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여됨을 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 항-DLL3 작용제가 2주마다 1회, 예컨대 28일 주기의 제1일 및 제15일에 대상체에게 약 10 mg 내지 약 100 mg의 용량으로 투여됨을 명시한다. 특정 실시형태에서, 설명서는 하나 이상의 화학치료제(예를 들어, 카르보플라틴 또는 시스플라틴 및/또는 에토포시드)가 항-DLL3 작용제 및 항-PD-L1 작용제와 조합으로 대상체에게 투여됨을 추가로 명시한다. 다양한 실시형태에서, 패키지 삽입물은 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)가 화학 면역치료법과 조합으로 투여되고, 이어서 항-DLL3 작용제 + 항-PD-L1 작용제의 유지 주기가 투여됨을 명시할 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)가 표준 치료 화학 면역치료법 후에 유지 전용 치료법으로서 항-PD-L1 작용제와 조합으로 투여됨을 명시할 수 있다. 항-DLL3 작용제 및 항-PD-L1 작용제가 유지 전용 치료법으로서 사용되는 실시형태에서, 패키지 삽입물은 적어도 4 주기(예를 들어, 4 내지 6 주기)의 백금 기반 화학치료법, 에토포시드 및 항-PD-L1 작용제를 받았고 질환 진행을 경험하지 않은 대상체가 적격이며, 제1선 항-PD-L1 작용제에 접근하지 않았고 4 내지 6 주기 동안 백금 기반 화학치료법 및 에토포시드를 받은 대상체가 또한 적격임을 추가로 명시할 수 있다. 또한, 유지 전용 치료법의 경우, 패키지 삽입물은 화학치료법의 마지막 주기의 시작 후 8주 이내에 치료의 주기 1 제1일을 개시함을 추가로 명시할 수 있다. 삽입물은 항-DLL3 작용제가 투여되는 주기 1 제1일 적어도 7일 전에 방사선이 완결되고 대상체가 중추 신경계(CNS) 증상 관리를 위해 스테로이드가 필요하지 않은 경우 예방적 두개골 방사선이 허용됨을 추가로 명시할 수 있다.

[0133] 다양한 실시형태에서, 패키지 삽입물은 주기 1 및/또는 주기 2에 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)의 투여 후 최대 약 48시간(예를 들어, 약 24시간, 12시간 또는 8시간) 동안 대상체를 입원시키고 모니터링하는 것을 추가로 지시할 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 주기 1에 항-DLL3 작용제의 처음 2 또는 3회 용량 후 최대 약 48시간(예를 들어, 약 24시간, 12시간 또는 8시간) 동안 대상체를 입원시키고 모니터링하는 것을 지시할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 패키지 삽입물은 주기 1에 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)의 투여 후 대상체의 하나 이상의 사이토카인, 예컨대 IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α 및 IFN-ɣ(예를 들어, 대상체의 혈액 또는 혈청 중의 하나 이상의 사이토카인 수준)를 측정하거나 테스트하고, 임의의 사이토카인의 임의의 수준이 정상 참조 수준 초과인 경우 최대 약 48시간(예를 들어, 약 24시간, 12시간 또는 8시간) 동안 대상체를 입원시키고 모니터링하는 것을 추가로 지시할 수 있다. 예를 들어, 패키지 삽입물은 주기 1에 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)의 투여 후 대상체의 IL-10을 측정하거나 테스트하고, IL-10 수준이 정상 참조 수준 초과인 경우 최대 약 48시간(예를 들어, 약 24시간, 12시간 또는 8시간) 동안 대상체를 입원시키고 모니터링하는 것을 지시할 수 있다. 사이토카인은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 측정 또는 테스트될 수 있다.

[0134] 특정 실시형태에서, 제조 물품은 (a) 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 포함하는 용기; 및 (b) 알킬화제(예를 들어, 러비넥테딘)와 조합으로 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 투여하여 대상체에서 DLL3 양성 암을 치료(또는 SCLC를 치료)하기 위한 설명서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하고, 여기서 설명서는 항-DLL3 작용제가 3주마다 1회, 예컨대 21일 주기의 제1일에 대상체에게 약 20 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 20 mg, 60 mg, 100 mg, 160 mg 또는 200 mg)의 용량으로 투여됨을 명시한다.

[0135] 다양한 실시형태에서, 용기는 항-DLL3 작용제(예를 들어, AMG 757)를 약 1 mg, 5 mg, 10 mg 또는 25 mg의 양으로 포함하며, 예를 들어, 항-DLL3 작용제는 용기(예를 들어, 바이알)당 1, 5, 10 또는 25 mg의 항-DLL3 작용제를 함유하는 멸균, 단회 사용, 보존제 무함유 동결건조 약물 생성물로서 공급된다. 다양한 실시형태에서, 설명서는 동결건조 약물 생성물이 멸균 주사용수로 재구성됨을 명시한다. 다양한 실시형태에서, 설명서는 대상체가 인간(예를 들어, SCLC를 갖는 인간)임을 명시한다.

[0136] ***8. 대상체***

[0137] 현재 개시된 방법의 다양한 경우에, 대상체는 인간 대상체이다. 예시적인 실시형태에서, 인간 대상체는 DLL3 양성 암을 갖는다. 예시적인 실시형태에서, DLL3 양성 암은 소세포 폐암(SCLC) 또는 신경내분비 전립선암(NEPC)이다. 예시적인 경우에, 인간 대상체는 SCLC, 선택적으로, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 SCLC를 갖는다. 다양한 양태에서, 인간은 SCLC가 있는 남성 또는 여성 및/또는 18세 이상이다. 예시적인 양태에서, 인간 대상체는 백금 기반 화학치료법으로 치료받았다. 예시적인 양태에서, 인간 대상체는 선택적으로, PD-L1 억제

제와 함께 또는 없이 적어도 하나의 백금 기반 화학치료법 후에 진행되거나 재발한 RR SCLC를 갖는다. 예시적인 양태에서, 인간 대상체는 ES-SCLC, 선택적으로, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 ES SCLC를 갖는다. 예시적인 양태에서, 인간 대상체는 ES-SCLC를 갖고 이전에 ES-SCLC에 대한 전신 치료를 받지 않았다. 예시적인 경우에, 인간 대상체는 0~1의 동부 협동 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태를 갖는다(문헌[Oken et al., Am J Clin Oncol 5: 649-655 (1982)]). 다양한 양태에서, 인간 대상체는 치료된 하나 이상의 뇌 전이를 갖는다. 다양한 양태에서, 인간 대상체는 간 전이를 갖는다. 다양한 양태에서, 백금 기반 화학치료법은 카르보플라틴 또는 시스플라틴 또는 백금-이리노테칸을 포함한다. 다른 예시적인 경우에, 인간 대상체는 NEPC, 예컨대 전이성 데 노보 또는 치료 유발 NEPC를 갖는다. 선택적으로, 대상체는 데 노보 NEPC에 대한 백금 함유 요법(NEPC 진단 시 이들이 이전에 전립선 암종에 대한 진단 또는 치료를 받지 않은 경우) 또는 치료 유발의 경우(NEPC 진단 전에 이전에 전립선 암종의 진단을 받은 경우) 안드로겐 신호전달 억제제(예를 들어, 아비라테론, 엔잘루타미드, 다롤루타미드 및/또는 아팔루타미드)를 포함하는 적어도 1 라인의 이전의 전신 치료를 갖는다.

[0138] *9. 암*

[0139] 다양한 양태에서, 현재 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 DLL3 양성 암(예를 들어, SCLC 및 NEPC)이다. 다양한 경우에, 현재 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 폐암, 예컨대 소세포 폐암(SCLC)이다. 예시적인 양태에서, SCLC는 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 SCLC이다. 선택적으로, SCLC는 수정된 고형 종양의 반응 기준(RECIST) 1.1에 의해 측정 가능하고, 여기서 측정 가능한 병변은 (a) 축 평면의 한 차원에서 정확하고 연속적으로 측정될 수 있는 명확한 경계가 있는 비결절 병변(자기 공명 영상화/컴퓨터 단층촬영(MRI/CT)으로 측정된 최장 직경 ≥10 mm, 스캔 슬라이스 두께 ≤5 mm) 및/또는 (b) MRI/CT에서 장축(단축)에 수직인 최장 직경이 ≥15 mm인 결절 병변이 포함되고/되거나, 단순 낭종, 흉막/심낭 삼출 및 복수는 제외된다. 다양한 실시형태에서, 현재 개시된 방법에 의해 치료되는 암은 신경내분비 전립선암(NEPC), 예컨대 전이성 데 노보 또는 치료 유발 NEPC이다. 예시적인 실시양태에서, NEPC는 종양 샘플의 대부분에서 크로모그라닌 및/또는 시냅토피신에 대한 면역조직화학 염색 양성 또는 면역조직화학(IHC) 또는 기준선 종양 조직 또는 순환 종양 DNA(ctDNA)의 게놈 분석에 의해 Tp53, RB1 및/또는 PTEN에 2개 이상의 변이가 있는 것으로 정의되는 신경내분비 분화를 갖는 조직학적으로 진단된 소세포 NEPC 또는 전립선 암종이다.

[0140] 실시예

[0141] 실시예 1 AMG 757을 이용한 임상 경험

[0142] 연구 20160232는 SCLC를 갖는 대상체에서 AMG 757을 평가하는 개방 표지, 상승, 다회 용량, 1상 연구이다. 이 연구에는 2가지 적응증이 있다: **A**: 재발성/불응성 소세포 폐암(RR SCLC) 및 **B**: 확장 질환 SCLC(ED SCLC).

[0143] **1차 종점:** 용량 제한 독성(DLT), 치료 유발 유해 사례(AE), 치료 관련 AE, 및 활력 징후, ECG, 신체 검사 및 임상 실험실 테스트에서 임상적으로 유의한 변화.

[0144] **2차 종점: 적응증 A 및 B의 경우:** (1) 최대 관찰 농도(C_{max}), 최소 관찰 농도(C_{min}), 2주 투여 간격에 걸친 농도-시간 곡선하 면적(AUC), 다중 투여 후 축적 및 가능한 경우 반감기($t_{1/2}$)를 포함하나 이에 한정되지 않는 정맥내 투여 후의 AMG 757에 대한 PK 매개변수, (2) 수정된 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 1.1에 따른 객관적 반응(OR), (3) 반응 지속기간(DOR) 및 (4) 1년 무진행 생존(PFS) 및 (5) 1년 전체 생존(OS). **적응증 B의 경우에만**: 무재발 생존(RFS).

[0145] **탐색적 종점: 적응증 A 및 B의 경우:** (1) 항-AMG 757 항체 형성의 발생률, (2) 혈액 내 단백질, 핵산 및 세포 바이오마커(예를 들어, 사이토카인, 림프구 상태, CTC, sDLL3)의 변화, (3) 기준선에서 종양 조직의 세포 표면 단백질 발현(예를 들어, DLL3) 및 종양 침윤 림프구 상태. **적응증 B의 경우에만**: AMG 757 치료 전 T 세포 사이토카인 생산에 대한 이전의 화학치료법의 효과. CRS의 발생률(CRS 완화 전략을 평가하는 파트에 대해서만).

[0146] 연구 20160323에 대한 주요 자격 기준은 하기 표 3에 요약되어 있다.

[0147] [표 3]

[0148] 주요 자격 기준

주요 포함 기준	주요 제외 기준
조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 소세포 폐암(SCLC)이 있는 18세 이상의 남성 또는 여성	예외를 제외하고 AMG 757의 제1 용량 전의 과거 2년 이내의 기타 악성종양의 병력
파트 A: 백금 기반 화학치료법 후 진행되거나 재발한 RR SCLC	제1 용량의 AMG 757의 28일 이내의 대수술
파트 B: 연구 제1일 이전 28일 이상의 화학치료법의 마지막 용량과 6주기 이하의 제1선 백금 기반 화학치료법(제1선 강화 환경) 후의 진행 중인 임상적 이익(안정 질환[SD], 부분 반응[PR] 또는 완전 반응[CR])이 있는 ED SCLC	치료되지 않거나 증상이 있는 뇌 전이 및 연수막 질환
동부 협동 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태 0~2	이전의 항암 요법: 임의의 이전의 항암 요법과 AMG 757의 제1 용량 사이에 적어도 28일이 경과했어야 한다
치료받은 뇌 전이가 있는 대상체는 정의된 기준을 충족시키는 경우 적격이다	
프로토콜에 정의된 바와 같은 적절한 장기 기능	

[0149]

[0150] AMG 757(0.003~100.0 mg)을 하나 이상의 백금 기반 요법 후에 진행된 SCLC 환자에서 2주마다 정맥내로 투여 ± 단계 투여하였다. 항종양 활성을 수정된 RECIST 1.1을 사용하여 평가하였다. 무진행 생존(PFS) 및 전체 생존(OS)을 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였다. 종양 DLL3 발현을 면역조직화학에 의해 평가하였다. T 세포 활성화 및 사이토카인 프로파일을 평가하였다. AMG 757 또는 탈라타맙 투여는 질환 진행, 허용되지 않는 부작용 또는 동의 철회시까지 계속되었다.

[0151] 분석은 증량 및 확장 코호트에 등록된 환자를 포함하였다. 데이터 컷오프는 2022년 7월 19일이었다. 2-매개변수 베이지안 로지스틱 회귀 모델(BLRM)은 용량 탐색을 가이드하였다. 안전성 데이터를 지속적으로 검토하였다. 용량 수준 검토 회의(DLRM)에서, 후원자는 시험기관 조사자와 협의하여 용량 증량 결정을 내리기 전에 BLRM 권장 용량 수준과 코호트별 모든 이용 가능한 누적 데이터를 검토하였다. 모든 대상체에서 관찰된 AE 및 DLT를 지속적으로 평가하였으며 모든 DLRM에 완전히 통합하였다. 100 mg의 전반적인 이익-위험 프로파일을 기반으로, 이를 확장 용량으로서 추가 평가하기로 결정하였다. 선택된 인구통계, 안전성, 약동학(PK), 약력학 및 바이오마커 데이터에 대한 설명적 통계가 제공된다. 카플란-마이어 방법은 브룩마이어 및 크롤리 방법을 사용하여 계산된 신뢰 구간(CI)으로 사례 종점까지의 시간에 대한 중앙값과 백분위수를 추정하는 데 사용되었다.

[0152] 최대 내약 용량(MTD)은 베이지안 로지스틱 회귀 모델(BLRM)을 고려하여 조사자와 연구팀이 공동으로 결정한 안전하다고 판단되는 최고 용량이다.

[0153] 유해 사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE), 버전 4.0을 사용하여 유해 사례에 대한 등급을 매겼다. CRS 사례는 Lee 기준을 사용하여 등급을 매겼다.

[0154] 추가로, 사이토카인 방출 증후군(CRS), 호중구감소증 및 신경학적 사례를 Amgen MedDRA Query 상세(AMQN) 검색 접근법을 사용하여 이 연구에서 관심 사례로서 모니터링하였다. 모든 사례는 MedDRA 버전 24.1을 사용하여 코드화하였다. AMQN 검색에 의한 사이토카인 방출 증후군은 사이토카인 이상, 사이토카인 방출 증후군, 사이토카인 폭풍 및 사이토카인 테스트를 포함한다. CRS 사례를 CRS Lee et al. (2014) 기준을 사용하여 등급을 매겼다. 호중구감소증은 AMQN 검색에 기반하며 CTCAE 버전 4.0을 사용하여 등급을 매겼다. 신경학적 사례는 "직접 신경독성으로 인한 중추 신경정신과적 사례" AMQN 검색에 기반하며 CTCAE 버전 4.0을 사용하여 등급을 매겼다.

[0155] 본원에 개시된 효능 데이터는 현지 조사자의 평가에 기반하였다. 평가를 위한 시간을 확보하기 위해 데이터 컷오프일이 첫 번째 투여일로부터 적어도 9주 후인 경우 환자를 효능에 대해 평가 가능한 것으로 정의하였다.

[0156] 연속적으로 수집된 혈액 샘플에 대해 T 세포 및 말초 사이토카인의 탐색적 분석을 수행하였다.

[0157] 면역원성 평가를 위해, 연구 제1일(투여 전) 및 연구 기간 중 다수의 시점에 탈라타맙을 투여받은 환자로부터

혈액 샘플을 수집하여 검증된 전기화학발광 가교 면역분석을 사용하여 항-탈라타맙 결합 항체를 검출하였다.

[0158] **면역 세포 및 사이토카인 분석**

[0159] EDTA 튜브에 채취된 전혈 샘플을 연구 프로토콜에 명시된 평가 일정에 따라 수집하였다. 유세포 분석으로 검증된 패널을 사용하여 형광 표지 항체 CD4 BV510(클론 SK3, BD Biosciences), CD8 BV605(클론 SK1, BD Biosciences), CD3 Alexa Fluor 700(클론 SK7, BioLegend), CD279(PD-1) BB515(클론 EH12.1, BD Biosciences)를 사용하여 전혈 샘플을 염색하였다. 데이터를 Q2 Solutions Laboratories Europe에서 BD FACSCanto 유세포 분석기 상에서 중앙에서 획득하였다. 사이토카인 생산을 평가하기 위해, 혈청 샘플을 수집하고 Meso Scale Discovery(MSD) V-플렉스 친염증성 패널 1을 사용하여 IFNγ 수준을 평가하였다. 분석을 제조업체의 설명서에 따라 수행하였다. 간단히 말하면, 샘플을 희석액 2(MSD)로 1:2로 희석하였다. 희석된 샘플과 표준물을 10개의 정의된 지점에 포획 항체가 독립적으로 사전 코팅된 96웰 플레이트에 이중으로 첨가하고, 주위 온도에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 검출 항체 혼합물을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 주위 온도에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 2x 판독 완충액 T(MSD)를 각각의 웰에 첨가하고, MSD 플레이트 판독기에서 판독하였다. 농도를 2.61~542,720 pg/mL의 확립된 범위 내의 표준 곡선으로부터 외삽하였다.

[0160] **사이토카인 방출 증후군(CRS)의 특징규명**

[0161] 주기 1에서 탈라타맙의 초기 투여 후 24시간 이내의 사이토카인 수준과 CRS 발생 사이의 상관관계를 탐색하기 위해 분석을 수행하였다. 이 분석에는 주기 1에 탈라타맙의 초기 용량으로서 1 mg 및 후속 용량 1~100 mg을 투여받은 코호트가 포함되었다.

[0162] 사이토카인 분석을 위해 최대 24시간 시점에 혈청을 채취하였다. CRS의 발생률, 발병까지의 시간, 중증도, 관리 및 재발을 평가하였다. 주기 1에서 CRS가 있는 환자와 CRS가 없는 환자에서 탈라타맙의 초기 용량 후 24시간 이내에 혈청 피크 수준과 상승 속도를 가용성 인자 패널에 대해 평가하였다. 1 mg 초기 투여 코호트로부터의 환자가 포함되었다.

[0163] 오탐률 보정이 포함된 크러스칼 월리스(KW) 순위 기반 테스트를 사용하여 CRS 및 CRS 없음 범주로부터의 분석물 값이 상이한 분포로부터 기원하는지 여부를 확인하였다. 오탐률 보정과 함께 존키레-터프스트라(JT) 경향 테스트를 이용하여 CRS 없음으로부터 CRS 버킷으로의 분석물 값의 증가 경향을 확인하였다. 단변량 로지스틱 회귀를 이용하여 각각의 분석물의 성장률과 피크가 투여 후 주기 1에서 CRS 발생을 예측하는 것이었는지 여부를 결정하였다.

[0164] **결과**

[0165] 2022년 7월 19일 기준, 107명의 환자가 용량 증량(0.003~100 mg; n=73) 및 확장(100 mg; n=34) 코호트에서 탈라타맙을 투여받았다(도 1). 이전의 코호트에서 사이토카인 방출 증후군(CRS)이 관찰되었기 때문에 3 mg 코호트로 시작하여 단계 투여(1 mg을 도입 용량으로 사용하고, 이어서 제8일, 제15일, 및 그 이후 Q2W로 목표 용량을 투여)를 이용하였다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 탈라타맙의 작용 기전(MOA)에 따라 예상되는 위험이다.

[0166] 기준선 특징은 표 3에 요약되어 있다. 연령 중앙값은 63세(범위: 32~80세)였다. 환자의 99%에서 ECOG 수행 상태가 0~1이었다. 환자의 70% 초과가 이전에 2 이상의 치료 라인을 받았으며, 25%는 백금 불응성이었고 50%는 이전에 PD-1/PD-L1 억제제 치료를 받았다.

[0167] 추적조사의 중앙값은 8.7개월(범위: 0.2~31.8)이었다. 92명의 환자(86%)에서 치료가 중단되었는데, 가장 흔한 이유는 질환 진행(n=77[72%])이었다. 데이터 컷오프 시점에 47명의 환자(43.9%)가 사망으로 인해 연구를 종료하였다. 치료 주기 시작 횟수 중앙값은 3회(사분위수 범위[IQR]: 1, 8)였고, 탈라타맙 투여 횟수 중앙값은 6회(IQR: 3, 16)였다.

[0168] [표 3]

[0169] 환자 인구통계 및 기준선 특징

	모든 환자 (N=107)
연령, 세	
중앙값 (IQR)	63.0 (58.0, 69.0)
성별, n (%)	
남성	61 (57%)
여성	46 (43%)
인종, n (%)	
백인	86 (80%)
아시아인	13 (12%)
흑인/아프리카계 미국인	3 (3%)
기타	5 (5%)
민족성, n (%)	
히스패닉계/라틴계	2 (2%)
히스패닉계/라틴계가 아님	105 (98%)
흡연 이력, n (%)	
전혀 없음	10 (9%)
현재 흡연	14 (13%)
과거 흡연	81 (76%)
결측	2 (2%)
ECOG 성능 상태, n (%)	
0	40 (37%)
1	66 (62%)
2	1 (1%)
이전의 치료 라인	
중앙값 (IQR)	2.0 (1.0, 3.0)
1, n (%)	30 (28%)
2, n (%)	45 (42%)
≥3, n (%)	32 (30%)
가장 최근에 백금 치료를 받은 환자 수, n (%)	
백금 민감성	54 (51%)
백금 내성	22 (21%)
백금 불응성	26 (25%)
평가 가능하지 않음/결측	4 (4%)
이전의 방사선치료법, n (%)	
있음	85 (79%)

[0170]

	모든 환자 (N=107)
없음	22 (21%)
이전의 항-PD-1 또는 항-PD-L1, n (%)	
있음	53 (50%)
없음	54 (51%)
기준선에서의 전이, n (%)	
있음	100 (94%)
뇌 전이	27 (25%)
간 전이	54 (51%)
없음	7 (7%)
치료된 뇌 전이 병력	
있음	39 (36%)
없음	68 (64%)
확장 병기 질환, n (%)*	100 (94%)
기준선에서의 표적 병변의 직경 합계, mm	
중앙값 (IQR)	75.0 (43.0, 108.0)

[0171]

[0172] *기준선에서 1명의 환자에 대해 질환 병기를 알 수 없음.

[0173] ECOG, 동부 협동 종양학 그룹, IQR, 사분위수간 범위; PD-1, 프로그램화된 세포 사멸 단백질 1; PD-L1, 프로그램화된 세포 사멸 리간드 1.

[0174] 상기 기재된 바와 같이 신선한 또는 보관된 생검에 대해 후향적 DLL3 면역조직화학 분석을 수행하였다. 평가 가능한 환자 90명 중 85명(94%)에서 DLL3이 발현되었으며(≥1%); H-점수 중앙값은 186(범위: 0~300)이고 종양 세포 양성 중앙값은 95%(범위: 0~100%)였다.

[0175] **안전성 및 내약성**

[0176] 폐렴(n=1[이전의 마지막 용량, 0.3 mg]), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 증가(n=1[1 mg]), CRS(n=1[1 mg]), 뇌병증(n=1[10 mg]), 오한, 발열 및 호중구감소증(각각 n=1[100 mg])을 포함하는 6명의 환자에서 DLT가 발생하였다. 최대 내약 용량(MTD)은 도달되지 못하였으며; 확장 코호트에서 최고 용량(100 mg)을 평가하였다. 4명의 환자(3.7%)는 뇌병증(n=1), 면역 이펙터 세포 관련 신경독성(ICANS)(n=1) 및 폐렴(n=2)의 AE로 인해 탈라타맙을 중단하였으며, 이들 모두는 치료 관련되었다. 이전에 카보플라틴/에토포시드 화학치료법, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 폐 및 흉막 결절에 방사선을 받은 병력이 있는 70세 남성에서 단일 G5 폐렴 사례가 기록되었다. 사례 발생은 두 번째 탈라타맙 치료(두 용량 모두 0.3 mg) 3일 후인 주기 1 제18일이었으며, 폐, 및 척수 압박을 유발하는 흉추의 연조직 종괴에 긴급 완화 방사선이 필요한 폐렴 시의 임상적으로 유의한 질환 진행과 혼동되었다. 조사자는 사망 원인을 질환 진행과 폐렴에 기인한다고 보았다. 폐렴의 1건의 추가 G3 및 3건의 추가 G2 TEAE가 관찰되었다(전체 폐렴 발생률 5/107[4.7%]). G2 폐렴 환자 중에서 1명은 신경독성(폐렴이 아님)으로 인해 치료를 종료하였고, 1명의 환자는 PD로 중단하기 전에 폐렴이 해결되었으며, 1명의 환자는 용량 변경 없이 치료를 재개하였다.

[0177] 임의의 원인/등급의 TEAE는 107명(100%)의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 것은 CRS(56명의 환자[52.3%]), 발열(43명[40.2%]), 변비(33명[30.8%]) 및 피로(32명[29.9%])였다. 등급 3 이상의 AE는 61명의 환자(57.0%)에서 발생하였으며, 가장 흔한 것은 호중구감소증(8.4%), 림프구 카운트 감소(6.5%) 및 고혈압(5.6%)이었다. 심각한 유해 사례(SAE)는 55명의 환자(51.4%)에서 발생하였다. TEAE는 9명의 환자(8.4%)에서 용량 감소를 초래하였으며, 4명(3.7%)은 CRS 관련하여 용량이 감소되었다. 20명의 환자(18.7%)에서 용량 중단이 발생하였으며, 호중구감소증과 호중구 카운트 감소의 경우 가장 흔하였다. 임의의 등급 및 등급 3 이상의 TRAE는 각각 97명(90.7%) 및 33명(30.8%)의 환자에서 발생하였다.

[0178] CRS, 호중구감소증 및 신경학적 사례는 탈라타맙, 기타 BiTE™ 분자 및 기타 T 세포 관련 치료법에 대한 전임상, 임상 및 기계론적 데이터에 기반하여 관심 사례로서 모니터링되었다. 표준 시스템 기관 등급 단일 대표 용어 안전성 보고(상기 정의되어 있으며 표 4에 요약되어 있음)를 보완하기 위해 Amgen MedDRA Query 상세(AMQN) 검색을 수행하였다. 일부 환자에서 CRS 잠재성을 개선시키기 위한 조치는 예방적 코르티코스테로이드(주기 1만) 및

IV 수분공급을 포함하였다. 15명의 환자(14.0%)에서 등급 2 이상의 치료 유발 CRS가, 1명의 환자(0.9%)에서 등급 3 CRS가 보고되었으며; 등급 4 또는 5 CRS는 보고되지 않았다. 임의의 등급 CRS(n=56)에 대해, 첫 번째 발병까지 걸린 시간의 중앙값은 기록된 날짜를 기준으로 제1 용량 후 2일(범위: 1~30일)이었으며; 시간별 데이터가 이용 가능한 환자의 하위세트(n=47)에서는 발병까지 걸린 시간의 중앙값이 17.5시간으로, CRS를 더 잘 특징규명하기 위해 보다 정밀한 시간 기반 보고가 시행되었다. CRS는 일시적(지속기간 중앙값, 3일[IQR: 2~4일])이었으며 모든 사례에서 해결되었다. 8명의 환자(7.5%)는 CRS 때문에 토실리주맙을 투여받았다. CRS는 주로 주기 1에 국한되었다. 총 5명의 환자(4.7%)는 주기 2에서 CRS를 가졌으며; 이들 환자 중 4명은 주기 1에서도 CRS를 가진 반면, 1명의 환자는 주기 2 이후에 처음으로 CRS를 경험하였다. 임의의 등급의 치료 유발 신경학적 AE는 75명의 환자(70.1%)에서 발생하였고, 대부분 등급 1이었으며; 감각이상(29.0%), 두통(19.6%) 및 현기증(10.3%)이 가장 흔하였다. 12명의 환자(11.2%)에서 혼동 상태(4.7%), 섬망(1.9%) 및 뇌병증(1.9%)을 포함하는 등급 3 이상의 치료 유발 신경학적 사례가 발생하였다. 1명의 대상체는 등급 4 신경학적 사례(혼동)을 가졌으며, 아무도 5등급은 갖지 않았다. 모든 등급 3 이상의 신경학적 AE는 해결되었으며, 1명의 대상체는 G3 뇌병증으로 인해 탈라타맙을 중단하였고 다른 2명의 대상체는 감소된 용량으로 치료를 계속하였다. G2 ICANS는 1명의 대상체에서 중단을 초래한 다른 신경학적 원인이었다. 임의의 등급의 신경학적 사례의 첫 번째 발병은 대부분 치료 후 최초 30일 이내였다(중앙값 9일[IQR, 2~29일], 지속기간의 중앙값 5일(IQR, 2~15일)). 11명의 환자(10.3%)에서 등급 3 이상의 호중구감소증이 발생하였다. 임의의 등급의 호중구감소증의 첫 번째 발병은 첫 번째 탈라타맙 투여 후 30일(IQR, 21~31일)의 중앙값으로 발생하였고, 지속기간의 중앙값은 7일(IQR, 4~13일)이었으며; 전체적으로 10명의 환자(9.3%)는 G-CSF를 투여받았다. 열성 호중구감소증은 1명의 환자에서 발생하였으며 치료와 관련된 것으로 간주되지 않았다.

[0179] [표 4]

[0180] 치료 유발 유해 사례(대표 용어 및 선택된 용어에 대한 AMQ)

	모든 환자 (N=107)				
	임의의 등급	등급≥2	등급≥3	등급≥4	등급 5
치료 동안 발생한 임의의 원인의 유해 사례*					
임의	107 (100%)	94 (88%)	61 (57%)	13 (12%)	1 (1%)
심각	55 (51%)	44 (41%)	30 (28%)	7 (7%)	1 (1%)
중단을 초래함	4 (4%)	4 (4%)	3 (3%)	0 (0.0)	0 (0.0)
치료 동안 발생한 임의의 원인의 유해 사례(환자의 10% 초과에서 임의의 등급 또는 5% 초과에서 등급 3 이상)**					
사이토카인 방출 증후군	56 (52%)	15 (14%)	1 (1%)	0	0
발열	43 (40%)	11 (10%)	2 (2%)	0	0
변비	33 (31%)	8 (8%)	0	0	0
피로	32 (30%)	15 (14%)	4 (4%)	0	0
구역	31 (29%)	6 (6%)	1 (1%)	0	0
이상지각증	31 (29%)	6 (6%)	0	0	0
식욕 감소	29 (27%)	15 (14%)	0	0	0
빈혈	22 (21%)	17 (16%)	4 (4%)	0	0
두통	21 (20%)	1 (1%)	0	0	0
체중 감소	19 (18%)	8 (8%)	1 (1%)	0	0
호흡곤란	18 (17%)	8 (8%)	4 (4%)	0	0
무력증	17 (16%)	11 (10%)	2 (2%)	0	0
구토	16 (15%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
관절통	15 (14%)	2 (2%)	0	0	0
효동	14 (13%)	7 (7%)	0	0	0
저혈압	14 (13%)	7 (7%)	0	0	0
기침	14 (13%)	2 (2%)	0	0	0
고혈압	13 (12%)	9 (8%)	6 (6%)	0	0
호중구감소증	12 (11%)	11 (10%)	9 (8%)	3 (3%)	0
저나트륨혈증	12 (11%)	7 (7%)	5 (5%)	0	0
백혈구 카운트 감소	11 (10%)	9 (8%)	5 (5%)	1 (1%)	0
섣사	11 (10%)	3 (3%)	1 (1%)	0	0
현기증	11 (10%)	2 (2%)	0	0	0
림프구 카운트 감소	10 (9%)	8 (8%)	7 (7%)	3 (3%)	0
임의의 원인의 관심 유해 사례†					
신경학적 사례	75 (70%)	29 (27%)	12 (11%)	1 (1%)	0
CRS	56 (52%)	15 (14%)	1 (1%)	0	0
호중구감소증	17 (16%)	16 (15%)	11 (10%)	4 (4%)	0

[0181]

[0182] * 단일 대표 용어 발생률 기준. MedDRA 버전: 25.0을 사용하여 코드화됨. CTCAE 버전 4.0을 사용하여 등급이 매겨진 유해 사례 및 Lee et al. (2014) 기준을 사용하여 등급이 매겨진 CRS 사례.

[0183] †사이토카인 이상, 사이토카인 방출 증후군, 사이토카인 폭풍, 사이토카인 테스트를 포함하는 AMQ 상세 검색에 기반한 CRS. AMQ 상세 검색에 기반한 호중구감소증. "직접 신경독성으로 인한 중추 신경정신과적 사례" AMQ 상세 검색에 기반한 신경학적 사례. MedDRA 버전: 25.0을 사용하여 코드화됨. CRS Lee et al. (2014) 기준을 사용하여 등급이 매겨진 CRS 사례. CTCAE 버전 4.0을 사용하여 등급이 매겨진 호중구감소증 및 신경학적 사례.

[0184] AMQ, Amgen MedDRA Query.

[0185] **효능**

[0186] 확정 ORR은 2명의 완전 반응 및 23명의 부분 반응을 포함하는 23.4%(95% 신뢰 구간[CI]): 15.7, 32.5)였다(표 5).

[0187] [표 5]

[0188] 조사자 평가에 따른 탈라타맙에 대한 종양 반응

반응	중간 효능 분석 세트* (N = 107)
객관적 반응률, % (95% CI)	
확정	23% (15.7~32.5)
확정 및 미확정	25% (17.3~34.6)
질환 통제율, % (95% CI)	51 (41.5~61.2)
최고 전체 반응, n (%)	
확정 완전 반응	2 (2%)
확정 부분 반응	23 (22%)
안정 질환	30 (28%)
진행성 질환	9 (8%)
평가할 수 없었음†	34 (32%)
평가 없음‡	9 (8%)
반응까지 걸린 시간의 중앙값(IQR), 개월	1.81 (1.68~1.91)
객관적 반응 지속기간의 중앙값(95% CI), 개월	12.3 (6.6~14.9)

[0189]

[0190] * 중간 효능 분석 세트는 안전성 분석 세트의 하위세트이다. 중간 효능 분석 세트는 데이터 컷오프일이 첫 번째 투여일로부터 적어도 9주 후인 환자를 포함한다.

[0191] † 이는 기준선후 스캔에서 PD가 있었지만 추가 확정 스캔을 하지 않은(수정된 RECIST 1.1에 따른 미확정 PD) 32명의 환자를 포함한다.

[0192] † 영상 평가를 하지 않은 이유는 동의 철회(n=5), 사망(n=2), 임상적 PD(n=1) 및 새로운 항암 치료법 시작(n=1)을 포함하였다.

[0193] 도 1a는 평가 가능한 기준선후 평가를 갖는 환자(n=94)에 대한 직경 합계의 기준선으로부터의 최고 변화 백분율을 예시한다. 질환 통제율은 51.4%(95% CI: 41.5, 61.2)였다. 0.3 mg 용량으로 시작하여 반응이 나타났으며, 일반적으로 3 mg 이상의 용량에서 더 높은 반응률이 관찰되었다. 39명의 환자(36.4%)에서 기준선후 평가 시 표적 병변에서 적어도 30%의 종양 감축이 관찰되었다. 확정 반응자 중, TTR 중앙값은 1.8개월(범위: 1.2~7.4)이었고, DOR 중앙값은 12.3개월(95% CI: 6.6, 14.9)이었다(도 1b). 최장 반응 지속기간은 14.9개월이었으며, 11명의 환자(반응자의 44%)가 데이터 컷오프에서 지속적인 반응을 보였다. PFS 중앙값은 3.7개월(95% CI: 2.1, 5.4), OS 중앙값은 13.2개월(95% CI: 10.5, NE)로 각각 나타났다(도 2). 총 28명의 환자(26.2%)는 탈라타맙 후 후속 항암 치료법을 계속 받았다.

[0194] **임상 약동학**

[0195] 2022년 4월 15일 기준, 101명의 환자에 대한 용량 증량 및 확장 코호트로부터의 예비 약동학 데이터가 이용 가능하였다. 간단히 말하면, 탈라타맙은 대략 용량 비례적인 혈청 노출 증가를 나타내었다. 격주 목표 요법 개시 후 4주 이내에 혈청 탈라타맙 노출의 대략적인 정상 상태가 달성되었으며, 최소한의 축적이 있었다. 평가된 목표 용량 범위에 걸쳐 정상 상태에서 추정된 평균(±SD) 말기 제거 반감기는 대략 5.7일(±2.2일)이었으며, 이는 비-HLE BiTE™ 분자에 비해 HLE 플랫폼의 의도된 반감기 연장과 일치한다.

[0196] **면역원성**

[0197] 이용 가능한 샘플을 갖는 환자 중에서, 97명 중 10명(10.3%)이 탈라타맙 투여 후 항-탈라타맙 항체를 발달시켰다. 99명의 환자 중 2명(2.0%)은 기준선에서 기존의 항체가 있었다. 이들 환자에서 탈라타맙 노출 또는 안전성 프로파일에 대한 명백한 항-약물 항체(ADA) 영향은 없었다.

[0198] **약력학**

[0199] 제1 용량의 탈라타맙 주입 후 약력학적 반응은 초기 T 세포 재분포, T 세포 활성화 및 일시적인 IFN-감마 상승을 특징으로 하였다. 단계 용량 코호트의 경우, 약력학적 반응은 1 mg 단계 용량의 초기 투여 후 가장 컸으며, 목표 용량 투여로도 초과되지 않았다.

[0200] **임상 CRS 요약**

[0201] CRS는 대부분 등급 1(39%)이었고, 주기 1에 발생하였으며, 모든 환자에서 가역적이었다(표 6 참조). CRS는 임상

적으로 관리 가능하였다.

[0202] [표 6]

임상 CRS* 요약	모든 환자 (n = 106)
CRS, n (%)	56 (53)
등급 1	41 (39)
등급 2	14 (13)
등급 3	1 (1)
주기 1 에서 발생하였음†	55 (98)
주기 2 이상에서 발생하였음†	5 (9)
CRS 에 대해 산소를 투여받았음†	3 (5)
CRS 에서 저혈압에 대한 정맥내 수액 사용†	8 (14)
CRS†에서 저혈압에 대한 혈관압박기 사용	2 (4)
CRS 에 대해 토실리주맙을 투여받았음†	8 (14)
해결†	56 (100)
CRS 발병 시간의 중앙값(범위), h‡	17.5 (3, 683)
CRS 지속기간의 중앙값(범위), d	3 (1, 22)

[0203]

[0204] CRS의 위험을 완화시키기 위해, 주기 1 동안 다음의 예방적 조치 중 하나 이상을 사용할 수 있었다: 경구 덱사메타손을 이용한 추가 코르티코스테로이드 예방, 토실리주맙, 에타너셉트 또는 아세트아미노펜 투여.

[0205] *CRS는 사이토카인 이상, 사이토카인 방출 증후군, 사이토카인 폭풍, 사이토카인 테스트를 포함한다.

[0206] †임의의 등급의 CRS를 갖는 환자의 총수에 기반한 백분율.

[0207] 발병 날짜와 시간 데이터 둘 모두가 있는 환자에서의 발병 시간(n = 47).

[0208] 데이터 컷오프: 2022년 6월 15일

[0209] CRS, 사이토카인 방출 증후군.

[0210] **사이토카인 및 CRS 분석**

[0211] 바이오마커가 평가 가능한 환자에서, IL-6, IL-8, IL-10 및 TNF-α에 대한 기준선 수준 대비 24시간 이내의 피크 수준의 비는 주기 1에서 CRS 환자에서 그렇지 않은 환자에 비해 더 높은 경향이 있었다(도 3a~도 3d). IL-10은 참조 정상 범위 초과의 유의한 상승을 보였으며, CRS 환자에서 더 높았다(도 4). 이펙터 사이토카인 IFN-γ는 전임상 실험에서의 강력한 유도로 인해 조사되었다(예를 들어, 문헌[Giffin MJ, et al. Clin Cancer Res. 2021;27:1526-1537)] 참조). 탈라타맙의 작용 기전으로부터 예상된 바와 같이, IFN-γ 유도는 생리적 범위 초과였으며; 주기 1 CRS가 있는 환자와 주기 1 CRS가 없는 환자 사이에 유도는 유사하였다(도 5a 및 도 5b).

[0212] **고찰**

[0213] 탈라타맙은 100 mg의 확장 용량을 통해 광범위한 용량 범위에 걸쳐 관리 가능한 안전성 프로파일을 입증하였으며, 치료 이력이 많은 SCLC 환자 집단에서 고무적인 반응률과 관련되었다. 확정 반응은 지속 가능하였으며 OS는 유망한 것으로 보였다. 모든 용량(N=107)에 걸쳐, 탈라타맙은 4명의 환자(3.7%)에서만 중단되었으며, AE로 인해

9명의 환자에 대해 용량 감소가 시행되었다. MTD는 도달되지 못하였으며; 용량 확장 코호트에서 최고 용량(100 mg)을 추가로 평가하였다.

[0214] 탈라타맙의 MOA에 기반하여 CRS가 예상되었다. 이 연구에서 가장 빈번하게 관찰된 TEAE는 CRS(환자의 56%)였지만, 이는 일반적으로 저등급이고 일시적이었으며, 통상적으로 제1 주기에 발생하였다. CRS는 전형적으로 가역적이고 스테로이드, IV 수액 및 해열제로 관리되었으며, 탈라타맙을 투여받은 107명의 환자 중 8명(7.5%)은 CRS를 치료하기 위해 토실리주맙을 사용하였다. 호중구감소증은 이 연구에서 관찰된 탈라타맙과 관련된 위험이었고, 전임상 데이터에 기반하여 예상치 못한 것이었으며; 그 기전은 이해되어 있지 않다. 이에 따라 구체적인 모니터링 및 관리를 위해 연구 프로토콜을 업데이트하였다. 호중구감소증의 추가 평가는 다른 골수 억제 치료법과 조합으로 탈라타맙을 사용하는 시험과 관련될 것이다. 신경학적 평가는 면역 이펙터 세포 치료법과의 관련성이 알려져 있기 때문에 연구 환자를 CRS 및/또는 신경학적 AE에 대해 평가하기 위한 빈번한 임상 평가의 일부로서 수행되었다. 대부분의 신경학적 AE는 경도였고 치료 중단 또는 용량 감소가 필요 없는 자기 제한적인 것이었지만, 등급 3 이상의 신경학적 AE를 갖는 환자도 12명(11.2%)이 있었다. 2명의 환자는 신경학적 AE(뇌병증, ICANS)로 인해 탈라타맙을 중단하였다. 신경학적 AE에 대한 면밀한 평가는 이러한 사례를 더 잘 특징규명하고 위험 요인 또는 관리를 구체적으로 개선시킬 수 있는 개입을 확인하기 위해 진행 중이다.

[0215] 제1선 치료 후 SCLC에 대해 승인된 치료법은 거의 없다. 제2선 SCLC에서의 러비넥테딘의 2상 연구에서 ORR은 35%이고 DOR 중앙값은 5.3개월로 나타났다. 재발성 SCLC에서 토포테칸 대 조합 화학치료법의 무작위 연구에서, 토포테칸 ORR은 24%이고 DOR 중앙값은 3.3개월이었다. 앞서 미국 FDA가 니볼루맙과 펨브롤리주맙을 제3선 이후의 SCLC에 대해 조건부로 승인한 것은 각각 12% 및 19%의 반응률과, 반응 환자의 60% 초과에서 12개월 이상 나타난 지속되는 반응에 기반하였다. 이러한 승인은 생존 이익이 입증되지 않아 이후 철회되었다. 탈라타맙에 대한 23%의 ORR 및 12.3개월의 DOR 중앙값은 특히 70% 초과의 환자가 이전에 적어도 2가지의 치료 라인을 받은 것을 고려할 때 다른 치료법에 비해 우수하다. 이 연구의 환자 중 절반(50%)은 이전에 PD-1/PD-L1 치료법을 받았으며, 이는 제1선 SCLC에서의 현재의 실시를 대표한다. 탈라타맙에 대해 나타난 PFS 중앙값(3.7개월)에도 불구하고, OS 중앙값(13.2개월)은 상대적으로 높으며, 러비넥테딘에 대해 이전에 보고된 9.3개월의 OS 중앙값 또는 토포테칸에 대해 약 6개월의 OS 중앙값에 비해 유리하지만, 연구 설계 및 환자 집단의 차이로 인해 비교의 값은 제한된다. 유망한 OS 이익은 탈라타맙에 반응한 환자에서 지금까지 나타난 반응의 긴 지속성을 반영할 수 있지만, 보다 대규모 무작위 연구에서 추가 추적조사가 필요하다. 상대적으로 긴 OS와 짧은 PFS의 대안적인 설명은 탈라타맙 후 치료로부터 유래된 OS 이익일 수 있지만, 이 치료 이력이 많은 코호트에서 환자의 26.2%만이 이러한 치료를 받았기 때문에 이것이 주요 요인일 가능성은 적다. 반응 및/또는 독성을 예측하는 임상적, 인구통계적 및 생물학적 요인(예를 들어, 이전의 치료, DLL3 발현)을 확인하는 것은 지속되고 있는 노력이다. DLL3 발현이 증가하면 임상적 이익의 규모가 더 커지는 경향을 보인다.

[0216] 이 실시예의 결과는 미충족된 의료적 필요가 높은 환자에서 탈라타맙의 유망한 활성을 입증하며, SCLC 및 기타 신경내분비암에서 단독요법으로서 탈라타맙에 대한 몇몇 조사의 진행을 초래하였다.

[0217] 실시예 2 소세포 폐암을 갖는 대상체에서 AMG 757의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 1상 연구에서 AMG 757의 연장된 정맥내 주입의 연구 설계

[0218] 연구 20160232는 SCLC를 갖는 대상체에서 AMG 757을 평가하는 개방 표지, 상승, 다회 용량, 1상 연구이다. 이 연구에는 2가지 적응증이 있다: **A**: 재발성/불응성 소세포 폐암(RR SCLC) 및 **B**: 확장 질환 SCLC(ED SCLC).

[0219] 연구의 1차, 2차, 탐색적 종점 및 주요 포함 및 제외 기준은 실시예 1에 열거되어 있다.

[0220] CRS 발생률을 감소시키기 위해, 본원에 기재된 바와 같이 더 긴 기간의 주입 지속기간 동안 AMG 757을 투여하기 위해 주기 1 투여 일정을 조정한다. 구체적으로, CRS의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키기 위해 주기 1 제1일 용량에 대해 AMG 757을 연장된 정맥내(eIV) 주입(예를 들어, 2 내지 7일의 주입 기간 범위)에 의해 투여한다. eIV 주입 투여는 2일, 3일, 5일 또는 7일 eIV 주입을 통해 투여된 도입 용량 또는 목표 용량, 이어서 제8일에 단계 용량의 볼루스 IV 주입(예를 들어, 60분 IV 주입)(목표 용량과 동일) 및 제15일에 목표 용량, 또는 이어서 제15일에 목표 용량의 볼루스 IV 주입을 포함한다. 주기 1 제1일에 시작하는 eIV 접근법에 대한 용량 수준은 약 1 mg 내지 약 200 mg(예를 들어, 30 mg 또는 100 mg)의 용량을 72시간 지속기간에 걸쳐 주입하고, 이어서 제8일 및 제15일에 또는 제15일에만 볼루스 IV 주입하는 것을 포함한다. 그 이후, AMG 757을 Q2W(예를 들어, 제29일에 시작), 3주마다 2회(예를 들어, 제22일에 시작) 또는 Q3W(예를 들어, 제22일에 시작) 투여한다. eIV 용량 일정(주기 1만)의 요약은 하기 표에 제시된다.

	주기 1 제 1 일	주기 1 제 8 일	주기 1 제 15 일
연장된 IV 주입	도입 또는 목표 용량 2 일, 3 일, 5 일 또는 7 일 연장된 IV 주입	단계 용량 (목표 용량과 동일)	목표 용량
제 8 일 투여가 없는 연장된 IV 주입	도입 또는 목표 용량 2 일, 3 일, 5 일 또는 7 일 연장된 IV 주입	N/A	목표 용량

[0221]

[0222] 실시예 3. SCLC 환자에 대한 연장된 IV 투여 및 결과

[0223] AMG 757 단독요법 용량 탐색 및 확장을 위해 SCLC 환자를 eIV 코호트에 등록하였다. 2023년 1월 3일 기준, 31명의 환자가 eIV 코호트에 등록되었다. 주기 1 제1일에 시작하여, 3일 기간(72시간)에 걸쳐 30 mg 또는 100 mg의 AMG 757을 eIV 주입을 통해 투여하였으며, 이어서 주기 1 제8일 및 제15일에 100 mg 용량, 이어서 그 이후 2주마다 1회 100 mg의 용량으로 AMG 757을 볼루스 주입하였다. 31명의 환자 중 6명은 30 mg eIV 투여를 받았고(코호트 26), 25명은 100 mg eIV 투여를 받았다(코호트 27 및 31). 주기 1 제1일에, AMG 757 주입 시작 1시간 전에 덱사메타손 8 mg을 IV(또는 등가물) 투여하였다. 또한, 식염수(1 L)를 주기 1 제1일에 AMG 757 주입 개시로 시작하여 4~5시간에 걸쳐 투여하였다. 치료 결과는 하기 표 7에 요약되어 있다.

[0224] [표 7]

[0225] eIV 투여에 대한 객관적 반응 및 종양 감축의 요약

	코호트 26 (N = 6)	코호트 27 및 31 (N = 25)
확정 부분 반응(PR):	2 (33.3)	10 (40.0)
안정 질환(SD)	2 (33.3)	2 (8.0)
진행성 질환(PD)	0 (0.0)	2 (8.0)
평가 가능하지 않음	2 (33.3)	7 (28.0)
PD 미확정[b]	2 (33.3)	7 (28.0)
기준선후 스캔 없음	0 (0.0)	4 (16.0)
확정적 스캔 대기 중인 미확정 반응 - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
미확정 CR	0 (0.0)	0 (0.0)
미확정 PR	0 (0.0)	0 (0.0)
미확정 반응 및 다음 스캔에서 확정되지 않음 - n (%)	1 (16.7)	0 (0.0)
미확정 CR	0 (0.0)	0 (0.0)
미확정 PR	1 (16.7)	0 (0.0)
객관적 반응률(ORR)		
확정 - n (%)	2 (33.3)	10 (40.0)
95% CI[c]	(4.3, 77.7)	(21.1, 61.3)
확정 및 확정적 스캔 대기 중인 미확정 - n (%)	2 (33.3)	10 (40.0)
95% CI[c]	(4.3, 77.7)	(21.1, 61.3)
질환 통제율(DCR) - n (%)	4 (66.7)	12 (48.0)
DCR 의 95% CI[c]	(22.3, 95.7)	(27.8, 68.7)
임의의 종양 감축[d]		
있음	4 (66.7)	13 (52.0)
적어도 30% 종양 감축[e]	2 (33.3)	10 (40.0)
없음	2 (33.3)	8 (32.0)
결측된 기준선후 직정 합계	0 (0.0)	4 (16.0)

[0226]

[0227] CI = 신뢰 구간; N = 중간 효능 분석 세트의 대상체 수; KM = 카플란-마이어; N1 = 확정 반응자 수; N2 = 질환 통제(CR+PR+SD) 수.

[0228] 중간 효능 분석 세트는 안전성 분석 세트의 하위세트이다. 중간 효능 분석 세트는 데이터 컷오프일이 첫 번째 투여일로부터 적어도 9주 후인 대상체를 포함한다.

[0229] [a] 질환 반응의 평가는 수정된 RECIST 1.1 가이드라인에 기반하여 결정된다.

[0230] [b] "PD 미확정"은 기준선후 스캔에서 PD가 있었지만 추가 확인 스캔을 하지 않은 대상체를 분류한다.

[0231] [c] 정확한 95% 신뢰 구간은 클로퍼 피어슨 방법을 사용하여 계산된다.

[0232] [d] 기준선후 평가 시 표적 병변에 임의의 종양 감축이 있는 대상체를 포함한다.

[0233] [e] 기준선후 평가 시 표적 병변에 적어도 30% 종양 감축이 있는 대상체를 포함한다.

[0234] [f] 반응 지속기간의 최소 및 최대는 검열된 관찰을 제외한 사례 관찰만을 사용하였다.

[0235] 스냅샷 날짜: 2023년 1월 3일. 데이터 컷오프일: 2023년 1월 3일.

[0236] 임의의 등급의 치료 유발 유해 사례는 eIV 코호트의 모든 환자에서 관찰되었다. 이 유해 사례로 인해 코호트 27 및 31에서 1명의 환자(3.8%)가 AMG 757 용량을 감량하고, 1명의 환자(3.8%)가 약물을 중단하였다. 코호트 26의 임의의 환자에서는 용량 감소 또는 중단으로 이어지지 않았다.

[0237] 실시예 4 소세포 폐암을 갖는 대상체에서 AMG 757의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하는 1상 연구에서 AMG 757의 3주 투여 요법

[0238] 연구 20160232는 SCLC를 갖는 대상체에서 AMG 757을 평가하는 개방 표지, 상승, 다회 용량, 1상 연구이다. 이 연구에는 2가지 적응증이 있다: **A**: 재발성/불응성 소세포 폐암(RR SCLC) 및 **B**: 확장 질환 SCLC(ED SCLC).

[0239] 연구의 1차, 2차, 탐색적 종점 및 주요 포함 및 제외 기준은 실시예 1에 열거되어 있다.

[0240] AMG 757의 2가지 21일 용량 요법을 SCLC를 갖는 대상체에서 조사하였다. 대상체는 주기 2에 시작하여 21일 주기의 3주마다 2회(예를 들어, 21일 주기의 제1일 및 제8일에) 또는 21일 주기의 3주마다 1회(예를 들어, 21일 주기의 제1일에) AMG 757을 투여받는다. 단계 용량, 예를 들어, 제1일에 제1 단계 용량, 제8일에 목표 용량과 동일한 단계 용량 및 제15일에 목표 용량이 주기 1에 시행된다.

[0241] 21일 주기의 제1일 및 제8일(D1/D8): 대상체는 제1일에 AMG 757 1 mg, 이어서 제8일 및 제15일에 100 mg의 목표 용량을 투여받는다. 주기 2 제1에 시작하여 그 이후, 대상체는 제1일 및 제8일에 AMG 757 목표 용량을 투여받는다. AMG 757의 시작 목표 용량은 100 mg이다.

[0242] 3주마다 1회 투여(Q3W): 대상체는 주기 1 제1일에 AMG 757 1 mg, 이어서 제8일에 단계 용량 및 제15일에 목표 용량을 투여받는다. 주기 2 제1일에 시작하여 그 이후, 대상체는 목표 용량을 Q3W 투여받는다. 시작 Q3W 목표 용량은 200 mg이다. Q3W 투여 일정은 환자 및 의료 종사자에게 개선된 편의성 및 유연성을 제공할 수 있다. 이는 또한 자원 활용에도 긍정적인 영향을 미친다(예를 들어, 치료 센터에서 1개월 중 며칠을 더 적게 차지함). 200 mg Q3W 코호트의 대상체는 주기 1 제8일에 AMG 757 100 mg을 투여받는다. AMG 757 Q3W 투여에 대한 용량 감량 목표 용량은 100 mg Q3W 및 60 mg Q3W를 포함한다.

[0243] 2023년 1월 3일 기준, Q3W 투여 코호트(코호트 37)에서 11명의 환자가 치료받았으며, 21일 주기 코호트(코호트 38)의 제1일 및 제8일에 1명의 환자가 치료받았다. Q3W 투여에 대해 간단히 말하면, 주기 1 제1일에 AMG 757 1 mg을 투여하고, 이어서 주기 1 제8일에 100 mg 및 주기 1 제15일에 200 mg을 투여하였다. 주기 2 제1일에 시작하여 그 이후, AMG 757 200 mg이 Q3W 투여되었다. D1/D8 투여의 경우, 주기 1 제1일에 AMG 757 1 mg을 투여하고, 이어서 주기 1 제8일 및 제15일에 100 mg을 투여하였다. 주기 2 제1일에 시작하여 그 이후, 21일 주기의 D1/D8에 AMG 757 100 mg을 투여하였다. D1/D8 투여를 받은 환자의 반응은 안정 질환이었다. Q3W 투여를 받은 환자에 대한 치료 결과는 하기 표 8에 요약되어 있다.

[0244] [표 8]

[0245] AMG 757 Q3W 투여에 대한 객관적 반응 및 종양 감축의 요약

	Q3W 투여 (N = 11)
최고 전체 반응[a] - n (%)	
확정 완전 반응(CR):	0 (0.0)
확정 부분 반응(PR):	3 (27.3)
안정 질환(SD)	3 (27.3)
진행성 질환(PD)	0 (0.0)
평가 가능하지 않음	2 (18.2)
PD 미확정[b]	2 (18.2)
기준선후 스캔 없음	3 (27.3)
확정적 스캔 대기 중인 미확정 반응 - n (%)	0 (0.0)
미확정 CR	0 (0.0)
미확정 PR	0 (0.0)
미확정 반응 및 다음 스캔에서 확정되지 않음 - n (%)	1 (9.1)
미확정 CR	0 (0.0)
미확정 PR	1 (9.1)
객관적 반응률(ORR)	
확정 - n (%)	3 (27.3)
95% CI[c]	(6.0, 61.0)
확정 및 확정적 스캔 대기 중인 미확정 - n (%)	3 (27.3)
95% CI[c]	(6.0, 61.0)
질환 통제율(DCR) - n (%)	6 (54.5)
DCR 의 95% CI[c]	(23.4, 83.3)
임의의 종양 감축[d]	
있음	6 (54.5)
적어도 30% 종양 감축[e]	4 (36.4)
없음	3 (27.3)
결측된 기준선후 직경 합계	2 (18.2)

[0246]

[0247] CI = 신뢰 구간; N = 중간 효능 분석 세트의 대상체 수; KM = 카플란-마이어; N1 = 확정 반응자 수; N2 = 질환 통제(CR+PR+SD) 수.

[0248] 중간 효능 분석 세트는 안전성 분석 세트의 하위세트이다. 중간 효능 분석 세트는 데이터 컷오프일이 첫 번째 투여일로부터 적어도 9주 후인 환자를 포함한다.

[0249] [a] 질환 반응의 평가는 수정된 RECIST 1.1 가이드라인에 기반하여 결정된다.

[0250] [b] "PD 미확정"은 기준선후 스캔에서 PD가 있었지만 추가 확인 스캔을 하지 않은 대상체를 분류한다.

[0251] [c] 정확한 95% 신뢰 구간은 클로퍼 피어슨 방법을 사용하여 계산된다.

[0252] [d] 기준선후 평가 시 표적 병변에 임의의 종양 감축이 있는 대상체를 포함한다.

[0253] [e] 기준선후 평가 시 표적 병변에 적어도 30% 종양 감축이 있는 대상체를 포함한다.

[0254] [f] 반응 지속기간의 최소 및 최대는 검열된 관찰을 제외한 사례 관찰만을 사용하였다.

[0255] 스냅샷 날짜: 2023년 1월 3일. 데이터 컷오프일: 2023년 1월 3일.

[0256] 코호트 37의 10명의 환자(83.3%)에서 임의의 등급의 치료 유발 유해 사례가 관찰되었으며, 1명의 환자에서 AMG 757의 용량이 감소되었고, 1명의 환자에서 유해 사례로 인해 약물이 중단되었다. 코호트 38의 3명의 환자(100%)에서 임의의 등급의 치료 유발 유해 사례가 관찰되었으며, 용량 감소 또는 중단은 이루어지지 않았다.

[0257] 실시예 5 확장기 소세포 폐암을 갖는 대상체에서 카르보플라틴, 에토포시드 및 PD-L1 억제제와 조합으로 제1선 탈라타맙(AMG 757)의 안전성 및 효능을 평가하는 1B상 연구

[0258] 이 연구(연구 20200469)는 ES-SCLC를 갖는 대상체에서 표준 치료 화학 면역치료법과 조합으로 제1선 탈라타맙의 안전성, 내약성, PK, 약력학(PD) 및 예비 효능을 평가하는 1b상 다기관 개방 표지 연구이다. 탈라타맙을 유도 화학치료법 + 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)과 조합으로, 이어서 탈라타맙 + 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)의 유지 주기, 또한 표준 치료 화학 면역치료법 후 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)과 조합으로 제공된 탈라타맙을 이용한 유지 전용 치료법으로서 평가한다. 이 연구에 대한 적응증은 SCLC이다.

[0259] 연구의 목표 및 종점은 하기 표 9에 열거되어 있다.

[0260] [표 9]

목표	종점
1차	
• 안전성, 내약성을 평가하고 화학치료법의 존재 또는 부재 하에서 프로그램화된 사멸 리간드 1(PD-L1) 억제와 조합으로 탈라타맙의 2상 권장 용량(RP2D) 및/또는 최대 내약 용량(MTD)을 결정하는 것	• 용량 제한 독성(DLT), 치료 유발 및 치료 관련 유해 사례, 활력 징후, 심전도(ECG), 및 임상 실험실 테스트의 변화
2차	
• PD-L1 억제 및 화학치료법과 조합으로 탈라타맙의 6 개월 무진행 생존(PFS), 객관적 반응률(ORR), 반응 지속기간(DOR), 질환 통제 및 전체 생존(OS)을 평가하는 것	• PFS, 임상시험용 제품(IP)의 제 1 용량으로부터 임의의 원인으로 인한 방사선학적 질환 진행 또는 사망(어느 쪽이든 후속 항암 치료법의 부재 하에서 가장 먼저 발생한 것)이 처음 문서화될 때까지의 시간으로 정의됨. PFS는 후속 항암 치료법 전 마지막 평가 가능한 기준선후 종양 평가에서 검열되며; 그렇지 않은 경우 IP의 제 1 용량에서 검열될 것이다. 진행은 수정된 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1(RECIST v1.1)에 기반할 것이다. • 객관적 반응, 수정된 RECIST v1.1에 기반하여 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)의 최고 전체 반응(BOR)으로 정의됨. • DOR, 객관적 반응이 처음 문서화될 때로부터 임의의 원인으로 인한 질환 진행 또는 사망(어느 쪽이든 먼저 발생한 것)이 처음 문서화될 때까지의 시간으로 정의됨. 객관적 반응을 달성한 대상체만이 DOR에 대해 평가될 것이다. 진행 검열 규칙은 프로토콜별로 수행된다. • 질환 통제, 수정된 RECIST v1.1에 따라 객관적 반응 또는 안정 질환으로 정의됨. • OS
• 유도 및 유지 동안 탈라타맙의 약동학(PK)을 특징규명하는 것	• 탈라타맙의 혈청 농도
탐색적	
• 혈액 및/또는 종양 샘플의 생화학 및/또는 유전자 분석에 의해 탐색적 바이오마커를 조사하는 것	• 적절한 경우, 단백질, RNA 및 DNA 수준에서 바이오마커 발현의 정량화

[0261]

• 화학치료법의 존재 또는 부재 하에서 PD-L1 억제와 조합으로 탈라타맙의 면역원성을 특징규명하는 것	• 항-탈라타맙 항체 형성 발생률

[0262]

[0263] 주요 포함 및 제외 기준은 하기에 요약되어 있다.

[0264] **주요 포함 기준**

[0265] · 연령 ≥18세

[0266] · 조직학적으로 또는 세포학적으로 확정된 ES SCLC를 갖고 하기 기재된 제1선 치료법 외에 이전에 ES-SCLC에 대한 전신 치료를 받지 않은 대상체. 이전에 제한기 SCLC에 대한 치료를 받은 대상체는 허용된다.

[0267] · 파트 1 내지 4 및 7: 대상체는 백금 화학치료법, 에토포시드 및 PD-L1 억제제의 1주기를 받았어야 한다. PD-L1 억제제를에 대한 접근이 없는 대상체는 적격이다.

[0268] · 파트 5, 6, 8 및 9: 대상체는 4 내지 6주기의 제1선 백금 화학치료법, 에토포시드 및 PD-L1 억

제제를 투여받고 질환 진행을 경험하지 않았어야 한다. 제1선 PD-L1 억제제에 대한 접근이 없는 경우, 백금 화학치료법 + 에토포시드의 4 내지 6주기를 투여받은 대상체는 적격이다.

[0269] · 수정된 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 1.1에 의해 측정 가능한 질환(파트 5, 6, 8 및 9는 제외).

[0270] · 동부 협동 종양학 그룹 0 내지 1

[0271] · 치료된 무증상적 뇌 전이가 있는 대상체는 프로토콜별 기준을 충족시키는 경우 적격이다.

[0272] · 현지 실험실별 적절한 장기 기능은 다음과 같이 정의된다:

[0273] · 절대 호중구 카운트(ANC) ≥ 1.5 x 10^9/L

[0274] · 혈소판 카운트 ≥ 100 x 10^9/L

[0275] · 헤모글로빈 ≥ 9 x g/dL

[0276] · 신장 질환의 식이 수정 계산에 기반한 추정 사구체 여과율 ≥60 ml/분/1.73 m^2

[0277] · 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제 ≤ 3 x 정상 상한치(ULN) (또는 간 관련이 있는 대상체의 경우 ≤ 5 x ULN)

[0278] · 총 빌리루빈 ≤ 1.5 x ULN(또는 간 전이가 있는 대상체의 경우 ≤ 2 x ULN)

[0279] · 프로트롬빈 시간(PT)/국제 정규화 비 및 부분 트롬보플라스틴 시간 또는 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 ≤ 1.5 x 기관 ULN

[0280] · 폐 기능:

[0281] · 연구 제1일에 임상적으로 유의한 흉막 삼출이 없음. 적격성을 충족시키기 위한 흉막 삼출 치료는 허용된다.

[0282] · 실내 공기에서 기준선 산소 포화도 > 90%.

[0283] · 심장 기능:

[0284] · 심장 박출률 ≥ 50%

[0285] **주요 제외 기준**

[0286] 다음의 기준 중 임의의 것이 적용되는 경우, 대상체는 연구로부터 제외된다:

[0287] · 치료되지 않거나 증상이 있는 뇌 전이 및/또는 연수막 질환

[0288] · 간질성 폐 질환 또는 활성 비감염성 폐렴의 병력 또는 증거

[0289] · 면역결핍 진단을 받았거나 연구 치료의 제1 용량 전 7일 이내에 전신 스테로이드 치료법 또는 임의의 다른 형태의 면역억제 치료법을 받고 있는 경우

[0290] · 임의의 면역 관련 결장염의 병력

[0291] · 연구 치료의 제1 용량 전 7일 이내에 급성 및/또는 통제되지 않는 활성 전신 감염을 나타내는 증상 및/또는 임상 징후 및/또는 방사선학적 징후가 있는 대상체. 뇌하수체염 또는 뇌하수체 기능장애의 병력

[0292] · 등록 6개월 이내에 동맥 혈전증(예를 들어, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작)의 병력

[0293] · 연구 제1일 6개월 이내에 심근 경색 및/또는 증상적 울혈성 심부전(뉴욕 심장 협회 > 등급 II) 또는 불안정 협심증. 연구 제1일 3개월 이내에 불안정 심장 부정맥. 임상적으로 유의한 심낭 삼출

[0294] · 과거 2년 이내에 전신 치료(대체 치료법 제외)가 필요한 활성 자가면역 질환 또는 연구 기간 동안 면역억제 치료법이 필요한 임의의 기타 질환. 제I형 당뇨병, 백반증, 건선, 면역억제 치료가 필요하지 않은 갑상선 기능저하증 또는 항진증이 있는 대상체는 허용된다.

[0295] · 연구 약물 투여 전 4주 이내에 생백신 치료법

[0296] · 고형 장기 이식의 병력

[0297] · 조사자 또는 Amgen 의사의 의견으로, 상담한 경우, 대상체 안전성에 대한 위험을 제기하거나 연구 평가, 절차 또는 완결을 방해할 임의의 기타 임상적으로 유의한 장애, 병태 또는 질환의 병력 또는 증거

[0298] 실시예 6 연구 2020469의 연구 설계 및 결과

[0299] **전체 설계**: 이는 ES-SCLC를 갖는 대상체에서 표준 치료 화학 면역치료법과 조합으로 제1선 탈라타맙의 안전성, 내약성, PK, 약력학(PD) 및 예비 효능을 평가하는 1b상 다기관 개방 표지 연구이다. 탈라타맙을 유도 화학치료법 + 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)과 조합으로, 이어서 탈라타맙 + 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)의 유지 주기, 또한 표준 치료 화학 면역치료법 후 항-PD-L1(예를 들어, 아테졸리주맙)과 조합으로 제공된 탈라타맙을 이용한 유지 전용 치료법으로서 평가한다.

[0300] 탈라타맙을 60분에 걸쳐 단기간 정맥내(IV) 주입으로서 투여한 후 플러시한다. 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 위험을 완화시키기 위해, 탈라타맙 투여 제1 주기 동안 각각의 파트에서 단계 투여 접근법을 시행한다. 탈라타맙의 3가지 상이한 투여 일정을 평가한다: 21일 주기의 제1일 및 제8일(D1/D8)에 2주마다 1회(Q2W) 및 3주마다 1회(Q3W). 모든 투여 일정에서, 탈라타맙 투여는 주기 1 제1일에 1 mg으로 시작하고, 이어서 하나 이상의 단계 용량을 투여하여 목표 용량에 도달한다. 탈라타맙의 모든 제1 주기 용량 전 1시간 이내에 덱사메타손 8 mg IV (또는 등가의 용량의 다른 코르티코스테로이드)로의 사전투약. 모든 탈라타맙 주기 1 용량 후 예방적 IV 수분공급(예를 들어, 대략 4 내지 5시간에 걸쳐 500 내지 1000 mL 식염수 투여)이 또한 투여될 것이다.

[0301] 이 연구는 9개의 파트로 이루어지며 용량 증량(파트 1, 2, 3, 및 5) 및 용량 확장(파트 4, 6, 7, 8 및 9)을 포함한다:

[0302] **파트 1**(유도 탈라타맙 D1/D8 및 유지 탈라타맙 Q2W): 주기 1에 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 단계 투여를 이용하여 탈라타맙을 개시하고, 이어서 주기 2 및 3의 D1/D8에 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 탈라타맙을 투여한다. 주기 4부터 그 이후 대상체는 탈라타맙 Q2W + 4주마다(Q4W) 아테졸리주맙의 유지 주기를 투여받는다.

[0303] 파트 1에 대한 치료 요법은 하기에 열거된다:

[0304] 유도: 주기 1(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 농도-시간 곡선하 면적(AUC) 5에 매칭시키도록 카르보플라틴 IV, 그 후 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙은 화학치료법의 완결 후에 제공된다. 탈라타맙 D1/D8은 주기 1 제1일에 탈라타맙 1 mg IV를 이용한 1단계 투여로 개시된다. 에토포시드 100 mg/m^2 IV는 제2일 및 제3일에 투여된다. 탈라타맙 D1/D8 목표 용량은 주기 1 제8일 및 제15일에 제공된다.

[0305] 주기 2 및 3(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 AUC 5에 매칭시키도록 카르보플라틴 IV 및 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙 목표 용량은 제1일에 화학치료법의 완결 후에 투여된다. 에토포시드 100 mg/m^2 IV는 또한 제2일 및 제3일에 투여된다. 탈라타맙 목표 용량은 또한 제8일에 투여된다.

[0306] 유지: 주기 4+(28일 주기): 제1일 및 제15일에 탈라타맙 Q2W 목표 용량 IV. 제1일에 아테졸리주맙 1680 mg IV Q4W.

[0307] 파트 1은 고정 용량의 아테졸리주맙, 및 치료 표준에 따라 투여되는 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 다음의 용량 수준의 탈라타맙(표 10-1) 중 하나 이상을 포함한다.

[0308] [표 10-1]

[0309] 파트 1 탈라타맙 투여

[0310]

용량 코호트 수준	주기 1[a] 제 1 일 mg (IV)	주기 1[a] 제 8 일 mg (IV)	주기 1[a] 제 15 일 mg (IV)	주기 2 및 3[a] 제 1 일 및 제 8 일 mg (IV)	주기 4+[b] 제 1 일 및 제 15 일 mg (IV)
-1.1[c]	N/A	1	10	10	10
1.1	1	10	10	10	10
1.2	1	30	30	30	30
1.3	1	100	100	100	100

[0311] IV. 정맥내; N/A: 해당 없음

[0312] a 21일 주기

[0313] b 28일 주기

[0314] c 용량 코호트 수준 -1.1 탈라타맙은 주기 1 제8일에 1 mg의 제1 단계 용량으로 개시되고, 이어서 주기 1 제15일에 10 mg 목표 용량이 투여된다.

[0315] **파트 2**(유도 탈라타맙 Q3W 및 유지 탈라타맙 Q3W): 탈라타맙은 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 주기 1에서 단계 투여로 개시되고, 이어서 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 주기 2 및 3에 탈라타맙 Q3W가 투여된다. 주기 4부터 그 이후, 대상체는 탈라타맙 Q3W + 아테졸리주맙 Q3W의 유지 주기를 투여받는다.

[0316] 파트 2에 대한 치료 요법은 하기에 열거된다:

[0317] 유도: 주기 1(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 AUC 5에 매칭시키도록 카르보플라틴 IV, 그 후 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙은 화학치료법의 완결 후에 제공된다. 탈라타맙 Q3W는 주기 1 제1일에 탈라타맙 제1 단계 용량(1 mg)으로 개시된다. 에토포시드 100 mg/m^2 IV는 주기 1 제2일 및 제3일에 투여된다. 탈라타맙 Q3W 목표 용량은 주기 1 제8일 및 주기 1 제15일에 투여된다(표 10-2 참조). 대안적으로, 탈라타맙 Q3W 목표 용량은 주기 1 제8일에 투여되고, 주기 1 제15일에는 치료가 없다(표 10-2 참조).

[0318] 주기 2 및 3(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 AUC 5에 매칭시키도록 카르보플라틴, 그 후 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙 Q3W 목표 용량은 제1일에 화학치료법의 완결 후에 투여된다. 에토포시드 100 mg/m^2 IV는 또한 제2일 및 제3일에 투여된다.

[0319] 유지: 주기 4+(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 21일 주기의 제1일에 탈라타맙 Q3W 목표 용량.

[0320] [표 10-2]

[0321] 파트 2 탈라타맙 투여

용량 코호트 수준	주기 1 제 1 일 (mg) IV	주기 1 제 8 일 (mg) IV	주기 1 제 15 일 (mg) IV	주기 2+ 제 1 일 (mg) IV
-2.1[a]	N/A	1	20	20
2.1	1	20	20 또는 치료 없음	20
2.2	1	60	60 mg 또는 치료 없음	60
2.3[b]	1	100	200 mg 또는 치료 없음	200[c]

[0322]

[0323] IV. 정맥내; N/A: 해당 없음; Q3W: 3주마다

[0324] a 용량 수준 -2.1 탈라타맙은 주기 1 제8일에 1 mg의 제1 단계 용량으로 개시되고, 주기 1 제15일에 20 mg의 목표 용량 및 주기 2 제1일에 20 mg의 Q3W 목표 용량이 제공된다.

[0325] b 용량 수준 2.3 탈라타맙은 제1일에 1 mg의 제1 단계 용량으로 개시되고, 제8일에 100 mg의 제2 단계 용량 및 제15일에 200 mg의 목표 용량이 제공된다.

[0326] c 200 mg Q3W가 안전하지 않다고 판단되는 경우 대체 용량 수준으로서 탈라타맙 100 mg Q3W가 검토될 수 있다. 탈라타맙은 제1일에 1 mg, 제8일에 100 mg, 제15일에 100 mg 및 주기 2 제1일에 100 mg으로 제공된다.

[0327] 파트 1 및 2에서, 관찰된 안전성 데이터에 따라, 다음이 발생할 수 있다: 1) 다음 최저 용량 코호트 수준으로 용량 감량, 2) 현재 용량 코호트 수준으로 추가 등록, 또는 3) 다음 최고 용량 코호트 수준으로 용량 증량 또는 용량 확장 등록 개시. 적절한 경우, 다음 더 높은 용량 코호트 수준으로의 재증량이 허용된다. 재증량이 발생하는 경우, 탈라타맙의 용량 조정 또는 탈라타맙 투여일 조정을 포함하는 용량 수준 검토 회의(DLRM)의 권고에 따

라 대체(중간) 용량 코호트 수준이 검토된다. 파트 1 용량 수준 1.3 및 파트 2 용량 수준 2.3은 100 mg D1/D8 및 200 mg Q3W의 탈라타맙 단독요법 용량이 안전한 것으로 간주되는 경우 검토된다.

[0328] **파트 3**(유도 탈라타맙 D1/D8 및 유지 탈라타맙 Q3W): 탈라타맙은 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 주기 1에서 단계 투여로 개시되고, 이어서 아테졸리주맙, 카르보플라틴 및 에토포시드와 조합으로 주기 2 및 3에 탈라타맙 D1/D8이 투여된다. 주기 4부터 그 이후, 대상체는 탈라타맙 Q3W + 아테졸리주맙 Q3W의 유지 주기를 투여받는다.

[0329] 파트 3에 대한 치료 요법은 하기에 열거된다:

[0330] 유도: 주기 1(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 AUC 5에 매칭시키도록 카르보플라틴 IV, 그 후 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙은 화학치료법의 완결 후에 제공된다. 탈라타맙 D1/D8 최고 안전 및 내약 용량은 주기 1 제1일에 1 mg의 단계 투여로 개시된다. 에토포시드 100 mg/m^2는 제2일 및 제3일에 투여된다. 탈라타맙은 주기 1 제8일 및 제15일에 투여된다.

[0331] 주기 2 및 3(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 AUC 5에 매칭시키도록 카르보플라틴 IV, 그 후 에토포시드 100 mg/m^2 IV. 탈라타맙 D1/D8 목표 용량은 제1일에 화학치료법의 완결 후에 투여된다. 에토포시드 100 mg/m^2 IV는 또한 제2일 및 제3일에 투여된다. 탈라타맙 목표 용량은 또한 제8일에 투여된다.

[0332] 유지: 주기 4+(21일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1200 mg IV, 이어서 각각의 21일 주기의 제1일에 탈라타맙 Q3W 목표 용량.

[0333] [표 10-3]

[0334] 파트 3 탈라타맙 투여

[0335]

용량 코호트 수준	주기 1 내지 3 (mg) IV	주기 4+ 제 1 일 (mg) IV
3.1	파트 1 로부터의 선택된 탈라타맙 D1/D8 용량 수준	20
3.2		60
3.3		200

[0336] **파트 4**(파트 1, 파트 2 또는 파트 3의 확장)

[0337] **파트 5**(유지 탈라타맙 Q2W + 아테졸리주맙): 탈라타맙은 아테졸리주맙과 조합으로 주기 1에서 단계 투여로 개시된다. 주기 2부터 그 이후, 대상체는 탈라타맙 Q2W + 아테졸리주맙 Q4W를 투여받는다.

[0338] 파트 5는 탈라타맙 용량 수준 5.1로 시작한다(표 10-4). 파트 1 또는 파트 2에서 더 낮은 용량 수준 조합이 안전하다고 선언된 경우 용량 수준 5.2 또는 5.3에서 등록을 시작할 수 있다.

[0339] 파트 5의 치료 요법은 하기에 열거된다:

[0340] 주기 1(28일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1680 mg IV, 이어서 탈라타맙. 탈라타맙은 주기 1 제1일에 탈라타맙 1 mg IV의 단계 투여로 주기 1에서 개시되고, 이어서 제8일 및 제15일에 탈라타맙 Q2W 목표 용량 IV가 투여된다.

[0341] 주기 2+(28일 주기): 제1일에 아테졸리주맙 1680 mg IV Q4W, 이어서 주기 2부터 그 이후 제1일 및 제15일에 탈라타맙 목표 용량.

[0342] [표 10-4]

[0343] 탈라타맙 투여

용량 코호트 수준	주기 1 제 1 일 (mg) IV	주기 1 제 8 일 (mg) IV	주기 1 제 15 일 (mg) IV	주기 2+ 제 1 일 및 제 15 일 (mg) IV
5.1	1	10	10	10
5.2	1	30	30	30
5.3	1	100	100	100

[0344]

[0345] **파트 6**(파트 5의 확장)

[0346] **파트 7:** PD-L1 억제제로서 더발루맙을 사용하여 파트 1, 2 또는 3으로부터의 확장을 위해 선택된 조합 용량의 확장이 있을 것이다. 더발루맙은 4주마다 1회 1500 mg IV 또는 3주마다 1500 mg의 용량으로 투여될 것이다.

[0347] **파트 8:** PD-L1 억제제로서 더발루맙을 사용하여 파트 5로부터의 확장을 위해 선택된 조합 용량 코호트의 확장이 있을 것이다. 더발루맙은 4주마다 1회 1500 mg IV의 용량으로 제공될 것이다.

[0348] **파트 9:** 각각 3주마다 제공되는 유지 탈라타맙 + 더발루맙의 확장 코호트가 있을 것이다. 탈라타맙 Q3W 용량은 표 10-2의 용량 수준 중 하나로부터 선택될 것이다. 더발루맙은 3주마다 1500 mg의 용량으로 제공될 것이다.

[0349] 용량 증량/감량 권장은 목표 독성 확률 30%, 등가 독성 간격(25%, 35%) 및 과다복용 확률 95%인 수정된 독성 확률 간격-2(mTPI-2) 모델(Guo et al, 2017)에 따라 가이드된다. 베타(1, 1)은 사전 분포로 사용된다.

[0350] **결과**

[0351] 2023년 1월 3일 기준, 총 15명의 환자가 등록되었다(파트 2 코호트 2.1에 5명의 환자, 코호트 -2.1에 2명의 대상체 및 코호트 5.1에 8명의 환자). 연구의 파트 2 및 5 용량 탐색에서 14명의 환자(파트 2 코호트 2.1에서 5명의 환자, 파트 2 코호트 -2.1에서 1명의 환자 및 파트 5 코호트 5.1에서 8명의 환자)가 탈라타맙을 투여받았다. 둘 모두의 파트에서 단계 투여가 이용되었다. 구체적으로, 파트 2 코호트 2.1의 경우, 주기 1 제1일에 1 mg(도입 용량)을 환자에게 투여하고, 이어서 주기 1 제8일 및 제15일에 20 mg(목표 용량)을 투여하고, 이어서 그 이후 20 mg Q3W를 투여하였다. 파트 2 코호트 -2.1의 경우, 주기 1 제8일에 1 mg(도입 용량)을 환자에게 투여하고, 이어서 주기 1 제15일에 20 mg(목표 용량)을 투여하고, 이어서 그 이후 20 mg Q3W를 투여하였다. 코호트 -2.1의 1명의 대상체는 주기 1 제1일에 화학치료법 및 아테졸리주맙을 투여받았지만, 관련되지 않는 감염으로 인해 탈라타맙을 투여받지 않고 연구를 종료하였다. 파트 5의 경우, 주기 1 제1일에 1 mg(도입 용량)을 환자에게 투여하고, 이어서 주기 제8일 및 제15일에 10 mg(목표 용량)을 투여하고, 이어서 그 이후 10 mg Q2W를 투여하였다. 아테졸리주맙 및 화학치료법은 상기 기재된 바와 같이 투여되었다.

[0352] 파트 2의 경우, 코호트 2.1에서 탈라타맙을 투여받은 5명의 대상체 중 5명의 대상체가 반응에 대해 영상 평가를 받았다. 2명의 환자는 확정 부분 반응(PR)을 가졌고, 1명의 대상체는 미확정 PR을 가졌으며, 2명의 환자는 안정 질환(SD)을 가졌다. 코호트 -2.1에서 탈라타맙을 투여받은 1명의 대상체는 미확정 PR을 가졌다. 파트 2에 대한 총 반응은 확정 PR 2/6(33%), 미확정 PR 2/6(33%) 및 SD 2(33%)였다.

[0353] 파트 5의 경우, 탈라타맙을 투여받은 8명의 대상체 중 5명의 대상체가 반응에 대해 영상 평가를 받았다. 이들 5명의 대상체 중 3명의 대상체는 SD를 가졌고(60%), 2명의 대상체는 질환 진행을 가졌다(40%). 3명의 대상체는 아직 영상 평가를 받지 않았다.

[0354] 초기 표준 치료 치료에 대한 높은 반응률이 알려져 있기 때문에, 탈라타맙과 화학치료법 및 PD-L1 억제제의 조합에 대한 1차 반응 평가는 6개월 무진행 생존 및 전체 생존일 것이며, 이러한 측정치를 평가하기에는 너무 이르다. 전반적으로, 지금까지의 반응은 탈라타맙 조합 요법에 대해 고무적이다.

[0355] 등록된 15명의 환자 중 14명의 환자(93.3%)에서 치료 유발 유해 사례가 관찰되었다. 13명(86.7%)의 환자에서 등급 2 이상의 치료 유발 유해 사례가 관찰되었다. 파트 2 코호트 2.1에서, 2명의 대상체는 치료 관련 유해 사례로 인해 치료를 중단하였다. 1명의 대상체는 등급 3의 ICANS 발작 사례를 경험하였고, 1명의 대상체는 화학치료법과 관련된 등급 4의 혈소판감소증을 경험하였다. 사이토카인 방출 증후군은 15명의 대상체 중 7명(46.7%)에서 발생하였다. 6명의 대상체는 등급 1 CRS를 경험하였고, 1명의 대상체는 등급 2 CRS를 경험하였다.

[0356] 하기 표 11은 본 출원에 참조된 서열을 열거한다.

[0357] 본 명세서는 본 명세서 내에 인용된 참고문헌의 교시에 비추어 가장 완전하게 이해된다. 본 명세서 내의 실시형태는 본 발명의 실시형태의 예시를 제공하며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 당업자는 다수의 다른 실시형태가 본 발명에 의해 포함된다는 점을 용이하게 인식한다. 본 발명에 인용된 모든 간행물, 특허 및 서열은 전체가 참조로 포함된다. 참조로 포함된 자료가 본 명세서와 모순되거나 일치하지 않는 정도까지, 본 명세서는 임의의 이러한 자료를 대체할 것이다. 본원의 임의의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명에 대한 선행 기술이라는 용인은 아니다.

[0358] 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 구체적인 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나, 통상적 실험만으로도 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 실시형태에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

[0359]

서열 번호	명칭	형식/ 공급원	서열
1	DLL 3-4	VH CDR1	SYYWS
2	DLL 3-4	VH CDR2	YVYYSGTTNYNPSLKS
3	DLL 3-4	VH CDR3	IAVTGFYFDY
4	DLL 3-4	VL CDR1	RASQRVNNNYLA
5	DLL 3-4	VL CDR2	GASSRAT
6	DLL 3-4	VL CDR3	QQYDRSPLT
7	DLL 3-4	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSS
8	DLL 3-4	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGG GTKLEIK
9	DLL 3-4	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIK
10	DLL 3-4 xI2C	이중 특이적	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVL
11	DLL 3-4-001 (G44C)	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSS
12	DLL 3-4-001 (G234C)	VL	EIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGC GTKLEIK
13	DLL 3-4-001	scFv	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG

	(G44C-G243C)		ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIK
14	DLL3-4-001 (CC) xI2C	이중특이적	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAVTGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
15	I2C의 CDR-L1	인공	GSSTGAVTSGNYPN
16	I2C의 CDR-L2	인공	GTKFLAP
17	I2C의 CDR-L3	인공	VLWYSNRWV
18	I2C의 CDR-H1	인공	KYAMN
19	I2C의 CDR-H2	인공	RIRSKYNNYATYYADSVKD
20	I2C의 CDR-H3	인공	HGNFGNSYISYWAY
21	I2C의 VH	인공	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSS
22	I2C의 VL	인공	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
23	I2C의 VH-VL	인공	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFGGGTKLTVL
24	DLL3-4	이중특이적	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGYVYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV

[0360]

	xI2C-scFc	HLE 분자	TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
25	DLL3-4 xI2C-scFc_del GK	이중 특이적 HLE 분자	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKGLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGGGTKLEIKSGGGGSE VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWV ARIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTV VTQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGG TKFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGS GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPC EEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
26	DLL3-4-001 (CC) xI2C-scFc	이중 특이적 HLE 분자	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS

[0361]

			REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGG SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG27GSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW28YVDGVEVHNAK TKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK
27	DLL 3-4-001 (CC) x12C -scFc _del GK	이중특이적 HLE 분자	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK
28	인간 DLL 3	인간	MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCS ARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDL PLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRR LAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRC GPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCT VPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTC PRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSN CEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAG RACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRC YAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYLL PPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALP DALNNLRTQEGSGDGPSSSVDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPL FPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK
29	Hu DLL 3 EGF-3	인공	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCE
30	Hu DLL 3 EGF-4	인공	RVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCE

[0362]

31	Hu DLL 3 EGF-3+4	인간	SGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQ PCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCE
32	DLL 3-4-001 (CC) xl2C -scFc _del GK	이중 특이적 HLE 분자	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKCLEWIGY VYYSGTTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCASIAV TGFYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPG ERVTLSCRASQRVNNNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSG SGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYDRSPLTFGCGTKLEIKSGGGGSEV QLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAMNWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYY CVRHGNFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQTVV TQEPSLTVSPGGTVTLTCGSSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGT KFLAPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCVLWYSNRWVFG GGTKLTVLGGGGDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGSG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCE EQYGSTYRCVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG
33		인공	FPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQRYL
34	이중 특이적 분자	인공	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15 Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr 20 25 30 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val 35 40 45 Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp 50 55 60 Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr 65 70 75 80 Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr 85 90 95 Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp 100 105 110 Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly 115 120 125 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val 130 135 140 Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu 145 150 155 160 Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn 165 170 175 Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly 180 185 190 Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu

[0363]

			195 200 205 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp 210 215 220 Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe 225 230 235 240 Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly 245 250 255 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro 260 265 270 Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser 275 280 285 Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu 290 295 300 Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp 305 310 315 320 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr 325 330 335 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr 340 345 350 Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu 355 360 365 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val 370 375 380 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu 385 390 395 400 Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu Ser Leu 405 410 415 Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Leu Val Ala Gly 420 425 430 Ile Ser Asp Asp Gly Ser Ile Val Tyr Met Asp Ser Val Lys Gly Arg 435 440 445 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu Gln Met 450 455 460 Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr Ala Tyr 465 470 475 480 Ser Trp Ile Thr Arg Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr 485 490 495 Val Ser Ser His His His His His His 500 505
35	이중특이적 분자	인공	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly 1 5 10 15 Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Ser Ser Ser Val Ser Leu Leu 20 25 30 Ser Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Lys Arg Glu Leu Val 35 40 45 Ala Gly Ile Ser Asp Asp Gly Ser Ile Val Tyr Met Asp Ser Val Lys 50 55 60 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu 65 70 75 80 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Tyr 85 90 95 Ala Tyr Ser Trp Ile Thr Arg Ser Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu 100 105 110

[0364]

			Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val 115 120 125 Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu 130 135 140 Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met 145 150 155 160 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser 165 170 175 Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly 180 185 190 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln 195 200 205 Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile 210 215 220 Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser 225 230 235 240 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu 245 250 255 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys 260 265 270 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg 275 280 285 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys 290 295 300 Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe 305 310 315 320 Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn 325 330 335 Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala 340 345 350 Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly 355 360 365 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 370 375 380 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu 385 390 395 400 Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr 405 410 415 Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro 420 425 430 Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro 435 440 445 Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala 450 455 460 Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys 465 470 475 480 Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 485 490 495 Thr Val Leu His His His His His His 500 505

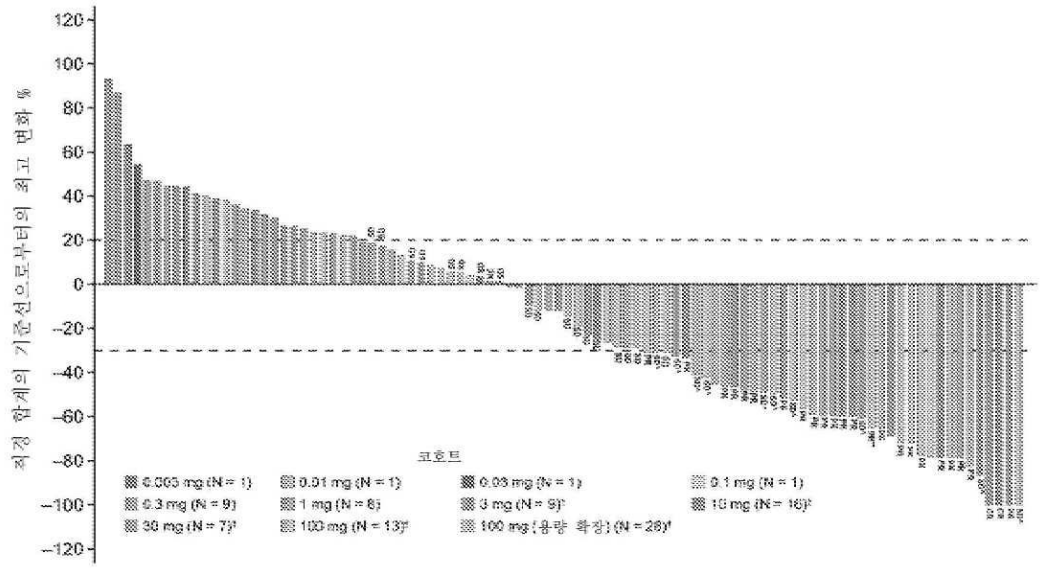
[0365]

36		인공	DIQMTQSPSAMSASVGDRVTITCRASQGISNYLVWFQQKPGKAPKRLIYAVSSL YSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHDSYPYTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGG GGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKASGYTFTSYYVHWVRQAPGQGLEWMVIINPGGGTTSYAQKFLGRVTMTR DTSTNTVYMELKSLRSEDTAVYYCARGEAVTGNYFYYGMDVWGQGTTVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPG
37		인공	EAVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWVQEKPGQLPRGLIGGTN KRAPWVPARFSGSLLGGKAALTLSGAQPEDEAEYFCALWYSNLWVFGGGTKLTV LGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTGV ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECSG GGGSEGKSSGSGSESKSTEGKSSGSGSESKSTGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LKLSCAASGFTFNTYAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADSVKDRFT ISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHGNFGNSYVSWFAYWGQGTLVTVSA ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPG

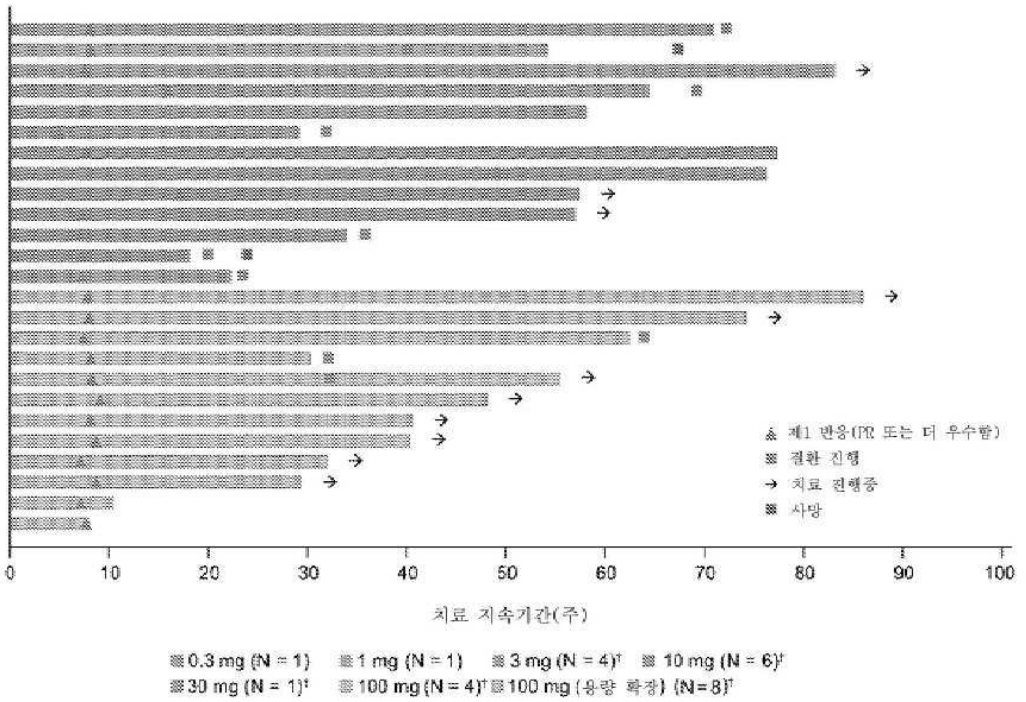
[0366]

도면

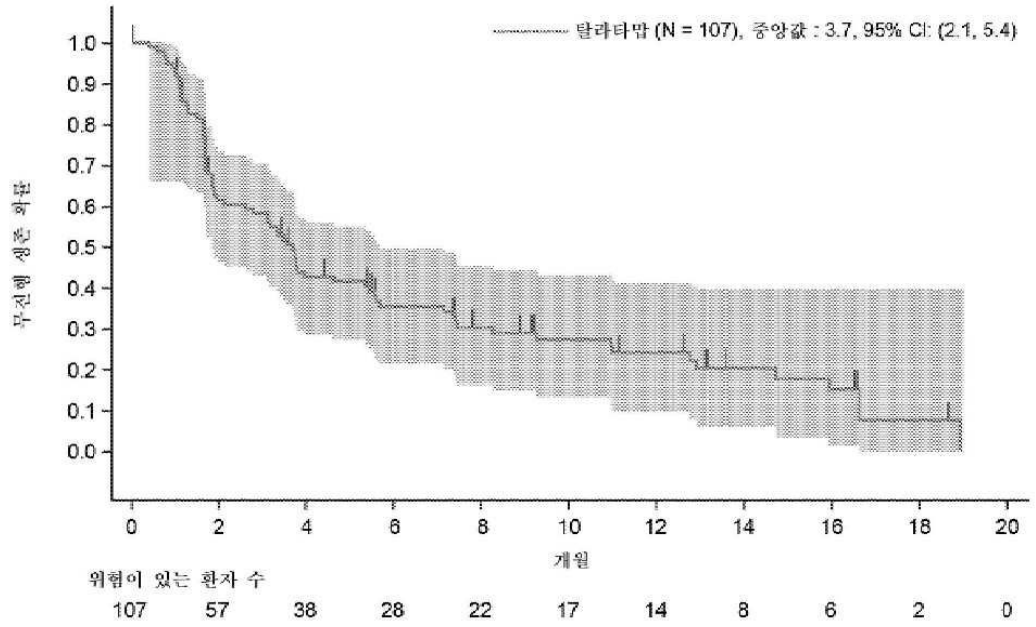
도면1a


120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
-120
최정 합계의 기준선으로부터의 최고 변화 %
코호트
0.003 mg (N = 1)
0.01 mg (N = 1)
0.03 mg (N = 1)
0.1 mg (N = 1)
0.3 mg (N = 9)
1 mg (N = 8)
3 mg (N = 9)†
10 mg (N = 16)†
30 mg (N = 7)†
100 mg (N = 13)†
100 mg (용량 확장) (N = 28)†

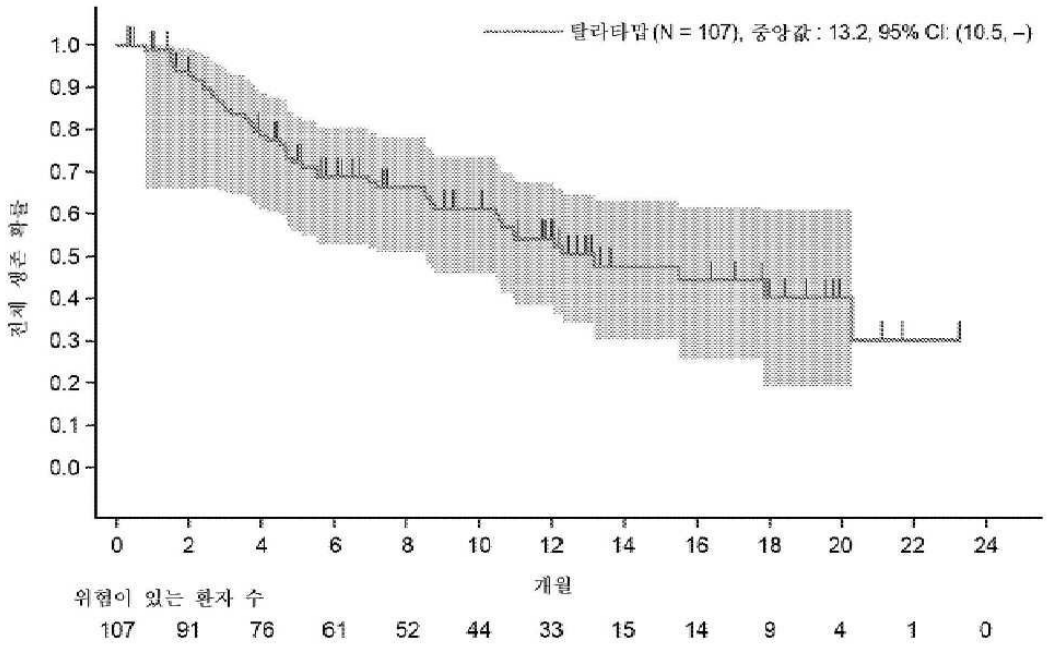
도면1b


제1 반응(PR 또는 더 우수함)
결환 진행
치료 진행중
사망
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
치료 지속기간(주)
0.3 mg (N = 1)
1 mg (N = 1)
3 mg (N = 4)†
10 mg (N = 6)†
30 mg (N = 1)†
100 mg (N = 4)†
100 mg (용량 확장) (N = 8)†

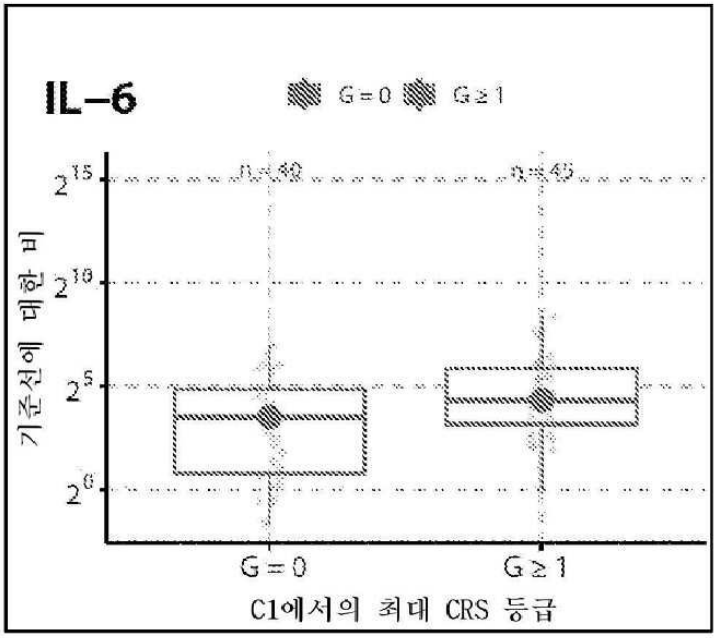
도면2a


탈라타맙 (N = 107), 중앙값 : 3.7, 95% CI: (2.1, 5.4)
무진행 생존 확률
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
개월
위험이 있는 환자 수
107
57
38
28
22
17
14
8
6
2
0

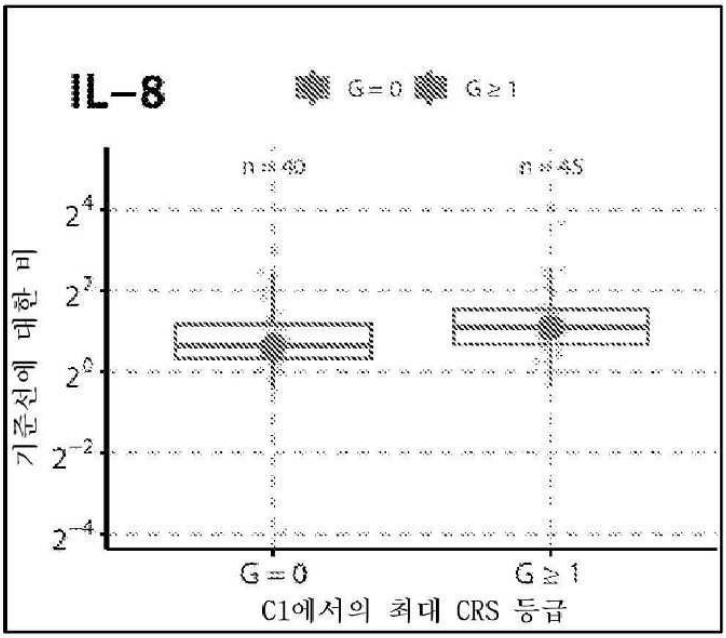
도면2b


탈라타맙 (N = 107), 중앙값 : 13.2, 95% CI: (10.5, –)
전체 생존 확률
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
개월
위험이 있는 환자 수
107
91
76
61
52
44
33
15
14
9
4
1
0

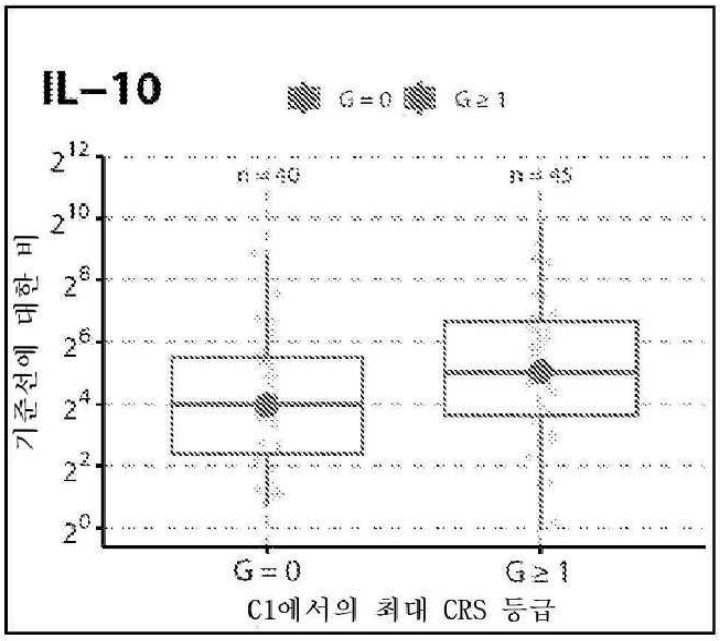
도면3a


IL-6
G=0
G≥1
n=40
n=45
기준선에 대한 비
G=0
G≥1
C1에서의 최대 CRS 등급

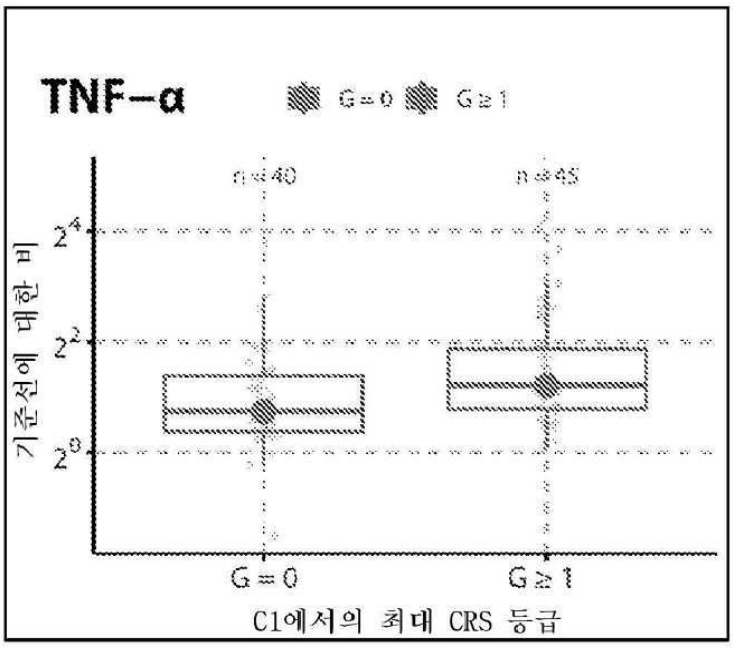
도면3b


IL-8
G=0
G≥1
n=40
n=45
기준선에 대한 비
G=0
G≥1
C1에서의 최대 CRS 등급

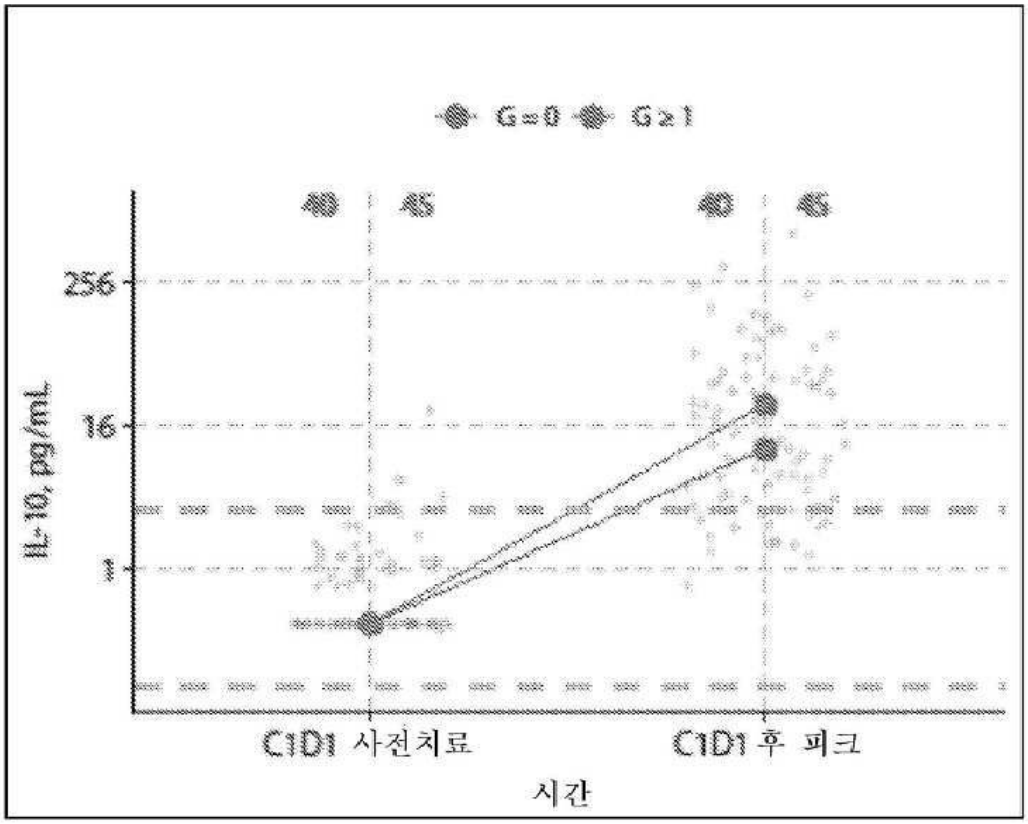
도면3c


IL-10
G = 0
G ≥ 1
n = 40
n = 45
기준선에 대한 비
G = 0
G ≥ 1
C1에서의 최대 CRS 등급

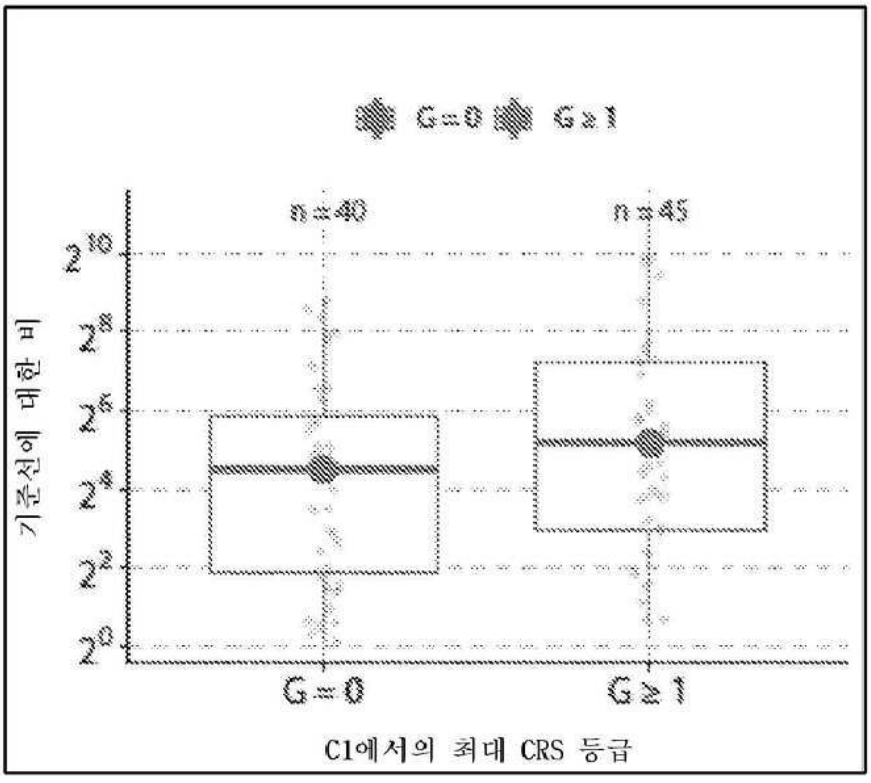
도면3d


TNF-α
G = 0
G ≥ 1
n = 40
n = 45
기준선에 대한 비
G = 0
G ≥ 1
C1에서의 최대 CRS 등급

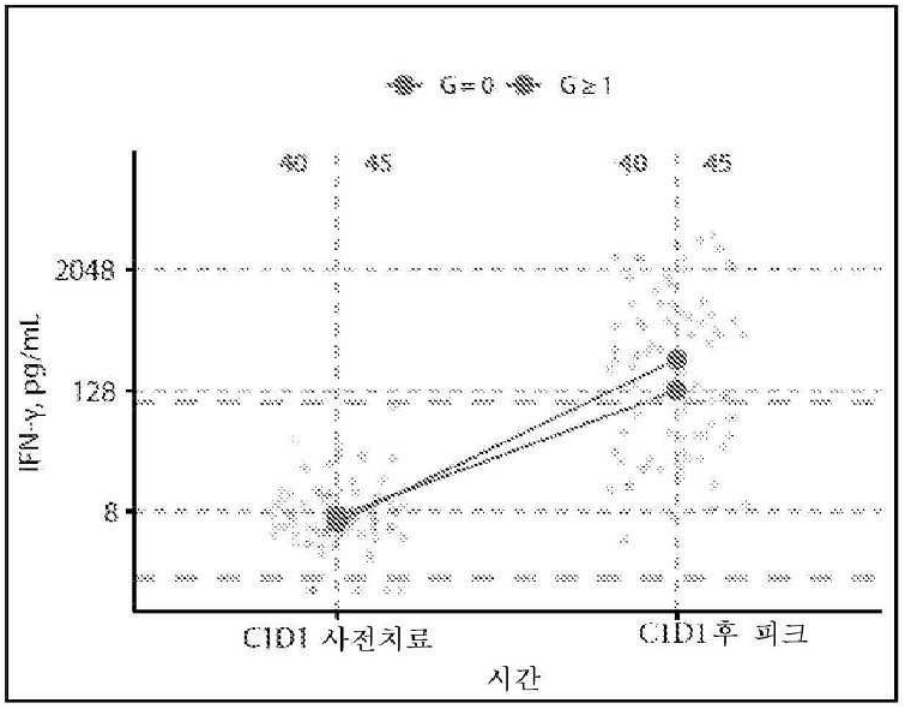
도면4


G=0
G≥1
40
45
40
45
256
16
1
IL-10, pg/mL
C1D1 사전치료
C1D1 후 피크
시간

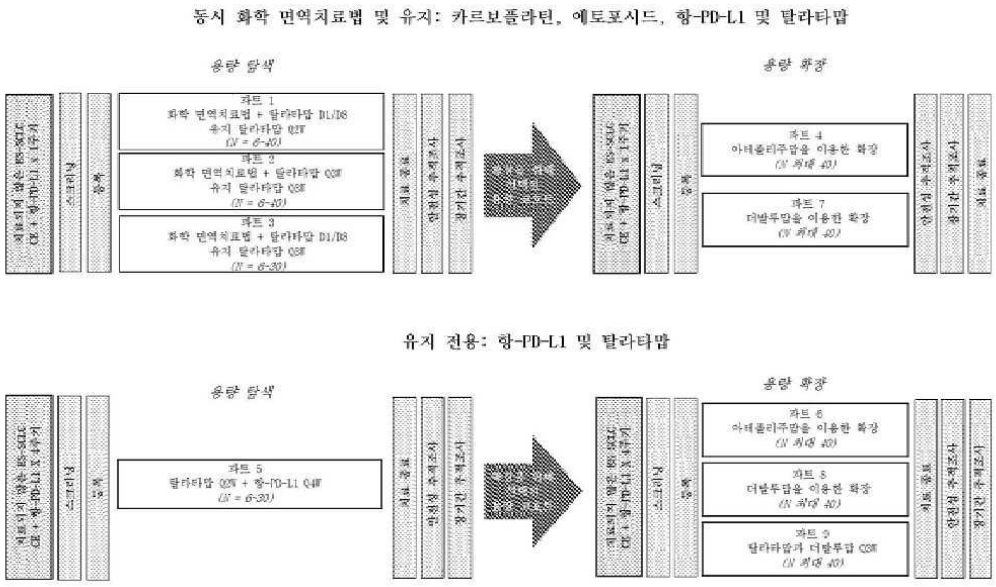
도면5a


G=0
G≥1
n=40
n=45
2^{10}
2^{8}
2^{6}
2^{4}
2^{2}
2^{0}
기준선에 대한 비
G=0
G≥1
C1에서의 최대 CRS 등급

도면5b


G=0
G≥1
60
45
40
45
2048
128
8
IFN-γ, pg/mL
C1D1 사전치료
C1D1후 피크
시간

도면6


동시 화학 면역치료법 및 유지: 카르보플라틴, 에토포시드, 항-PD-L1 및 탈라타맙
용량 탐색
용량 확장
파트 1
화학 면역치료법 + 탈라타맙 D1/D8
유지 탈라타맙 Q3W
(N = 6-40)
파트 2
화학 면역치료법 + 탈라타맙 Q3W
유지 탈라타맙 Q3W
(N = 6-40)
파트 3
화학 면역치료법 + 탈라타맙 D1/D8
유지 탈라타맙 Q3W
(N = 6-30)
파트 4
아테졸리주맙을 이용한 확장
(N 최대 40)
파트 7
더발루맙을 이용한 확장
(N 최대 40)
유지 전용: 항-PD-L1 및 탈라타맙
용량 탐색
용량 확장
파트 5
탈라타맙 Q2W + 항-PD-L1 Q4W
(N = 6-30)
파트 6
아테졸리주맙을 이용한 확장
(N 최대 40)
파트 8
더발루맙을 이용한 확장
(N 최대 40)
파트 9
탈라타맙과 더발루맙 Q2W
(N 최대 40)

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.