



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0133238
(43) 공개일자 2022년10월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/517 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7029157
(22) 출원일자(국제) 2021년01월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년08월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/015686
(87) 국제공개번호 WO 2021/155130
국제공개일자 2021년08월05일
(30) 우선권주장
62/967,265 2020년01월29일 미국(US)

(71) 출원인
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍
사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트
리트
(72) 발명자
헤이맥 존
미국, 텍사스 77030, 휴스턴, 1515 홀콤
블러바드, 씨/오 더 유니버시티 오브 텍사스 엠디
앤더슨 캔서 센터
로비쇼 재클린
미국, 텍사스 77030, 휴스턴, 1515 홀콤
블러바드, 씨/오 더 유니버시티 오브 텍사스 엠디
앤더슨 캔서 센터
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 NRG1 융합체가 있는 암의 치료를 위한 포지오티닙의 용도

(57) 요약

포지오티닙에 의한 치료를 위해 암 환자를 선택하는 방법 및 이렇게 선택된 암 환자를 치료하는 방법이 본 명세
서에 제공된다. 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 암 환자가 치료를 위해 선택된다. 그 후 선택된 환자는 포지오티
닙 단독 또는 항-HER2/HER3 항체와의 조합으로 치료된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/32 (2013.01)

C12Q 1/6886 (2022.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 암에 NRG1 융합체(fusion)가 있는 경우 환자에게 치료학적 유효량의 포지오티닙(poziotinib)을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계; 및 (c) 선택된 환자에게 치료학적 유효량의 포지오티닙을 투여했거나 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, NRG1 융합체는 NRG1-DOC4 융합체, NRG1-VAMP2 융합체, NRG1-CLU 융합체, NRG1-SLC3A2 융합체, NRG1-CD74 융합체, NRG1-ATP1B1 융합체, 또는 NRG1-SDC4 융합체인, 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에게 HER2/HER3 표적화 항체(targeting antibody)를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙(Trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 또는 T-DM1을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암 요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 추가의 항암 요법은 외과 요법(surgical therapy), 화학 요법, 방사선 요법, 냉동 요법, 호르몬 요법, 독소 요법, 면역 요법 또는 사이토카인 요법인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암(breast cancer), 폐암(lung cancer), 결장직장암(colorectal cancer), 신경모세포종(neuroblastoma), 췌장암(pancreatic cancer), 뇌암(brain cancer), 위암(stomach cancer), 피부암(skin cancer), 고환암(testicular cancer), 전립선암(prostate cancer), 난소암(ovarian cancer), 간암(liver cancer), 식도암(esophageal cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 두경부암(head and neck cancer), 흑색종(melanoma) 또는 교모세포종(glioblastoma)인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암 또는 폐암인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 적어도 1회의 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 암에서 NRG1 융합체의 존재를 보고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 보고하는 단계는 서면 또는 전자 보고서를 준비하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 대상체(subject), 의사, 병원 또는 보험 회사에 보고서를 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

포지오티닙에 의한 치료를 위해 암에 걸린 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, (c) 선택된 환자에게 치료학적 유효량의 포지오티닙을 투여했거나 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, NRG1 융합체는 NRG1-DOC4 융합체, NRG1-VAMP2 융합체, NRG1-CLU 융합체, NRG1-SLC3A2 융합체, NRG1-CD74 융합체, NRG1-ATP1B1 융합체, 또는 NRG1-SDC4 융합체인, 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 환자에게 HER2/HER3 표적화 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 또는 T-DM1을 포함하는 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암 요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 추가의 항암 요법은 외과 요법, 화학 요법, 방사선 요법, 냉동 요법, 호르몬 요법, 독소 요법, 면역 요법 또는 사이토카인 요법인, 방법.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암, 폐암, 결장직장암, 신경모세포종, 췌장암, 뇌암, 위암, 피부암, 고환암, 전립선암, 난소암, 간암, 식도암, 자궁경부암, 두경부암, 흑색종 또는 교모세포종인,

방법.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암 또는 폐암인, 방법.

청구항 25

제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 적어도 1회의 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 암에서 NRG1 융합체의 존재를 보고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 보고하는 단계는 서면 또는 전자 보고서를 준비하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 대상체, 의사, 병원 또는 보험 회사에 보고서를 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 환자에게 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 30

암에 걸린 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계; 및 (c) 선택된 환자에게 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여했거나 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, NRG1 융합체는 NRG1-DOC4 융합체, NRG1-VAMP2 융합체, NRG1-CLU 융합체, NRG1-SLC3A2 융합체, NRG1-CD74 융합체, NRG1-ATP1B1 융합체, 또는 NRG1-SDC4 융합체인, 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 또는 T-DM1을 포함하는, 방법.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암 요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 추가의 항암 요법은 외과 요법, 화학 요법, 방사선 요법, 냉동 요법, 호르몬 요법, 독소 요법, 면역 요법 또는 사이토카인 요법인, 방법.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암, 폐암, 결장직장암, 신경모세포종, 췌장암, 뇌암, 위암, 피부암, 고환암, 전립선암, 난소암, 간암, 식도암, 자궁경부암, 두경부암, 흑색종 또는 교모세포종인, 방법.

청구항 37

제29항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암 또는 폐암인, 방법.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 적어도 1회의 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 39

제29항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 암에서 NRG1 융합체의 존재를 보고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 보고하는 단계는 서면 또는 전자 보고서를 준비하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 대상체, 의사, 병원 또는 보험 회사에 보고서를 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 암에 걸린 환자를 선택하는 방법으로서, 상기 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, (c) 선택된 환자에게 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여했거나 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, NRG1 융합체는 NRG1-DOC4 융합체, NRG1-VAMP2 융합체, NRG1-CLU 융합체, NRG1-SLC3A2 융합체, NRG1-CD74 융합체, NRG1-ATP1B1 융합체, 또는 NRG1-SDC4 융합체인, 방법.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙, 퍼투주맙, 또는 T-DM1을 포함하는, 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암 요법을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 추가의 항암 요법은 외과 요법, 화학 요법, 방사선 요법, 냉동 요법, 호르몬 요법, 독소 요법, 면역 요법 또는 사이토카인 요법인, 방법.

청구항 49

제42항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암, 폐암, 결장직장암, 신경모세포종, 췌장암, 뇌암, 위암, 피부암, 고환암, 전립선암, 난소암, 간암, 식도암, 자궁경부암, 두경부암, 흑색종 또는 교모세포종인, 방법.

청구항 50

제42항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 유방암 또는 폐암인, 방법.

청구항 51

제42항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 이전에 적어도 1회의 항암 요법을 받은 적이 있는, 방법.

청구항 52

제44항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 암에서 NRG1 융합체의 존재를 보고하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 보고하는 단계는 서면 또는 전자 보고서를 준비하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 대상체, 의사, 병원 또는 보험 회사에 보고서를 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 참조

[0002] 본 출원은 2020년 1월 29일에 출원된 미국 가출원 제 62/967,265호의 우선권을 주장하며, 상기 문헌의 전문의 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 일반적으로 의학 및 종양학 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 포지오티닙(pozitotinib) 단독 또는 HER2/HER3 표적화 항체(targeting antibody)와의 조합으로 치료하기 위한 암 환자를 선택하는 방법 및 이렇게 선택된 암 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] NRG1 융합체(fusion)는 비소세포폐암(non-small cell lung cancer)(NSCLC)의 0.3%에서 발생하고 담낭(0.5%), 유방(0.2%), 난소(0.4%) 및 결장직장(0.1%) 암을 포함하는 여러 다른 암 유형에서 관찰되었다(문헌[Jonna et al., 2019]). 일반적인 NRG1 융합체 대상은 CD74(NRG1 융합체의 29%), ATP1B1(NRG1 융합체의 10%) 및 SDC4(NRG1 융합체의 7%)이다(문헌[Jonna et al., 2019]). NRG1은 HER3 수용체에 결합하여 ERBB 패밀리 신호전달의 가장 강력한 형태 중 하나(문헌[Holbro et al., 2003])인 HER2 (문헌[Shin et al., 2018; Jung et al., 2015; Fernandez-Cuesta et al., 2014])와 가능한 이종-이량체화를 야기한다. 이전 보고서에 따르면 HER2/HER3 신호전달 경로를 표적화하는 것이 NRG1 융합체 유도 ErbB 신호전달을 억제하는데 효과적일 수 있는 것으로 나타났다(문헌[Shin et al., 2018; Fernandez-Cuesta et al., 2014; Drilon et al., 2018]). 이전 보고서에 따르면 포지오티닙은 EGFR (문헌[Robichaux et al., 2018]) 및 HER2 (문헌[Robichaux et al., 2019]) 둘연변이 둘 모두를 억제할 수 있는 것으로 나타났다. 그러나 NRG1 융합체가 있는 환자에 대해 승인된 표적 치료제는 없다.

발명의 내용

- [0005] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 암에 걸린 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 본 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계; 및 (c) 선택된 환자에게 치료학적 유효량의 포지오티닙을 투여했거나 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함한다.
- [0006] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 암에 걸린 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 본 방법은 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 치료학적 유효량의 포지오티닙을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 환자의 암의 치료에 사용하기 위한 치료학적 유효량의 포지오티닙을 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0007] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 포지오티닙에 의한 치료를 위해 암에 걸린 환자를 선택하는 방법이 제공되고, 본 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 본 방법은 (c) 선택된 환자에게 치료학적 유효량의 포지오티닙을 투여했거나 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0008] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 암에 걸린 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 본 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계; 및 (c) 선택된 환자에게 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여했거나 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함한다.
- [0009] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 암에 걸린 환자를 치료하는 방법이 제공되고, 본 방법은 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 환자에 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 환자의 암의 치료에 사용하기 위한 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0010] 일 실시형태에서, 본 명세서에서는 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 암에 걸린 환자를 선택하는 방법이 제공되고, 본 방법은 (a) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정했거나 결정하는 단계; (b) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는 경우 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체에 의한 치료를 위해 환자를 선택했거나 선택하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 단계 (a)는 (i) 환자로부터 생물학적 샘플을 획득했거나 획득하는 단계; 및 (ii) 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지 결정하기 위해 생물학적 샘플에 대한 분석을 수행했거나 수행하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 본 방법은 추가로 (c) 선택된 환자에게 조합된 치료학적 유효량의 포지오티닙 및 HER2/HER3 표적화 항체를 투여했거나 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 임의의 실시형태의 일부 양상에서, NRG1 융합체는 NRG1-DOC4 융합체, NRG1-VAMP2 융합체, NRG1-CLU 융합체, NRG1-SLC3A2 융합체, NRG1-CD74 융합체, NRG1-ATP1B1 융합체, 또는 NRG1-SDC4 융합체이다.
- [0012] 임의의 실시형태의 일부 양상에서, 본 방법은 환자에 HER2/HER3 표적화 항체를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙(Trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 또는 T-DM1을 포함한다.
- [0013] 임의의 실시형태의 일부 양상에서, 본 방법은 추가의 항암 요법(anti-cancer therapy)을 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 추가의 항암 요법은 외과 요법(surgical therapy), 화학 요법, 방사선 요법, 냉동 요법, 호르몬 요법, 독소 요법, 면역 요법 또는 사이토카인 요법이다.
- [0014] 임의의 실시형태의 일부 양상에서, 암은 유방암(breast cancer), 폐암(lung cancer), 결장직장암(colorectal cancer), 신경모세포종(neuroblastoma), 췌장암(pancreatic cancer), 뇌암(brain cancer), 위암(stomach cancer), 피부암(skin cancer), 고환암(testicular cancer), 전립선암(prostate cancer), 난소암(ovarian

cancer), 간암(liver cancer), 식도암(esophageal cancer), 자궁경부암(cervical cancer), 두경부암(head and neck cancer), 흑색종(melanoma) 또는 교모세포종(glioblastoma)이다. 일부 양상에서, 암은 유방암 또는 폐암이다.

- [0015] 임의의 실시형태의 일부 양상에서, 환자는 이전에 적어도 1회의 항암 요법을 받은 적이 있다. 임의의 실시형태의 일부 양상에서, 본 방법은 환자의 암에서 NRG1 융합체의 존재를 보고하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 보고하는 단계는 서면 또는 전자 보고서를 준비하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 본 방법은 대상체(subject), 의사, 병원 또는 보험 회사에 보고서를 제공하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0016] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 명시된 성분과 관련하여 "필수적으로 부재하는"은 명시된 성분 중 어느 것도 조성물로 의도적으로 제형화되지 않았고/거나, 오염물로서 또는 미량으로만 존재한다는 것을, 의미하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 따라서 조성물의 의도하지 않은 오염으로 인한 특정 성분의 총량은 0.05% 미만, 바람직하게는 0.01% 미만이다. 가장 바람직한 것은 특정 성분의 양이 표준 분석 방법으로 검출될 수 없는 조성이다.
- [0017] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a" 또는 "an")은 하나 이상을 의미할 수 있다. 청구범위(들)에서 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "~를 포함하는"이라는 단어와 함께 사용될 때, 단수형 단어는 하나 이상을 의미할 수 있다.
- [0018] 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은 본 개시내용이 대안만 및 "및/또는"을 지칭하는 정의를 지지하지만 대안만을 지칭하거나 대안이 상호 배타적임을 명시적으로 나타내지 않는 한 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "또 다른"은 적어도 두 번째 또는 그 이상을 의미할 수 있다.
- [0019] 본 출원 전체에서, 용어 "약"은 값이 장치에 대한 고유한 오차의 변동, 값을 결정하기 위해 사용되는 방법, 연구 대상체 사이에 존재하는 변동 또는 명시된 값의 10% 이내의 값을 포함하는 것을 나타내기 위해 사용된다.
- [0020] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범위 내의 다양한 변화 및 변형이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이므로, 상세한 설명 및 특정 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타내면서 단지 예시의 목적으로 제공되는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 다음 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고 본 발명의 특정 양상을 추가로 설명하기 위해 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 제시된 특정 실시형태의 상세한 설명과 함께 이들 도면 중 하나 이상을 참조함으로써 더 잘 이해될 수 있다.

도 1. 72시간 동안 포지오티닙으로 처리된 MDA175-VII(NRG1-DOC4 융합체)의 IC₅₀ 값의 막대 그래프.

도 2a. 72시간 동안 저 투여량 포지오티닙(0.1nM)의 존재 및 부재 하에 표시된 HER2/HER3 항체로 처리된 MDA175-VII(NRG1-DOC4 융합체) 세포주의 투여량 반응 곡선. X축의 100ng/mL 값에서 선은 위에서 아래로 T-DM1, 트라스투주맙, 퍼투주맙, 트라스투주맙 + 포지오티닙 0.1nM, T-DM1 + 포지오티닙 0.1nM, 및 퍼투주맙 + 포지오티닙 0.1nM을 나타낸다.

도 2b. 72시간 동안 저 투여량 포지오티닙(0.1nM)의 존재 및 부재 하에 표시된 HER2/HER3 항체로 처리된 MDA175-VII(NRG1-DOC4 융합체) 세포주의 IC₅₀ 값의 막대 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] NRG1 융합체가 있는 암 환자를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특히, 본 방법은 포지오티닙(또한 HM781-36B로 공지됨) 단독 또는 HER2/HER3 표적화 항체와의 조합을 NRG1 융합체가 있는 것으로 확인된 암 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 방법은 환자의 암에 NRG1 융합체가 있는지를 결정하여 포지오티닙 단독 또는 HER2/HER3 표적화 항체와의 조합의 투여로부터 이익을 얻을 가능성이 있는 암 환자의 확인 및 선택을 포함한다.

[0023] I. NRG1 융합체

- [0024] NRG1 융합체 유전자는 상이한 염색체 위치로부터의 서열에 융합된 NRG1-유전자의 적어도 일부를 포함한다. "적어도 일부"는 전체 NRG1 유전자가 융합체 또는 이의 일부에 존재할 수 있음을 나타낸다. 융합체는 적어도 NRG1의 엑손 6, 7 및 8의 코딩(coding) 서열을 가질 수 있다. NRG1 융합체 유전자에서 NRG1 부분을 정의하는 또 다

른 방법은 NRG1의 EGF 유사 도메인을 포함한다는 것이다. EGF-유사 도메인은 유전자의 3' 말단에 의해 인코딩(encoded)되며 ErbB-3에 결합하는데 필요하다. NRG1 융합체는 EGF 유사 도메인에 대한 프레임 내 코딩 영역을 유지한다. NRG1 유전자의 부분은 상기 서열이 NRG1 유전자 부분의 5' 또는 3'에 위치하도록 상이한 염색체 위치로부터의 서열에 융합될 수 있다.

[0025] 바람직하게는, NRG1-유전자의 3' 말단은 상이한 염색체 위치로부터의 서열에 융합될 수 있다. 특히 NRG1 융합체 유전자는 DOC4 (또한 Teneurin 막관통 단백질 4 (TENM4)로도 공지됨; 단백질 Odd Oz/Ten-M 상동체 4; Tenascin-M4; Ten-M4; Ten-4; ODZ4; TNM4; Odz, Odd Oz/Ten-M 상동체 4 (Drosophila); Odz, Odd Oz^en-M 상동체 4; Teneurin-4; KIAA1302; Doc4; ETM5; HGNC: 29945; Entrez 유전자: 26011; Ensembl: ENSG00000149256; OMIM: 610084; 및 UniProtKB: Q6N022); CD74 (또한 CD74 분자로도 공지됨; CD74 항원 (주요 조직적합성 복합체의 불변 폴리펩타이드, 클래스 II 항원-관련); CD74 분자, 주요 조직적합성 복합체, 클래스 II 불변 사슬; HLA-DR 항원-관련 불변 사슬; 클래스 II 항원의 감마 사슬; 1a-관련 불변 사슬; MHC HLA-DR 감마 사슬; HLA-DR-감마; DHLAG; P33; HLA 클래스 II 조직적합성 항원 감마 사슬; 1a 항원-관련 불변 사슬; 1a-감마; HLADG; HGNC: 1697; Entrez 유전자: 972; Ensembl: ENSG00000019582; OMIM: 142790, 및 UniProtKB: P04233); TNFRSF10B (또한 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원 10b로도 공지됨; 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리, 구성원 10b; TNF-관련 아포토시스-유도 리간드 수용체 2; 사멸 수용체 5; TRAIL-R2; TRAILR2; KILLER; TRICK2; ZTNFR9; DR5; P53-조절된 DNA 손상 유도성 세포 사멸 수용체 (Killer); 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 10B; 종양 괴사 인자 수용체-유사 단백질 ZTNFR9; TRAIL/Apo-2L에 대한 수용체를 포함하는 사멸 도메인; 아포토시스 유도 단백질 TRICK2A/2B; 아포토시스 유도 수용체 TRAIL-R2; 세포독성 TRAIL 수용체-2; Fas-유사 단백질; TRAIL 수용체 2; CD262 항원; KILLER/DR5; TRICK2A; TRICK2B; TRICKB; CD262; HGNC: 11905; Entrez 유전자: 8795; Ensembl: ENSG00000120889; OMIM: 603612; 및 UniProtKB: 014763); CLU (또한 Clusterin으로도 공지됨; 테스토스테론-억제 전립선 메시지 2; 아포지질단백질 J; 보체-관련 단백질 SP-40,40; 보체 세포용해 억제제; 보체 용해 억제제; 황산염화된 당단백질 2; Ku70-결합 단백질 1; NA1/NA2; TRPM-2; APO-J; APOJ; KUB1; CLI; Clusterin (보체 용해 억제제, SP-40,40, 황산염화된 당단백질 2, 테스토스테론-억제 전립선 메시지 2, 아포지질단백질 J); 노화-관련 유전자 4 단백질; 노화-관련 단백질 4; SGP-2; SP-40; TRPM2; AAG4; CLU1; CLU2; SGP2; HGNC: 2095; Entrez 유전자: 1191; Ensembl: ENSG00000120885; OMIM: 185430; 및 UniProtKB: P10909); VAMP2 (또한 소포 관련 막 단백질 2로도 공지됨; 시냅토프레빈(synaptobrevin) 2; SYB2; 소포-관련 막 단백질 2; 시냅토프레빈-2; HGNC: 12643; Entrez 유전자: 6844; Ensembl: ENSG00000220205; OMIM: 185881; 및 UniProtKB: P63027); SLC3A2 (또한 용해성 담체 패밀리 3 구성원 2로도 공지됨; 림프구 활성화 항원 4F2 대형 하위단위; 용해성 담체 패밀리 3 (이염기성 및 중성 아미노산 수송의 활성인자), 구성원 2; 단일클론 항체 4F2, TRA1.10, TROP4, 및 T43에 의해 확인된 항원; 용해성 담체 패밀리 3 (아미노산 수송인자 중쇄), 구성원 2; 4F2 세포-표면 항원 중쇄; CD98 중쇄; 4F2HC; MDU1; 단일클론 항체 4F2에 의해 정의된 항원, 중쇄; 단일클론 항체 4F2에 의해 정의된 항원; 4F2 중쇄 Cham 항원; 4F2 중쇄; CD98 항원; CD98HC; 4T2HC; NACAE; CD98; 4F2; HGNC: 11026; Entrez 유전자: 6520; Ensembl: ENSG00000168003; OMIM: 158070; 및 UniProtKB: P08195); RBPMS (또한 다중 스플라이싱의 RNA 결합 단백질로도 공지됨; 심장 및 RRM 발현 서열; HERMES; 다중 스플라이싱의 RNA-결합 단백질; RBP-MS; HGNC: 19097; Entrez 유전자: 11030; Ensembl: ENSG00000157110; OMIM: 601558; 및 UniProtKB: Q93062); WRN (또한 Werner 증후군 RecQ 유사 헬리카제로도 공지됨; DNA 헬리카제, RecQ-유사 Type 3; RecQ 단백질-유사 2; 엑소뉴클레아제 WRN; RECQL2; RECQ3; Werner 증후군 ATP-의존성 헬리카제; Werner 증후군, RecQ 헬리카제-유사; Werner 증후군; EC 3.6.4.12; EC 3.1.-.-; EC 3.6.1; RECQL3; HGNC: 12791; Entrez 유전자: 7486; Ensembl: ENSG00000165392; OMIM: 604611 및 UniProtKB: Q14191); SDC4 (또한 Syndecan 4로도 공지됨 (Amphiglycan, Ryudocan); 신데칸 프로테오글리칸 4(Syndecan Proteoglycan 4); Ryudocan 핵 단백질; Amphiglycan; SYND4; Ryudocan Amphiglycan; Syndecan-4; HGNC: 10661; Entrez 유전자: 6385; Ensembl: ENSG00000124145; OMIM: 600017; 및 UniProtKB: P31431); KIF13B; SLECA2; PDE7A; ATP1B1; CDK1; BMPRI; MCPH1; 및 RAB21L1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유전자 중 하나의 5' 서열과 NRG1-유전자의 3' 말단의 융합체일 수 있다.

[0026] 본 개시내용의 특정 실시형태는 대상체가 NRG1 융합체가 있는지를 결정하는 것에 관한 것이다. 검출 방법은 PCR 분석, 핵산 시퀀싱, 형광 계내 혼성화(FISH), 발색계 계내 혼성화(CISH), 및 비교 게놈 혼성화(CGH)를 포함하여 당업계에 공지되어 있다.

[0027] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기에 적합한 샘플은 유전 물질, 예를 들어, 게놈 DNA(gDNA)를 포함한다. 게놈 DNA는 일반적으로 혈액 또는 입 안의 점막을 긁어낸 것과 같은 생물학적 샘플에서 추출되지만 소변, 종양 또는 가래를 포함한 다른 생물학적 샘플에서 추출할 수 있다. 샘플 자체는 일반적으로 종양 조직을 포함하여 대상체

로부터 제거된 유핵 세포(예를 들어, 혈액 또는 구강 세포) 또는 조직을 포함한다. 샘플을 얻고, 처리하고, 분석하기 위한 방법 및 시약은 당업계에 알려져 있다. 일부 실시형태에서, 샘플은 예를 들어 혈액을 채취하거나 종양 생검을 수행하기 위해 의료 제공자의 도움으로 획득된다. 일부 실시형태에서, 샘플은 예를 들어 협측(buccal) 도말물 또는 브러시를 사용하여 얻은 협측 세포를 포함하는 샘플, 또는 구강 세척 샘플과 같이 샘플이 비-침습적으로 획득되는 경우 의료 제공자의 도움 없이 획득된다.

[0028] 특히, 환자 샘플은 대상체의 암으로부터의 핵산을 포함하는 임의의 신체 조직 또는 체액일 수 있다. 특정 실시형태에서, 샘플은 순환하는 종양 세포 또는 세포유리 DNA(cell-free DNA)를 포함하는 혈액 샘플일 것이다. 다른 실시형태에서, 샘플은 종양 조직과 같은 조직일 수 있다. 종양 조직은 신선 동결 또는 포르말린 고정, 파라핀 포매(FFPE)일 수 있다.

[0029] 일부 경우에, 생물학적 샘플은 DNA 단리를 위해 처리될 수 있다. 예를 들어, 세포 또는 조직 샘플의 DNA는 샘플의 다른 성분으로부터 분리될 수 있다. 세포는 당업계에 공지된 표준 기술을 사용하여 생물학적 샘플로부터 수확될 수 있다. 예를 들어, 세포 샘플을 원심분리하여 수확하고, 펠렛화(pelleted)된 세포를 재현탁할 수 있다. 세포는 인산염 완충 식염수(PBS)와 같은 완충 용액에 재현탁될 수 있다. 세포 현탁액을 원심분리하여 세포 펠렛을 얻은 후, 세포를 용해하여 DNA, 예를 들어 gDNA를 추출할 수 있다. 샘플을 농축 및/또는 정제하여 DNA를 단리할 수 있다. 임의의 종류의 추가 처리를 거친 샘플을 포함하여 대상체로부터 얻은 모든 샘플은 대상체로부터 얻은 것으로 고려된다. 통상적인 방법은 예를 들어 페놀 추출을 포함하여 생물학적 샘플에서 게놈 DNA를 추출하는데 사용될 수 있다. 또는 QIAamp® Tissue 키트(Qiagen, Chatsworth, Calif.) 또는 Wizard® Genomic DNA 정제 키트(Promega)와 같은 키트(kit)를 사용하여 게놈 DNA를 추출할 수 있다.

[0030] 적절한 경우 핵산 증폭은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 PCR을 사용하여 달성될 수 있다. 일 예에서, 샘플(예를 들어, 게놈 DNA를 포함하는 샘플)은 대상체로부터 얻어진다. 그런 다음 샘플의 DNA를 검사하여 본 명세서에 기재된 NRG1 융합체의 정체를 결정한다. NRG1 융합체는 예를 들어 DNA 프로브(cDNA 및 올리고뉴클레오타이드 프로브 포함) 또는 RNA 프로브와 같은 핵산 프로브에 대한 게놈 DNA, RNA 또는 cDNA의 유전자를 시퀀싱 또는 혼성화 함으로서 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 의해 검출될 수 있다. 핵산 프로브는 특정 NRG1 융합체와 특이적으로 또는 우선적으로 혼성화하도록 설계될 수 있다.

[0031] 프로브 세트는 일반적으로 본 개시내용의 실행 가능한 치료 권장 사항에 사용되는 표적 유전자 변이(예를 들어, NRG1 융합체)를 검출하는데 사용되는 프라이머 세트, 일반적으로 프라이머 쌍 및/또는 검출 가능하게 표시된 프로브를 지칭한다. 프라이머 쌍은 NRG1 융합체에 해당하는 앰플리콘(amplicon)을 정의하기 위해 증폭 반응에 사용된다. 앰플리콘 세트는 매칭되는 프로브 세트에 의해 검출된다. 예시적인 실시형태에서, 본 방법은 NRG1 융합체와 같은 표적 유전적 변이의 세트를 검출하는데 사용되는 TaqMan™(Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA) 분석을 사용할 수 있다. 일 실시형태에서, 프로브 세트는 차세대 시퀀싱 반응과 같은 핵산 시퀀싱 반응에 의해 검출되는 앰플리콘을 생성하는데 사용되는 프라이머 세트이다. 이러한 실시형태에서, 예를 들어 AmpliSeq™(Life Technologies/Ion Torrent, Carlsbad, CA) 또는 TruSeq™(Illumina, San Diego, Calif.) 기술이 사용될 수 있다.

[0032] 핵산 마커(marker)의 분석은 제한 없이 서열 분석 및 전기영동 분석을 포함하는 당업계에 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 서열 분석의 비제한적 예에는 Maxam-Gilbert 시퀀싱, Sanger 시퀀싱, 모세관 어레이 DNA 시퀀싱, 열 주기 시퀀싱, 고체상 시퀀싱, 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 비행 시간 질량 분석(MALDI-TOF/MS)과 같은 질량 분석을 사용한 시퀀싱 및 혼성화에 의한 시퀀싱이 포함된다. 전기영동 분석의 비제한적인 예에는 아가로스 또는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동과 같은 평판겔(slab gel) 전기영동, 모세관 전기영동 및 변성 구배 겔 전기영동이 포함된다. 또한, 차세대 시퀀싱 방법은 Life Technologies/Ion Torrent PGM 또는 Proton, Illumina HiSeq 또는 MiSeq, Roche/454 차세대 시퀀싱 시스템과 같은 회사의 상용 키트 및 기기를 사용하여 수행할 수 있다.

[0033] 핵산 분석의 다른 방법은 직접 수동 시퀀싱(미국 특허 제 5,288,644호); 자동화된 형광 시퀀싱; 단일 가닥 형태 다형성 분석(SSCP); 고정 변성 겔 전기영동(CDGE); 2차원 겔 전기영동(2DGE 또는 TDGE); 구조적 감응성 겔 전기영동(CSGE); 변성 구배 겔 전기영동(DGGE); 고성능 액체 크로마토그래피(DHPLC) 변성; 적외선 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화(IR-MALDI) 질량 분석; 이동성 변화 분석; 제한 효소 분석; 정량적 실시간 PCR; 이중이량체 분석; 화학적 미스매칭 절단(CMC); RNase 보호 분석; 뉴클레오타이드 미스매칭을 인식하는 폴리펩타이드, 예를 들어 *이. 콜라이(E. coli)* mutS 단백질의 사용; 대립유전자 특이적 PCR 및 이러한 방법의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 공개 제 2004/0014095호를 참조한다.

[0034] 일 예에서, 샘플에서 NRG1 융합체를 확인하는 방법은 NRG1 융합체를 인코딩하는 핵산에 특이적으로 혼성화할 수 있는 핵산 프로브와 상기 샘플로부터의 핵산을 접촉시키고 상기 혼성화를 검출하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 상기 프로브는 방사성 동위원소(^3H , ^{32}P , 또는 ^{33}P), 형광제(로다민(rhodamine) 또는 플루오레세인(fluorescein)) 또는 발색제로 검출가능하게 표지된다. 특정 실시형태에서, 프로브는 안티센스 올리고머, 예를 들어 PNA, 모르폴리노-포스포라미데이트, LNA 또는 2'-알콕시알콕시이다. 프로브는 약 8개 뉴클레오타이드 내지 약 100개 뉴클레오타이드, 또는 약 10 내지 약 75, 또는 약 15 내지 약 50, 또는 약 20 내지 약 30개일 수 있다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용의 상기 프로브는 샘플에서 NRG1 융합체를 확인하기 위한 키트 내에 제공되고, 상기 키트는 특정 NRG1 융합체에 특이적으로 혼성화하는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 본 키트는 본 키트를 사용한 혼성화 시험 결과를 기반으로 포지오티넵 단독, 또는 HER2/HER3 표적화 항체와의 조합과 NRG1 융합체를 포함하는 중양이 있는 환자를 치료하기 위한 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0035] II. HER2/HER3 표적화 항체

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "HER2/HER3 표적화 항체"는 HER2 및/또는 HER3의 기능을 방해하는 임의의 분자를 포함한다. 따라서, HER2/HER3 표적화 항체는 항-HER2 항체(예를 들어, 트라스투주맙 또는 퍼투주맙), 항-HER3 항체, 및 항-HER2/HER3 이중특이성 항체(예를 들어, WO2018/182422 또는 MCLA-128에 개시된 항체)를 포함한다. HER2/HER3 표적화 항체는 HER2/HER2 이량체 및/또는 HER2/HER3 이량체의 형성을 방지할 수 있다(예를 들어, 트라스투주맙 또는 퍼투주맙). 일부 경우에, HER2/HER3 표적화 항체는 항체 약제 접합체(예를 들어, T-DM1 또는 U3-1402)일 수 있다.

[0037] 특정 실시형태에서, HER2/HER3 표적화 항체는 트라스투주맙 (Genentech 및 Roche), 트라스투주맙 엠탄신(emtansine) (T-DM1; Genentech 및 Roche), 퍼투주맙 (Genentech), 에르투막소맙(ertumaxomab) (Fresenius), 마게톡시맙(margetuximab) (MacroGenics), MCLA-128 (제노쿠투주맙(zenocutuzumab); Merus) MM-111 (Merrimack), MM-121 (Merrimack), CT-P06 (Celltrion), GSK2849330 (GlaxoSmithKline), PF-05280014 (Pfizer), MM-302 (Merrimack), SB3 (Merck & Co), CMAB302 (Shanghai CP Guojian), RG7116 (렘레투주맙(lemretuzumab); Genentech/Roche), TrasGEX (Glycotope), ARX788 (Ambrx and Zhejiang Medicine), SYD985 (Synthon), FS102 (Bristol-Myers Squibb 및 f-star), BCD-022 (Biocad), ABP 980 (Amgen), DS-8201a (Daiichi Sankyo), HLX02 (Shanghai Henlius), SAR256212 (Sanofi Oncology), RG7597 (Genentech), U3-1402 (Daiichi Sankyo), 또는 CANMab (Biocon 및 Mylan)이다.

[0038] 트라스투주맙 (CAS 180288-69-1, HERCEPTIN®, huMab4D5-8, rhuMab HER2, Genentech)은 인간 표피 성장 인자 수용체 2 단백질, HER2 (ErbB2)의 세포외 도메인에 높은 친화도로 선택적으로 결합하는 인간화된 IgG1 카파 단일클론 항체이다(미국 특허 제 5,677,171호; 제 5,821,337호; 제 6,054,297호; 제 6,165,464호; 제 6,339,142호; 제 6,407,213호; 제 6,639,055호; 제 6,719,971호; 제 6,800,738호; 제 7,074,404호). 트라스투주맙은 HER2에 결합하는 뮤린 항체(4D5)의 상보성 결정 영역이 있는 인간 프레임워크 영역을 포함한다. 트라스투주맙은 HER2 항원에 결합하여 암세포의 성장을 억제한다. 트라스투주맙은 시험관내 분석과 동물 모두에서 HER2를 과발현하는 인간 종양 세포의 증식을 억제하는 것으로 나타났다. 트라스투주맙은 항체 의존성 세포 독성인 ADCC의 매개체이다.

[0039] 아도-트라스투주맙 엠탄신으로도 알려져 있고 상품명 KADCYLA®로 판매되는 트라스투주맙 엠탄신은 세포독성제 엠탄신(DM1)에 공유 연결된 인간화 단일클론 항체 트라스투주맙으로 구성된 항체-약제 접합체이다. 트라스투주맙 단독은 HER2 수용체에 결합함으로써 암세포의 성장을 정지시키고, 트라스투주맙 엠탄신은 수용체-매개 세포 내재화가 진행되고, 리소좀에서 대사되어 DM1 포함 대사산물이 방출되고 후속적으로 튜불린에 결합하여 유사분열 정지 및 세포 사멸을 유발한다. HER2에 대한 트라스투주맙 결합은 수용체의 동종이량체화 또는 이종이량체화(HER2/HER3)를 방지하여 궁극적으로 MAPK 및 PI3K/AKT 세포 신호전달 경로의 활성화를 억제한다. 단일클론 항체는 HER2를 표적화하고 HER2는 암세포에서만 과발현되기 때문에, 접합체는 세포독성제 DM1을 종양 세포에 특이적으로 전달한다. 접합체는 T-DM1로 약칭된다. T-DM1은 2 내지 3 mg/kg, 예컨대 3.6 mg/kg의 투여량으로 투여될 수 있다. T-DM1은 정맥내 주입에 의해 투여될 수 있다.

[0040] 퍼투주맙(CAS 등록 번호 380610-27-5, OMNITARG®, 2C4, Genentech)은 HER2의 이량체화를 억제하는 재조합 인간화 단일클론 항체이다(미국 특허 제 6,054,297호; 제 6,407,213호; 제 6,800,738호; 제 6,627,196호; 제 6,949,245호; 제 7,041,292호). 퍼투주맙은 인간 IgG1(x) 프레임워크 서열을 포함한다. 퍼투주맙과 트라스투주맙은 HER2 티로신 키나제 수용체의 서로 다른 세포외 영역을 표적화한다. 퍼투주맙은 HER2의 하위 도메인 2 내의 에피토프(epitope)에 결합하고, 트라스투주맙의 에피토프는 하위 도메인 4에 위치한다. 퍼투주맙은 다른 HER

수용체 패밀리 구성원, 즉 HER1/EGFR, HER3 및 HER4와 협력하는 HER2 수용체의 능력을 차단한다(미국 특허 제 6,949,245호). 암세포에서 HER2가 다른 HER 패밀리 수용체와 협력하는 능력을 방해하면 세포 신호전달이 차단되고 궁극적으로 암세포 성장 억제 및 암세포 사멸로 이어질 수 있다.

[0041] 추가의 예시적인 HER2/HER3 표적화 항체에는 MM-121/SAR256212가 포함되며, 이는 HER3 수용체를 표적화하고 비-소세포성 폐암(NSCLC), 유방암 및 난소암의 치료에 유용한 것으로 보고된 완전 인간 단일클론 항체이다. SAR256212는 HER3(ErbB3) 수용체를 표적화하는 시험용 완전 인간 단일클론 항체이다. 돌리고투즈맵(MEHD7945A, RG7597)은 HER1 및 HER3를 표적화하는 인간화 IgG1 단일클론 항체이며 두경부암에 유용한 것으로 기재되었다. 마게톡시맵(MGAH22)은 HER2를 표적화하는 Fc 최적화 단일클론 항체이다.

[0042] 본 개시내용에 따른 항체는 우선 그들의 결합 특이성에 의해 정의될 수 있다. 당업자는 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 소정의 항체의 결합 특이성/친화도를 평가함으로써 이러한 항체가 본 청구범위의 범위 내에 속하는지를 결정할 수 있다. 항체가 폴리펩타이드 또는 단백질과 상호작용하는지를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 다양한 기술이 사용될 수 있다. 예시적인 기술은 예를 들어 통상적인 교차 차단 분석을 포함한다. 교차 차단은 ELISA, 생물층 간섭계 또는 표면 플라즈몬 공명과 같은 다양한 결합 분석에서 측정할 수 있다. 다른 방법으로는 알라닌 스캐닝 돌연변이 분석, 펩타이드 블롯 분석, 펩타이드 절단 분석, 단일 입자 재구성, cryoEM 또는 단층 촬영을 사용한 고해상도 전자 현미경 기술, 결정학 연구 및 NMR 분석을 포함한다.

[0043] 본 개시내용은 동일한 에피토프, 또는 에피토프의 일부에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 마찬가지로, 본 개시내용은 또한 표적 또는 이의 단편에 대한 결합에 대해 본 명세서에 기재된 임의의 특정 예시적인 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 항체가 당업계에 공지된 통상적인 방법을 사용하여 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지 또는 결합에 대해 경쟁하는지를 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 시험 항체가 참조와 동일한 에피토프에 결합하는지 확인하기 위해 참조 항체를 포화 조건에서 표적에 결합할 수 있도록 한다. 다음으로, 표적 분자에 결합하는 시험 항체의 능력이 평가된다. 시험 항체가 참조 항체와의 포화 결합 후 표적 분자에 결합할 수 있다면, 시험 항체가 참조 항체와 다른 에피토프에 결합한다고 결론지을 수 있다. 반면에, 시험 항체가 참조 항체와의 포화 결합 후 표적 분자에 결합할 수 없는 경우, 시험 항체는 참조 항체에 의해 결합된 에피토프와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0044] 2개의 항체는 각각이 항원에 대한 다른 항체의 결합을 경쟁적으로 억제(차단)하는 경우 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합한다. 즉, 하나의 항체의 1-, 5-, 10-, 20- 또는 100배 과량은 다른 항체의 결합을 적어도 50%, 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99%까지 억제하며, 이는 경쟁 결합 분석에서 측정되는 바와 같다. 대안적으로, 하나의 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 항원 내의 모든 아미노산 돌연변이가 필수적으로 다른 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 경우, 2개의 항체는 동일한 에피토프를 갖는다. 하나의 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 일부 아미노산 돌연변이가 다른 항체의 결합을 감소 또는 제거하는 경우, 2개의 항체는 중첩 에피토프를 갖는다.

[0045] 그 다음, 관찰된 시험 항체의 결합 부재가 실제로 참조 항체와 동일한 에피토프에 대한 결합 때문인지 또는 입체 차단(또는 다른 현상)이 관찰된 결합의 부재 때문인지를 확인하기 위해 추가의 통상적인 실험(예를 들어, 펩타이드 돌연변이 및 결합 분석)을 수행할 수 있다. 이러한 종류의 실험은 ELISA, RIA, 표면 플라즈몬 공명, 유세포 분석(flow cytometry) 또는 당업계에서 이용 가능한 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항체 결합 분석을 사용하여 수행할 수 있다. 또한 EM 또는 결정학을 사용한 구조 연구에 의해 결합을 위해 경쟁하는 두 항체가 동일한 에피토프를 인식하는지를 입증할 수 있다.

[0046] 또 다른 양상에서, 항체는 추가의 "프레임워크" 영역을 포함하는 가변 서열에 의해 정의될 수 있다. 또한, 항체 서열은 선택적으로 하기에 더 상세히 논의된 방법을 사용하여 이들 서열과 달라질 수 있다. 예를 들어, 핵산 서열은 (a) 가변 영역이 경쇄 및 중쇄의 불변 도메인으로부터 분리될 수 있거나, (b) 핵산은 위에 제시된 것과 다를 수 있지만, 그에 의해 인코딩된 잔기에 영향을 미치지 않거나, (c) 핵산은 소정의 백분율, 예를 들어, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성만큼 위에 제시된 것과 다를 수 있거나, (d) 핵산은 약 50°C 내지 약 70°C의 온도에서 약 0.02M 내지 약 0.15M NaCl에 의해 제공되는 것과 같은 고온 조건 및/또는 저염으로 예시되는 바와 같이 높은 엄격성 조건 하에서 혼성화하는 능력으로 인해 위에 제시된 것과 다를 수 있거나, (e) 아미노산은 소정의 백분율, 예를 들어, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성만큼 위에 제시된 것과 다를 수 있거나, (f) 아미노산은 보존적 치환(아래에서 언급)을 가능하게 하여 위에 제시된 것과 다를 수 있다는 점에서 상기 제시된 것과 다를 수 있다.

[0047] 폴리뉴클레오타이드와 폴리펩타이드 서열을 비교할 때, 두 서열의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열이 하기에

기재된 바와 같이 최대 일치성을 위해 정렬될 때 동일한 경우 두 서열은 "동일하다"고 한다. 두 서열 간의 비교는 일반적으로 서열 유사성의 국소 영역을 확인하고 비교하기 위해 비교 창을 통해 서열을 비교함으로써 수행된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "비교 창"은 두 서열이 최적으로 정렬된 후 서열이 동일한 수의 연속 위치의 참조 서열과 비교될 수 있는 적어도 약 20개의 연속 위치, 일반적으로 30 내지 약 75, 40 내지 약 50개의 절편을 지칭한다.

[0048] 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 기본 매개변수를 사용하여 생물정보학 소프트웨어의 Lasergene 제품군 (DNASTAR, Inc., Madison, WI)에서 Megalign 프로그램을 사용하여 수행할 수 있다. 이 프로그램은 다음 참조문헌에 기재된 몇 가지 정렬 방식을 구현한다: 문헌[Dayhoff, M. O. (1978) A model of evolutionary change in proteins--Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M. O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington D.C. Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358; Hein J. (1990) Unified Approach to Alignment and Phylogeny pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, Calif.; Higgins, D. G. and Sharp, P. M. (1989) CABIOS 5:151-153; Myers, E. W. and Muller W. (1988) CABIOS 4:11-17; Robinson, E. D. (1971) Comb. Theor 11:105; Santou, N. Nes, M. (1987) Mol. Biol. Evol. 4:406-425; Sneath, P. H. A. and Sokal, R. R. (1973) Numerical Taxonomy--the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, Calif.; Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730].

[0049] 대안적으로, 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 문헌[Smith and Waterman(1981) Adv. Appl. Math 2:482]의 국소 동일성 알고리즘, 문헌[Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol. 48:443]의 동일성 정렬 알고리즘, 문헌[Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444]의 유사성 검색 방법, 이러한 알고리즘의 컴퓨터 구현(문헌[Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., Madison, Wis.]의 GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA) 또는 검사에 의해 수행될 수 있다.

[0050] 서열 동일성 및 서열 유사성 퍼센트를 결정하는데 적합한 알고리즘의 하나의 특정 예는 각각 문헌[Altschul *et al.* (1977) Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 and Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410]에 기재된 BLAST 및 BLAST 2.0 알고리즘이다. BLAST 및 BLAST 2.0은 예를 들어 본 명세서에 기재된 매개변수와 함께 사용되어 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드에 대한 서열 동일성 퍼센트를 결정할 수 있다. BLAST 분석을 수행하기 위한 소프트웨어는 미국 국립 생명 공학 정보 센터를 통해 공개적으로 제공된다. 항체 서열의 재배열된 특성과 각 유전자의 가변 길이는 단일 항체 서열에 대한 다회의 BLAST 검색이 필요하다. 또한 서로 다른 유전자를 수동으로 조립하는 것은 어렵고 오류가 발생하기 쉽다. 서열 분석 도구 IgBLAST(ncbi.nlm.nih.gov/igblast/의 전세계 웹)는 생식계열 V, D 및 J 유전자에 대한 매칭, 재배열 접합부의 세부사항, Ig V 도메인 프레임워크 영역의 표시 및 상보성 결정 영역을 확인한다. IgBLAST는 뉴클레오타이드 또는 단백질 서열을 분석할 수 있고 배치로 서열을 처리할 수 있으며 생식계열 유전자 데이터베이스 및 기타 서열 데이터베이스에 대한 검색을 동시에 가능하게 하여 가장 매칭되는 생식계열 V 유전자가 누락될 가능성을 최소화한다.

[0051] 하나의 예시적인 예에서, 누적 점수는 뉴클레오타이드 서열에 대해 매개변수 M(매칭되는 잔기 쌍에 대한 보상 점수; 항상 >0) 및 N(매칭되지 않는 잔기에 대한 페널티 점수; 항상 <0)을 사용하여 계산될 수 있다. 다음과 같은 경우 각 방향의 히트 단어(word hit) 확장이 중단된다: 누적 정렬 점수가 최대 달성 값에서 수량 X만큼 떨어진 경우; 하나 이상의 음수 점수 잔기 정렬의 누적으로 인해 누적 점수가 0 이하가 된 경우; 또는 서열의 말단에 도달한 경우. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬의 감도와 속도를 결정한다. BLASTN 프로그램(뉴클레오타이드 서열)은 기본적으로 단어 길이(W) 11, 예측치(E) 10, BLOSUM62 점수 매트릭스(문헌[Henikoff and Henikoff(1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89] 참조) 정렬, (B) 50, 예측치(E) 10, M=5, N=-4 및 두 가닥의 비교를 사용한다.

[0052] 아미노산 서열의 경우, 점수 매트릭스를 사용하여 누적 점수를 계산할 수 있다. 다음과 같은 경우 각 방향의 히트 단어 확장이 중단된다: 누적 정렬 점수가 최대 달성 값에서 수량 X만큼 떨어진 경우; 하나 이상의 음수 점수 잔기 정렬의 누적으로 인해 누적 점수가 0 이하가 된 경우; 또는 서열의 말단에 도달한 경우. BLAST 알고리즘 매개변수 W, T 및 X는 정렬의 감도와 속도를 결정한다.

[0053] 하나의 접근법에서, "서열 동일성 백분율"은 적어도 20개의 위치의 비교 창에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되며, 비교 창 내의 폴리뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드 서열의 일부는 2개의 서열의 최적 정렬을 위한 참조 서열(추가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20 퍼센트 이하, 일반적으로 5 내지

15 퍼센트, 또는 10 내지 12 퍼센트의 결실(즉, 갭) 또는 추가를 포함한다. 백분율은 매칭된 위치의 수를 산출하기 위해 두 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하고, 매칭된 위치의 수를 참조 서열의 총 위치 수(즉, 창 크기)로 나누고 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출하여 계산된다.

[0054] 항체를 정의하는 또 다른 방법은 기재된 항체 및 이의 항원 결합 단편 중 임의의 것의 "유도체"로서이다. 용어 "유도체"는 항원에 면역특이적으로 결합하지만 "모"(또는 야생형) 분자에 비해 1, 2, 3, 4, 또는 5개 이상의 아미노산 치환, 추가, 결실 또는 변형을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 이러한 아미노산 치환 또는 추가는 천연 발생(즉, DNA 인코딩) 또는 비천연 발생 아미노산 잔기를 도입할 수 있다. 용어 "유도체"는 예를 들어, 변이된 CH1, 힌지, CH2, CH3 또는 CH4 영역을 가짐으로써, 예를 들어 강화되거나 손상된 효과기 또는 결합 특성을 나타내는 변이체 Fc 영역을 갖는 항체 등을 형성하는 변이체로서 포함한다. 용어 "유도체"는 비-아미노산 변형, 예를 들어 글리코실화(예를 들어, 변이된 만노스, 2-N-아세틸글루코사민, 갈락토스, 푸코스, 글루코스, 시알산, 5-N-아세틸뉴라민산, 5-글리콜뉴라민산 등 함량을 가질 수 있음), 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 연결될 수 있는 등의 아미노산을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 변이된 탄수화물 변형은 다음 중 하나 이상을 조절한다: 항체의 가용화, 항체의 세포하 수송 및 분비 촉진, 항체 조립 촉진, 구조적 완전성 및 항체 매개 효과기 기능. 특정 실시형태에서, 변이된 탄수화물 변형은 탄수화물 변형이 부재하는 항체에 비해 항체 매개 효과기 기능을 향상시킨다. 변이된 항체 매개 효과기 기능을 유도하는 탄수화물 변형은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0055] 유도체 항체 또는 항체 단편은 항체 의존성 세포독성(ADCC), 항체 의존성 세포 식세포작용(ADCP), 항체 의존성 호중구 식세포작용(ADNP), 또는 항체 의존성 보체 침착(ADCD) 기능에서 바람직한 수준의 활성을 부여하기 위해 조작된 서열 또는 글리코실화 상태로 생성될 수 있고, 이는 비드 기반 또는 세포 기반 분석 또는 동물 모델의 생체내 연구에 의해 측정되는 바와 같다.

[0056] 다음에 제한되는 것은 아니나, 유도체 항체 또는 항체 단편은 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 제형화, 투니카마 이신의 대사 합성 등을 포함하는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 화학적 변형에 의해 변형될 수 있다. 일 실시형태에서, 항체 유도체는 모(parental) 항체와 유사하거나 동일한 기능을 가질 것이다. 또 다른 실시형태에서, 항체 유도체는 모 항체에 비해 변이된 활성을 나타낼 것이다. 예를 들어, 유도체 항체(또는 이의 단편)는 모 항체보다 이의 에피토프에 더 단단히 결합하거나 단백질 분해에 더 내성이 있을 수 있다.

[0057] III. 치료 방법

[0058] 본 발명은 포지오티닙 단독, 또는 HER2/HER3 표적화 항체와의 조합으로 암 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 치료는 또한 화학요법 또는 면역요법과 같은 다른 치료 요법과 조합될 수 있다. 본 발명의 특정 양상은 환자의 암 세포에서 NRG1 융합체의 존재에 기반하여 치료를 위해 암 환자를 선택하는데 사용될 수 있다. 다양한 양상에서, 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%의 암을 구성하는 세포가 NRG1 융합체를 보유할 수 있으며, 이는 환자가 치료 후보임을 나타낸다. 일부 양상에서, 환자의 암 세포는 EGFR T790 및/또는 EGFR C797에서 돌연변이가 부재한다. 일부 양상에서, 환자의 암 세포는 HER2 T798 및/또는 HER2 C805에서 돌연변이가 부재한다.

[0059] 특정 양상에서, 대상체로부터의 게놈 샘플을 분석함으로써 대상체는 NRG1 융합체가 있는 것으로 결정되었다. 일부 양상에서, 게놈 샘플은 타액, 혈액, 소변 또는 종양 조직으로부터 단리된다. 특정 양상에서, NRG1 융합체의 존재는 핵산 시퀀싱(예를 들어, 종양 조직의 DNA 시퀀싱 또는 혈장으로부터 순환 유리 DNA) 또는 PCR 분석에 의해 결정된다.

[0060] 특정 실시형태는 포지오티닙(HM781-36B, HM781-36, 및 1-[4-[4-(3,4-디클로로-2-플루오로아닐리노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일]옥시피페리딘-1-일]프로프-2-엔-1-온으로도 공지됨)의 NRG1 융합을 갖는 것으로 결정된 대상체에의 투여에 관한 것이다. 포지오티닙은 HER1, HER2 및 HER4를 포함한 티로신 키나제 수용체의 HER 패밀리를 통한 신호전달을 비가역적으로 차단하는 퀴나졸린 기반 범 HER(pan-HER) 억제제이다. 포지오티닙 또는 구조적으로 유사한 화합물(예를 들어, 미국 특허 제 8,188,102호 및 미국 특허 공개 제 20130071452호; 상기 문헌은 참조로 본 명세서에 포함됨)이 본 방법에서 사용될 수 있다.

[0061] 일부 양상에서, 포지오티닙은 포지오티닙 하이드로클로라이드 염으로서 추가로 정의된다. 특정 양상에서, 포지오티닙 하이드로클로라이드 염은 정제로 제형화된다. 포지오티닙은 정제와 같이 경구 투여될 수 있다. 포지오티

납은 4 내지 25 mg의 투여량, 예를 들어 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 특정 양상에서, 포지오티닙은 6 mg, 8 mg, 12 mg 또는 16 mg의 투여량으로 투여된다. 투여는 1일 2회, 매일, 격일로, 3일마다 또는 매주 이루어질 수 있다. 투여는 28 일 주기와 같이 연속적인 일정에 따라 이루어질 수 있다.

[0062] 특정 양상에서, 포지오티닙 및/또는 HER2/HER3 표적화 항체는 정맥내, 피하, 골내, 경구, 경피, 지속 방출, 제어 방출, 지연 방출, 좌제로서 또는 설하로 투여된다. 일부 양상에서, 포지오티닙 및/또는 HER2/HER3 표적화 항체의 투여는 국소, 지역 또는 전신 투여를 포함한다. 특정 양상에서, 포지오티닙 및/또는 HER2/HER3 표적화 항체는 2회 이상, 예컨대 매일, 격일로 또는 매주 투여된다.

[0063] 일부 양상에서, 포지오티닙은 예를 들어 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주, 1개월 이상과 같이 HER2/HER3 표적화 항체 이전 또는 이후에 투여된다. 일부 양상에서, 포지오티닙은 HER2/HER3 표적화 항체와 동시에 투여된다.

[0064] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 또는 "환자"는 대상 방법이 수행되는 임의의 개체를 지칭한다. 일반적으로 환자는 인간이지만, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 환자는 동물일 수 있다. 따라서 포유류, 예컨대 설치류(마우스, 랫트, 햄스터 및 기니피그 포함), 고양이, 개, 토끼, 농장 동물, 예컨대 소, 말, 염소, 양, 돼지 등 및 영장류(원숭이, 침팬지, 오랑우탄 및 고릴라 포함)는 환자의 정의에 포함된다.

[0065] "치료" 및 "치료하는"은 질병 또는 건강 관련 병태의 치료적 이점을 얻을 목적으로 대상체에 대한 치료제의 투여 또는 적용 또는 대상체에 대한 절차 또는 양식의 수행을 지칭한다. 예를 들어, 치료에는 투여 화학요법, 면역요법, 방사선요법, 수술 수행, 또는 이의 임의의 조합이 포함될 수 있다.

[0066] 본 명세서에 기재된 방법은 세포(예를 들어, 종양 세포)의 생존 또는 증식을 억제하고, 증식성 질병(예를 들어, 암, 건선)을 치료하고, 병원성 감염을 치료하는데 유용하다. 일반적으로, 용어 "암" 및 "암성"은 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 기재한다. 보다 구체적으로, 본 명세서에 제공된 방법과 관련하여 치료되는 암은 다음에 제한되는 것은 아니나, 고형 종양(solid tumor), 전이성 암, 또는 비전이성 암을 포함한다. 특정 실시형태에서, 암은 폐, 신장, 방광, 혈액, 뼈, 골수, 뇌, 유방, 결장, 식도, 십이지장, 소장, 대장, 결장, 직장, 항문, 잇몸, 머리, 간, 비인두, 목, 난소, 췌장, 전립선, 피부, 위, 고환, 혀 또는 자궁에서 유래할 수 있다.

[0067] 암은 구체적으로 하기 조직학적 유형일 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다: 신생물, 악성; 암종; 비소세포폐암; 신장암; 신세포 암종; 투명 세포 신세포 암종; 림프종; 모세포종; 육종; 암종, 미분화; 수막종; 뇌암; 구인두암; 비인두암; 담도암; 갈색 세포종; 췌도세포암; 리-프라우메니 종양; 갑상선 암; 부갑상선암; 뇌하수체 종양; 부신 종양; 골형성 육종 종양; 신경내분비종양; 유방암; 폐암; 두경부암; 전립선암; 식도암; 기관암; 간암; 방광암; 위암; 췌장암; 난소암; 자궁암; 자궁 경부암; 고환암; 결장암; 직장암; 피부암; 거대 및 방추 세포 암종; 소세포 암종; 소세포 폐암; 유두암종; 구강암; 구인두암; 비인두암; 호흡기암; 비뇨생식기암; 편평 세포 암종; 림프상피암종; 기저 세포 암종; 모모 암종; 이행 세포 암종; 유두 이행 세포 암종; 선암종; 위암; 기체트린종, 악성; 담관암종; 간세포 암종; 조합된 간세포 암종 및 담관암종; 섬유주 선암종; 선양낭성암종; 샘종성 폴립의 샘암종; 선암종, 가족성 폴립증; 고형 암종; 카르시노이드 종양, 악성; 분지-폐포 선암종; 유두 선암종; 발색단 암종; 호산구 암종; 호산성 선암종; 호염기구 암종; 투명 세포 선암종; 파립 세포 암종; 여포 선암종; 유두 및 여포 선암종; 비피막 경화성 암종; 부신 피질 암종; 자궁내막암종; 피부 부속기 암종; 아포크린 선암종; 피지선암종; 귀질 선암종; 점막표피양암종; 낭선암종; 유두 낭선암종; 유두 장액성 낭선암종; 점액성 낭선암종; 점액성 선암종; 인장 고리 세포 암종; 침윤성 관 암종; 수질암종; 소엽 암종; 염증성 암종; 파제트병, 유방; 포상 세포 암종; 선편평암종; 편평상피화생이 있는 선암종; 흉선종, 악성; 난소 기질 종양, 악성; 난포막세포종, 악성; 파립막 세포 종양, 악성; 남성모세포종, 악성; 세르톨리 세포 암종; 라이디히 세포 종양, 악성; 지질 세포 종양, 악성; 부신경절종, 악성; 유방외 부신경절종, 악성; 갈색 세포종; 사구체육종; 악성 흑색종; 흑색성 흑색종; 표재성 확산 흑색종; 거대 색소 모반의 악성 흑색종; 흑색종 악성 흑색종; 말단 흑자 흑색종; 결절성 흑색종; 상피세포 흑색종; 청색 모반, 악성; 육종; 섬유육종; 섬유성 조직구종, 악성; 점액육종; 지방육종; 평활근육종; 횡문근육종; 배아 횡문근육종; 폐포 횡문근육종; 기질 육종; 혼합 종양, 악성; 물러 혼합 종양; 신모세포종; 간모세포종; 암육종; 간엽종, 악성; 브레너 종양, 악성; 엽상 종양, 악성; 활액 육종; 중피종, 악성; 이상 생식세포종; 배아 암종; 기형종, 악성; 난소 기질, 악성; 융모막암종; 증신종, 악성; 혈관육종; 혈관내피종, 악성; 카포시 육종; 혈관 주위 세포종, 악성; 림프관육종; 골육종; 피질요골육종; 연골육종; 연골모세포종, 악성; 중간엽 연골육종; 뼈의 거대 세포 종양; 유wig 육종; 치성 종양, 악성;

변색성 상아육종; 흑색모세포종, 악성; 변색성 섬유육종; 내분비 또는 신경내분비암 또는 조혈암; 송과종, 악성; 척색종; 중추 또는 말초 신경계 조직암; 신경교종, 악성; 뇌실막종; 성상세포종; 원형질 성상세포종; 원 섬유성 성상세포종; 성상모세포종; 교모세포종; 희소돌기아교종; 희소돌기모세포종; 원시 신경외배엽; 소뇌 육종; 신경절신경모세포종; 신경 모세포종; 망막모세포종; 후각 신경성 종양; 수막종, 악성; 신경섬유육종; 신경 연종, 악성; 과립 세포 종양, 악성; B 세포 림프종; 악성 림프종; 호지킨병; 호지킨스; 저등급/여포성 비호지킨 림프종; 부속아종; 악성 림프종, 소림프구성; 악성 림프종, 대세포, 미만성; 악성 림프종, 여포; 균상 식육종; 외투 세포 림프종; 발덴스트롬의 거대글로불린혈증; 기타 특정 비호지킨 림프종; 악성 조직구증; 다발성 골수종; 비만 세포 육종; 면역증식성 소장 질병; 백혈병; 림프성 백혈병; 형질 세포 백혈병; 적혈구백혈병; 림프육종 세포 백혈병; 골수종; 비만 세포 육종; 면역증식성 소장 질병; 백혈병; 림프성 백혈병; 형질 세포 백혈병; 적혈구백혈병; 림프육종 세포 백혈병; 골수성 백혈병; 호염기성 백혈병; 호산구성 백혈병; 단핵구 백혈병; 비만 세포 백혈병; 거핵모구성 백혈병; 골수 육종; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프구성 백혈병(ALL); 모 세포 백혈병; 만성 골수성 백혈병; 및 모세포 백혈병.

[0068] 본 출원 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같이, 용어 "치료학적 이점" 또는 "치료학적으로 유효한"은 이 병태의 의학 적 치료와 관련하여 대상체의 삶의 질을 촉진하거나 향상시키는 임의의 것을 지칭한다. 여기에는 다음에 제한되 는 것은 아니나, 질병의 징후나 증상의 빈도나 중증도의 감소가 포함포함된다. 예를 들어, 암의 치료는 예를 들 어 종양의 침습성의 감소, 암의 성장 속도의 감소, 또는 전이의 예방을 포함할 수 있다. 암의 치료는 또한 암에 걸린 대상체의 생존을 연장하는 것을 지칭할 수 있다.

[0069] 마찬가지로, 환자의 유효한 반응 또는 치료에 대한 환자의 "반응성"은 질병 또는 장애의 위험이 있거나 이를 앓 고 있는 환자에게 부여되는 임상적 또는 치료적 이점을 지칭한다. 이러한 이점에는 세포 또는 생물학적 반응, 완전 반응, 부분 반응, 안정적인 질병(진행 또는 재발 없음) 또는 이후 재발이 있는 반응이 포함될 수 있다. 예 를 들어, 유효한 반응은 암 진단을 받은 환자에서 종양 크기의 감소 또는 무진행 생존일 수 있다.

[0070] 종양 병태 치료에 관하여, 종양 병태 치료는 종양 병태의 단계에 따라 다음 요법 중 하나 또는 조합을 포함한다: 종양 조직을 제거하기 위한 수술, 방사선 요법 및 화학요법. 다른 치료 요법은 항암제, 예를 들어 치 료 조성물 및 화학요법제의 투여와 조합될 수 있다. 예를 들어, 이러한 항암제로 치료될 환자는 또한 방사선 요 법을 받을 수 있고/거나 수술을 받을 수 있다.

[0071] 질병에 의한 치료를 위해, 치료학적 조성물의 적절한 투여량은 상기 정의된 바와 같이 치료될 질병의 유형, 질 병의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 임상 이력 및 체중에 대한 반응 및 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 제제는 한번에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 적합하게 투여될 수 있다.

[0072] 조합 요법을 포함하는 방법 및 조성물은 치료 또는 보호 효과를 향상시키고/거나 또 다른 항암 또는 항-과증식 요법의 치료 효과를 증가시킨다. 치료 및 예방 방법 및 조성물은 암세포의 사멸 및/또는 세포 과증식의 억제와 같은 적절한 효과를 달성하는데 유효한 조합된 양으로 제공될 수 있다. 조직, 종양 또는 세포는 하나 이상의 제 제를 포함하거나, 조직, 종양 및/또는 세포를 둘 이상의 별개의 조성물 또는 제형과 접촉시킴으로써 하나 이상 의 조성물 또는 약리학적 제형(들)과 접촉될 수 있다. 또한, 이러한 조합 요법은 방사선 요법, 외과 요법 또는 면역요법과 함께 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0073] 조합 투여는 동일한 투여 형태로 2종 이상의 제제의 동시 투여, 별도의 투여 형태로의 동시 투여, 및 개별 투여 를 포함할 수 있다. 즉, 본 발명의 치료 조성물 및 다른 치료제는 동일한 제형으로 함께 제형화되어 동시에 투 여될 수 있다. 대안적으로, 본 치료 조성물 및 또 다른 치료제는 동시에 투여될 수 있으며, 두 제제는 별개의 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 치료제는 바로 다음에 다른 치료제가 투여될 수 있거나 그 반대의 경우 도 마찬가지로이다. 별도의 투여 프로토콜에서, 대상 치료 조성물 및 다른 치료제는 몇 분 간격으로, 또는 몇 시 간 간격으로, 또는 며칠 간격으로 투여될 수 있다.

[0074] 항암 1차 치료는 2차 항암 치료 전, 동안, 후에, 또는 다양한 조합으로 투여될 수 있다. 투여는 동시에 수 분, 수일에서 수주에 이르는 간격으로 이루어질 수 있다. 1차 치료가 2차 치료와 별도로 환자에게 제공되는 실 시형태에서, 일반적으로 두 화합물이 여전히 완자에 유리한 조합된 효과를 작용할 수 있도록 각 전달 시간 사이 에 상당한 기간이 만료되지 않도록 할 것이다. 이러한 경우에, 환자에게 제1 요법 및 제2 요법을 서로 약 12 내 지 24시간 또는 72시간 이내에, 보다 구체적으로 서로 약 6 내지 12시간 이내에 제공할 수 있는 것으로 고려된 다. 일부 상황에서는 치료 기간을 각 투여 사이에 몇 일(2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일)에서 몇 주(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8주)가 경과하도록 크게 연장하는 것이 바람직할 수 있다.

- [0075] 특정 실시형태에서, 치료 과정은 1 내지 90일 이상(이러한 범위는 중간 날짜를 포함함) 지속될 것이다. 하나의 제제는 1일 내지 90일(이러한 범위는 중간 날짜를 포함함) 중 임의의 날 또는 이의 임의의 조합에 제공될 수 있고, 다른 제제는 1일 내지 90일(이러한 범위는 중간 날짜를 포함함) 중 임의의 날 또는 이의 임의의 조합에 제공될 수 있는 것으로 고려된다. 하루(24시간 기간) 내에 환자에게 제제(들)를 한 번 또는 여러 번 투여할 수 있다. 더욱이, 치료 과정 후에, 항암 치료가 투여되지 않는 기간이 있는 것으로 고려된다. 이 기간은 예후, 강도, 건강 등과 같은 환자의 상태에 따라 1 내지 7일 및/또는 1 내지 5주 및/또는 1 내지 12개월 이상(이러한 범위에는 중간 날짜를 포함함)이 지속될 수 있다. 필요에 따라 치료 주기가 반복될 것으로 예상된다.
- [0076] 다양한 조합이 사용될 수 있다. 아래 예의 경우, (a) 포지오티닙은 "A"이고 HER2/HER3 표적화 항체는 "B"이거나 (b) 단독으로 또는 HER2/HER3 표적화 항체와 조합하여 포지오티닙은 "A"이고 또 다른 항암 요법은 "B"이다:
- [0077] A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B
- [0078] B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A
- [0079] B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A
- [0080] 본 발명의 임의의 화합물 또는 요법을 환자에게 투여하는 것은 제제의 독성이 있는 경우 이를 고려하여 이러한 화합물의 투여를 위한 일반적인 프로토콜을 따를 것이다. 따라서, 일부 실시형태에서 조합 요법에 기인하는 독성을 모니터링하는 단계가 있다.
- [0081] **1. 화학 요법**
- [0082] 매우 다양한 화학요법제가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. "화학 요법"이라는 용어는 암을 치료하기 위해 약제를 사용하는 것을 지칭한다. "화학요법제"는 암 치료에 투여되는 화합물 또는 조성물을 내포하기 위해 사용된다. 이러한 제제 또는 약제는 세포내 활성 방식, 예를 들어 세포 주기에 영향을 미치는지 및 그 단계에 따라 분류된다. 대안적으로, 제제는 DNA를 직접 교차 연결하거나, DNA에 삽입하거나, 핵산 합성에 영향을 주어 염색체 이상 및 유사분열 이상을 유도하는 능력을 기반으로 특성화될 수 있다.
- [0083] 화학요법제의 예에는 티오테파(thiotepa) 및 사이클로포스파미드(cyclophosphamide)와 같은 알킬화제; 부숴판(busulfan), 임프로숴판(improsulfan), 피포숴판(piposulfan)과 같은 알킬숴판산염; 벤조도파(benzodopa), 카보쿠온(carboquone), 메투레도파(meturedopa) 및 우레도파(uredopa)와 같은 아지리딘(aziridine); 알트레타민(altretamine), 트리에틸렌멜라민(triethylenemelamine), 트리에틸렌포스포르아미드(triethylenephosphoramidate), 트리에틸렌티오포스포르아미드(triethylenethiophosphoramidate), 및 트리에틸올로멜라민(trimethylolomelamine)을 포함하는 에틸렌이민(ethylenimine) 및 메틸아멜라민(methylamelamine); 아세토게닌(acetogenin)(특히 불라타신(bullatacin) 및 불라타시논(bullatacinone)); 캄프토테신(camptothecin)(합성 유사체 토폠테칸(topotecan) 포함); 브리오스타틴(bryostatins); 칼리스타틴(callystatin); CC-1065(이의 아도제레스인(adozelesin), 카르젤레스인(carzelesin) 및 비젤레스인(bizelesin) 합성 유사체 포함); 크립토피신(cryptophycin)(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 도라스타틴(dolastatin); 듀오카르마이신(duocarmycin)(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘루테로빈(eleutherobin); 판크라티스타틴(pancratistatin); 사르코딕틴(sarcodictyin); 스폰지스타틴(spongistatin); 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 콜로포스파미드(cholophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로레타민(mechlorethamine), 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드(mechlorethamine oxide hydrochloride), 멜팔란(melphalan), 노벤비친(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide) 및 우라실 머스타드(uracil mustard)와 같은 질소 머스타드(nitrogen mustard); 카르무스틴(carmustine), 클로로조토신(chlorozotocin), 포테무스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine) 및 란임누스틴(ranimustine)과 같은 니트로우레아(nitrosurea); 엔디인(enediynes) 항생제(예를 들어, 칼리케아미신(calicheamicin), 특히 칼리케아미신 감마I 및 칼리케아미신 오메가I1)와 같은 항생제; 다이네미신(dynemicin) A를 포함하는 다이네미신; 클로드로네이트(clodronate)와 같은 비스포스포네이트(bisphosphonate); 에스페라미신(esperamicin)뿐만 아니라; 네오카르지노스타틴 발색단(neocarzinostatin chromophore) 및 관련 발색단백 엔디인 항생물질 발색단, 아클라시노마이신(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 아우트라르니신(authrarnycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycin), 각티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르미노마이신(carminomycin), 카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이시니스(chromomycinis), 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin), 데토루비신(detorubicin), 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(doxorubicin)(모르폴리노

-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신 포함), 에피루비신(epirubicin), 에소루비신(esorubicin), 이다루비신(idarubicin), 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신 C(mitomycin C), 마이코페놀산(mycophenolic acid), 노갈라리신(nogalarnycin), 올리보마이신(olivomycin), 페플로마이신(peplomycin), 포트피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신(puromycin), 퀘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin), 스트렙토니그린(streptonigrin), 스트렙토조신(streptozocin), 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin), 및 조루비신(zorubicin)과 같은 미토마이신(mitomycin); 메토틱세이트(methotrexate) 및 5-플루오로우라실(5-fluorouracil)(5-FU)과 같은 항대사물질; 데놉테린(denopterin), 프테롭테린(pteropterin) 및 트리메트렉세이트(trimetrexate)와 같은 엽산 유사체; 플루다라빈(fludarabine), 6-메르캅토피린(6-mercaptopurine), 티아미프린(thiamiprine) 및 티오구아닌(thioguanine)과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자우리딘(6-azauridine), 카르모푸르(carmofur), 시타라빈(cytarabine), 디데옥시우리딘(dideoxyuridine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine) 및 플록수리딘(floxuridine)과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피티오스탄올(epitioastanol), 메피티오스탄(mepitioastane) 및 테스트라톤(testolactone)과 같은 안드로젠(androgen); 미토탄(mitotane) 및 트리로스탄(trilostane)과 같은 항-부신; 프롤린산(frolic acid)과 같은 엽산 보충제; 아세글라톤(aceglatone); 알도포스파미드(aldophosphamide) 배당체; 아미노레불린산(아미노레블리닉산)(aminolevulinic acid); 에닐라실(eniluracil); 암사크린(amsacrine); 베스트라부실(bestrabucil); 비산트렌(bisantrene); 에다트렉세이트(edatraxate); 데파민(defofamine); 데메콜린(demecolcine); 디아지쿠온(diaziqune); 엘포르미틴(elformithine); 엘립티늄 아세테이트(elliptinium acetate); 에포틸론(epothilone); 에토글루시드(etoglucid); 질산갈륨(gallium nitrate); 하이드록시우레아(하이드록시우레아); 렌티난(lentinan); 로니다이닌(lonidainine); 메이탄신(maytansine) 및 안사미토신(ansamitocin)과 같은 메이탄시노이드(maytansinoid); 미토구아존(mitoguanzone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피단몰(mopidanmol); 니트라에린(nitraerine); 펜토스타틴(pentostatin); 페나멧(phenamet); 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(loxoxantrone); 포도필린산(podophyllinic acid); 2-에틸히드라지드(2-ethylhydrazide); 프로카바진(procarbazine); PSK다당류 복합체; 라족산(razoxane); 리족신(rhizoxin); 시조피란(sizofiran); 스피로게르마늄(spirogermanium); 테누아존산(tenuazonic acid); 트리아지쿠온(triaziqune); 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민(2,2',2"-trichlorotriethylamine); 트리코테센(trichothecene)(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A) 및 안귀딘(anguidine)); 우레탄(urethane); 빈데신(vindesine); 다카바진(dacarbazine); 만노무스틴(mannomustine); 미토브로니톨(mitobronitol); 미톨락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신(gacytosine); 아라비노사이드(arabinoside)("Ara-C"); 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 파클리탁셀(taxoid) 및 도세탁셀 젬시타빈(docetaxel gemcitabine)과 같은 파클리탁셀(paclitaxel), 6-티오구아닌(6-thioguanine), 메르캅토피린(mercaptopurine), 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 카보플라틴(carboplatin)과 같은 백금 배위 복합체, 빈블라스틴(vinblastine), 백금, 에토포사이드(etoposide)(VP-16), 이포스파미드(ifosfamide), 미톡산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴(vincristine); 비노렐빈(vinorelbine); 노반트론(novantrone); 테니포사이드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신(daunomycin); 아미노프테린(aminopterin); 젤로다(xeloda); 이반드로네이트(ibandronate); 이리노테칸(irinotecan)(예를 들어, CPT-11); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로니틴(difluoromethylornithine)(DFMO); 레티노산(retinoic acid;)과 같은 레티노이드(retinoid); 카페시타빈(capecitabine); 카보플라틴(carboplatin), 프로카바진(procarbazine), 플리코마이신(plicomycin), 젬시타비엔(gemcitabien), 나벨빈(navelbine), 파르네실-단백질 탄스페라제 억제제(farnesyl-protein transferase inhibitor), 트랜스플라티늄(transplatinum), 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산, 또는 유도체를 포함한다.

[0084]

2. 방사선요법

[0085]

DNA 손상을 유발하고 광범위하게 사용되어 온 다른 인자에는 일반적으로 γ -선, X-선, 및/또는 중양 세포에 대한 방사성 동위원소의 유도된 전달로 알려진 것이 포함된다. 마이크로파, 양성자 빔 조사(미국 특허 제 5,760,395호 및 제 4,870,287호) 및 UV 조사와 같은 다른 형태의 DNA 손상 인자도 고려된다. 이러한 모든 인자가 DNA, DNA 전구체, DNA 복제 및 복구, 염색체 조립 및 유지에 대한 광범위한 손상에 영향을 미칠 가능성이 가장 높다. X선의 선량 범위는 장기간(3 내지 4주) 동안 50 내지 200 켈트겐의 일일 선량에서 2000 내지 6000 켈트겐의 단일 선량 범위이다. 방사성 동위원소의 선량 범위는 매우 다양하며 동위원소의 반감기, 방출되는 방사선의 강도와 유형, 종양 세포의 흡수에 따라 다르다.

[0086] 3. 면역요법

[0087] 당업자는 추가적인 면역요법이 본 발명의 방법과 조합하여 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 암 치료에 관련하여, 면역치료제는 일반적으로 암세포를 표적화하고 파괴하기 위해 면역 효과기 세포(immune effector cell) 및 분자의 사용에 의존한다. 리투시맵(Rituxan®)이 이러한 예이다. 면역 효과기는 예를 들어 종양 세포 표면의 일부 마커에 특이적인 항체일 수 있다. 항체는 단독으로 요법의 효과기 역할을 하거나 다른 세포를 모집하여 실제로 세포 사멸에 영향을 미칠 수 있다. 항체는 또한 약제 또는 독소(화학요법제, 방사성핵종(radionuclide), 리신 A 사슬, 콜레라 독소, 백일해 독소 등)에 접합될 수 있고 단지 표적화제로 작용할 수 있다. 대안적으로, 효과기는 종양 세포 표적과 직접 또는 간접적으로 상호작용하는 표면 분자를 운반하는 림프구일 수 있다. 다양한 효과기 세포에는 세포독성 T 세포 및 NK 세포가 포함된다.

[0088] 면역요법의 일 양상에서, 종양 세포는 표적화될 수 있는, 즉 대다수의 다른 세포에 존재하지 않는 일부 마커를 보유해야 한다. 많은 종양 마커가 존재하고 이 중 임의의 것이 본 발명에 관련하여 표적화에 적합할 수 있다. 일반적인 종양 마커는 CD20, 암배아 항원, 티로시나제(p97), gp68, TAG-72, HMFG, 시알릴 루이스 항원, MucA, MucB, PLAP, 라미닌 수용체, erb B 및 p155를 포함한다. 면역 요법의 다른 양상은 항암 효과와 면역 자극 효과를 조합하는 것이다. 사이토카인, 예컨대 IL-2, IL-4, IL-12, GM-CSF, 감마-IFN, 케모카인, 예컨대 MIP-1, MCP-1, IL-8, 및 성장 인자, 예컨대 FLT3 리간드를 포함한 면역 자극 분자가 또한 존재한다.

[0089] 현재 조사 중이거나 사용 중인 면역 요법의 예는 면역 애주번트(adjutant), 예를 들어 마이코박테리움 보비스(Mycobacterium bovis), 플라스모디움 팔시파룸(Plasmodium falciparum), 디니트로클로로벤젠 및 방향족 화합물(미국 특허 제 5,801,005호 및 제 5,739,169호; 문헌[Hui and Hashimoto, Infection Immun., 66(11):5329-5336, 1998; Christodoulides et al., Microbiology, 144(Pt 11):3027-3037, 1998]); 사이토카인 요법, 예를 들어, 인터페론 α , β , 및 γ , IL-1, GM-CSF, 및 TNF (문헌[Bukowski et al., Clinical Cancer Res., 4(10):2337-2347, 1998; Davidson et al., J. Immunother., 21(5):389-398, 1998; Hellstrand et al., Acta Oncologica, 37(4):347-353, 1998]); 유전자 요법, 예를 들어, TNF, IL-1, IL-2, 및 p53 (문헌[Qin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(24):14411-14416, 1998; Austin-Ward and Villaseca, Revista Medica de Chile, 126(7):838-845, 1998]; 미국 특허 제 5,830,880호 및 제 5,846,945호); 및 단일클론 항체, 예를 들어, 항-CD20, 항-강글리오사이드 GM2, 및 항-p185 (문헌[Hanibuchi et al., Int. J. Cancer, 78(4):480-485, 1998]; 미국 특허 제 5,824,311호)이다. 하나 이상의 항암 요법이 본 명세서에 기재된 항체 요법과 함께 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0090] 일부 실시형태에서, 면역 요법은 생체외에서 생성된 자가 항원-특이적 T 세포의 전달을 포함하는 입양 면역요법(adoptive immunotherapy)일 수 있다. 입양 면역 요법에 사용되는 T 세포는 항원 특이적 T 세포의 확장 또는 유전 공학을 통한 T 세포의 재유도에 의해 생성될 수 있다. 종양 특이적 T 세포의 단리 및 전달은 흑색종 치료에 성공적인 것으로 나타났다. T 세포의 새로운 특이성은 트랜스제닉 T 세포 수용체 또는 키메라 항원 수용체(CAR)의 유전적 전달을 통해 성공적으로 생성되었다. CAR은 단일 융합체 분자에서 하나 이상의 신호전달 도메인과 관련된 표적화 모이어티로 구성된 합성 수용체이다. 일반적으로, CAR의 결합 모이어티는 가요성 링커(linker)에 의해 연결된 단일클론 항체의 경쇄 및 가변 단편을 포함하는 단일 사슬 항체(scFv)의 항원 결합 도메인으로 구성된다. 수용체 또는 리간드 도메인을 기반으로 하는 결합 모이어티가 또한 성공적으로 사용되었다. 1세대 CAR의 신호전달 도메인은 CD3제타 또는 Fc 수용체 감마 사슬의 세포질 영역에서 유래한다. CAR은 림프종 및 고형 종양을 포함한 다양한 악성 종양의 종양 세포 표면에서 발현되는 항원에 대해 T 세포가 성공적으로 재유도되도록 했다.

[0091] 일 실시형태에서, 본 출원은 암 치료를 위한 조합 요법을 제공하며, 조합 요법은 입양 T 세포 요법 및 체크포인트 억제제를 포함한다. 일 양상에서, 입양 T 세포 요법은 자가 및/또는 동종이계 T-세포를 포함한다. 또 다른 양상에서, 자가 및/또는 동종이계 T-세포는 종양 항원에 대해 표적화된다.

[0092] 면역조절제는 면역 체크포인트 억제제, 공자극 분자의 작용제(agonist), 및 면역 억제 분자의 길항제를 포함한다. 면역조절제는 소분자, 리간드 또는 수용체의 재조합 형태와 같은 약제, 또는 인간 항체와 같은 항체일 수 있다(예를 들어, 국제 특허 공개 W02015/016718; 문헌[Pardoll, Nat Rev Cancer, 12(4): 252-264, 2012]; 둘 모두 본 명세서에 참조로 포함됨). 면역 체크포인트 단백질 또는 이의 유사체의 공지된 억제제가 사용될 수 있으며, 특히 키메라화, 인간화 또는 인간 형태의 항체가 사용될 수 있다. 당업자가 알고 있는 바와 같이, 본 개시내용에서 언급된 특정 항체에 대해 대안 및/또는 균등 명칭이 사용될 수 있다. 이러한 대안 및/또는 균등 명칭은 본 개시내용에 관련하여 상호 혼용된다. 예를 들어, 램브롤리주맵은 대안 및 균등 명칭 MK-3475 및 펨브롤

리주맙으로도 공지되어 있는 것으로 알려져 있다.

[0093] 공자극 분자는 면역 세포 표면의 수용체, 예를 들어 CD28, 4-1BB, OX40(CD134로도 공지됨), ICOS 및 GITR과 상호작용하는 리간드이다. 예를 들어, 인간 OX40의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_003318을 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 항-OX40 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-OX40 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-OX40 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-OX40 항체는 PF-04518600이다(예를 들어, WO 2017/130076 참조). ATOR-1015는 CTLA4 및 OX40을 표적화하는 이중특이적 항체이다(예를 들어, WO 2017/182672, WO 2018/091740, WO 2018/202649, WO 2018/002339 참조).

[0094] 본 명세서에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 공자극 분자는 CD278로도 알려진 ICOS이다. 인간 ICOS의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_036224를 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-ICOS 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-ICOS 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-ICOS 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-ICOS 항체는 JTX-2011(예를 들어, WO 2016/154177, WO 2018/187191 참조) 및 GSK3359609(예를 들어, WO 2016/059602 참조)를 포함한다.

[0095] 본 명세서에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 공자극 분자는 TNFRSF18 및 AITR로도 공지된 글루코코르티코이드-유도 종양 괴사 인자 수용체-관련 단백질(GITR)이다. 인간 GITR의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_004186을 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 항-GITR 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-GITR 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-GITR 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-GITR 항체는 TRX518이다(예를 들어, WO 2006/105021 참조).

[0096] 면역 체크포인트 차단에 의해 표적화될 수 있는 면역 체크포인트 단백질에는 아데노신 A2A 수용체(A2AR), B7-H3(CD276으로도 공지됨), B 및 T 림프구 감쇠기(BTLA), CCL5, CD27, CD38, CD8A, CMKLR1, 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(CTLA-4, CD152로도 공지됨), CXCL9, CXCR5, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-E, 킬러-세포 면역글로불린(KIR), 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3, CD223으로도 공지됨), Mer 티로신 키나제(MerTK), NKG7, 예정된 사멸 1(PD-1), 예정된 사멸-리간드 1(PD-L1, CD274로도 공지됨), PDCD1LG2, PSMB10, STAT1, Ig 및 ITIM 도메인이 있는 T 세포 면역수용체(TIGIT), T 세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3(TIM-3), T 세포 활성화의 V 도메인 Ig 억제제(VISTA, C10orf54로도 공지됨)가 포함된다. 특히 PD-1 축 및/또는 CTLA-4를 표적화하는 면역 체크포인트 억제제는 다양한 암 유형에 걸쳐 광범위하게 FDA 승인을 받았다.

[0097] 일부 실시형태에서, PD-1 결합 길항제(antagonist)는 PD-1이 이의 리간드 결합 대상에 결합하는 것을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-1 리간드 결합 대상은 PD-L1 및/또는 PD-L2이다. 또 다른 실시형태에서, PD-L1 결합 길항제는 이의 결합 대상에 대한 PD-L1의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L1 결합 대상은 PD-1 및/또는 B7-1이다. 또 다른 실시형태에서, PD-L2 결합 길항제는 이의 결합 대상에 대한 PD-L2의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양상에서, PD-L2 결합 대상은 PD-1이다. 길항제는 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질, 또는 올리고펩타이드일 수 있다. 예시적인 항체는 미국 특허 제 8,735,553호, 제 8,354,509호 및 제 8,008,449호에 기재되어 있으며, 이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 명세서에서 제공되는 방법에 사용하기 위한 다른 PD-1 축 길항제는 미국 특허 출원 공개 제 2014/0294898호, 제 2014/022021호, 및 제 2011/0008369호에 기재된 것과 같이 당업계에 공지되어 있으며, 이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0098] 일부 실시형태에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체)이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 및 CT-011로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, PD-1 결합 길항제는 면역부착소(예를 들어, 불변 영역(예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역부착소임)이다. 일부 실시형태에서, PD-1 결합 길항제는 AMP-224이다. MDX-1106-04, MDX-1106, ONO-4538, BMS-936558 및 OPDIVO®로도 공지된 니볼루맙은 WO2006/121168에 기재되어 있는 항-PD-1 항체이다. MK-3475, Merck 3475, 람브롤리주맙, KEYTRUDA® 및 SCH-900475로도 알려진 펌브롤리주맙은 WO2009/114335에 기재된 항-PD-1 항체이다. hBAT

또는 hBAT-1로도 알려진 CT-011은 WO2009/101611에 기재된 항-PD-1 항체이다. B7-DCIg로도 알려진 AMP-224는 WO2010/027827 및 WO2011/066342에 기재된 PD-L2-Fc 융합체 가용성 수용체이다.

[0099] 본 명세서에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트 단백질은 CD152로도 알려진 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(CTLA-4)이다. 인간 CTLA-4의 완전한 cDNA 서열은 Genbank 수탁 번호 L15006을 가지고 있다. CTLA-4는 T 세포 표면에 존재하며 항원 제시 세포 표면의 CD80 또는 CD86에 결합될 때 "꺼짐" 스위치 역할을 한다. CTLA-4는 T 세포 공자극 단백질인 CD28과 유사하며 두 분자 모두 항원 제시 세포에서 각각 B7-1 및 B7-2라고도 하는 CD80 및 CD86에 결합한다. CTLA-4는 억제 신호를 T 세포에 전달하고 CD28은 자극 신호를 전달한다. 세포내 CTLA-4는 조절 T 세포에도 존재하며 그 기능에 중요할 수 있다. T 세포 수용체 및 CD28을 통한 T 세포 활성화는 B7 분자에 대한 억제 수용체인 CTLA-4의 발현을 증가시킨다.

[0100] 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CTLA-4 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질, 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-CTLA-4 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-CTLA-4 항체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 8,119,129; PCT 공개 WO 01/14424, WO 98/42752, WO 00/37504 (CP675,206, 또한 트레멜리무맙으로도 알려져 있으며; 공식 명칭은 티실리무맙임); 미국 특허 제 6,207,156; 문헌[Hurwitz *et al.* (1998) *Proc Natl Acad Sci USA*, 95(17): 10067-10071; Camacho *et al.* (2004) *J Clin Oncology*, 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206); 및 Mokyr *et al.* (1998) *Cancer Res*, 58:5301-5304]에 개시된 항-CTLA-4 항체가 본 명세서에 개시된 방법에 사용될 수 있다. 상기 언급된 각각의 간행물의 교시 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. CTLA-4에 대한 결합에 대해 이러한 기술분야에서 인정된 항체와 경쟁하는 항체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 인간화 CTLA-4 항체는 국제 특허 출원 WO2001/014424, WO2000/037504, 및 미국 특허 제 8,017,114호에 기재되어 있고; 모두 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0101] 예시적인 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(ipilimumab) (또한 10D1, MDX- 010, MDX- 101, 및 Yervoy®로도 공지됨) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다(예를 들어, WO 01/14424 참조). 다른 실시형태에서, 항체는 이필리무맙의 중쇄 및 경쇄 CDR 또는 VR을 포함한다. 따라서, 일 실시형태에서, 항체는 이필리무맙의 VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3 도메인, 및 이필리무맙의 VL 영역의 CDR1, CDR2, 및 CDR3 도메인을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 같은 CTLA-4 상의 동일한 에피토프와 결합하고/거나, 이에 결합하기 위해 경쟁한다. 또 다른 실시형태에서, 항체는 상기 언급된 항체와 적어도 약 90%의 가변 영역 아미노산 서열 동일성을 갖는다(예를 들어, 이필리무맙과 적어도 약 90%, 95%, 또는 99% 가변 영역 동일성). CTLA-4를 조절하기 위한 다른 분자에는 미국 특허 제 5844905호, 제 5885796호 및 국제 특허 출원 WO1995001994 및 WO1998042752 (상기 문헌은 모두 본 명세서에 참조로 포함됨)에 기재된 것과 같은 CTLA-4 리간드 및 수용체; 본 명세서에 참조로 포함되는 미국 특허 제 8329867호에 기재된 것과 같은 면역부착소를 포함한다.

[0102] 본 명세서에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트 단백질은 CD223으로도 알려진 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3)이다. 인간 LAG-3의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP-002277을 갖는다. LAG-3는 활성화된 T 세포, 천연 살해 세포, B 세포 및 형질세포양 수지상 세포의 표면에 존재한다. LAG-3는 항원 제시 세포 표면의 MHC 클래스 II에 결합될 때 "꺼짐" 스위치 역할을 한다. LAG-3의 억제제는 효과기 T 세포와 억제제 조절 T 세포를 모두 활성화한다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-LAG-3 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-LAG-3 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-LAG-3 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-LAG-3 항체는 렐라트림 Mab(relatlimab)(BMS-986016으로도 공지됨) 또는 이의 항원 결합 단편 및 변이체이다(예를 들어, WO 2015/116539 참조). 다른 예시적인 항-LAG-3 항체는 TSR-033(예를 들어, WO 2018/201096 참조), MK-4280, 및 REGN3767을 포함한다. MGD013은 WO 2017/019846에 기재된 항-LAG-3/PD-1 이중특이적 항체이다. FS118은 WO 2017/220569에 기재된 항-LAG-3/PD-L1 이중특이적 항체이다.

[0103] 본 명세서에서 제공되는 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트 단백질은 C10orf54로도 알려진 V-도메인 Ig T 세포 활성화 억제인자(VISTA)이다. 인간 VISTA의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_071436을 갖는다. VISTA는 백혈구에 존재하며 T 세포 효과기 기능을 억제한다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-VISTA3 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-VISTA 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으

로, 당업계에서 인정된 항-VISTA 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-VISTA 항체는 JNJ-61610588(온바틸리맵(onvatilimab)으로도 공지됨)이다(예를 들어, WO 2015/097536, WO 2016/207717, WO 2017/137830, WO 2017/175058 참조). VISTA는 또한 PD-L1 및 VISTA 둘 모두를 선택적으로 표적화하는 소분자 CA-170으로 억제될 수 있다(예를 들어, WO 2015/033299, WO 2015/033301 참조).

[0104] 본 명세서에 제공된 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트 단백질은 CD38이다. 인간 CD38의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_001766을 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-CD38 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체, 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-CD38 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에서 인정된 항-CD38 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-CD38 항체는 다라투무맵(daratumumab)이다(예를 들어, 미국 특허 제 7,829,673호 참조).

[0105] 본 명세서에서 제공되는 방법에서 표적화될 수 있는 또 다른 면역 체크포인트 단백질은 Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT)이다. 인간 TIGIT의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_776160을 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-TIGIT 항체(예를 들어, 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체), 이의 항원 결합 단편, 면역부착소, 융합체 단백질 또는 올리고펩타이드이다. 본 방법에 사용하기에 적합한 항-인간-TIGIT 항체(또는 이로부터 유래된 VH 및/또는 VL 도메인)는 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 대안적으로, 당업계에 인정된 항-TIGIT 항체가 사용될 수 있다. 예시적인 항-TIGIT 항체는 MK-7684이다(예를 들어, WO 2017/030823, WO 2016/028656 참조).

[0106] 면역조절을 위해 표적화될 수 있는 다른 면역 억제 분자는 STAT3 및 인돌아민 2,3-디옥시게나제(IDO)를 포함한다. 예를 들어, 인간 IDO의 완전한 단백질 서열은 Genbank 수탁 번호 NP_002155를 갖는다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 소분자 IDO 억제제이다. 예시적인 소분자는 BMS-986205, 에파카도스타트(epacadostat)(INCB24360), 및 나복시모드(navoximod)(GDC-0919)를 포함한다.

[0107] 4. 수술

[0108] 암에 걸린 사람의 대략 60%는 예방, 진단 또는 병기결정(staging), 치료 및 완화 수술을 포함하는 일부 유형의 수술을 받을 것이다. 치료 수술은 암 조직의 전체 또는 일부를 물리적으로 제거, 절개 및/또는 파괴하는 절제를 포함하며 본 발명의 치료, 화학 요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 유전자 요법, 면역요법 및/또는 대체 요법과 같은 다른 요법과 함께 사용될 수 있다. 종양 절제는 종양의 적어도 일부를 물리적으로 제거하는 것을 지칭한다. 종양 절제에 더해서, 수술에 의한 치료에는 종양 절제 외에 레이저 수술, 냉동 수술, 전기 수술, 현미경으로 제어되는 수술(모스 수술(Mohs' surgery)) 등이 있다.

[0109] 암 세포, 조직 또는 종양의 일부 또는 전부를 절개하면 체내에 공동(cavity)이 형성될 수 있다. 치료는 추가 항암 요법과 함께 관류, 직접 주사 또는 해당 부위의 국소 적용에 의해 달성될 수 있다. 이러한 치료는 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일마다, 또는 1, 2, 3, 4 및 5주마다 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월마다 반복될 수 있다. 이러한 치료 역시 다양한 투여량으로 이루어질 수 있다.

[0110] 5. 다른 제제

[0111] 치료의 치료학적 효능을 개선하기 위해 다른 제제가 본 발명의 특정 양상과 조합되어 사용될 수 있음이 고려된다. 이러한 추가 제제에는 세포 표면 수용체 및 GAP 접합의 상향 조절에 영향을 미치는 제제, 세포증식억제 및 분화 제제, 세포 부착 억제제, 아포토시스 유도제에 대한 과증식성 세포의 민감도를 증가시키는 제제, 또는 기타 생물학적 제제가 포함된다. GAP 접합의 수를 증가시킴으로써 세포간 신호전달의 증가는 이웃하는 과증식 세포 집단에 대한 항-과증식 효과를 증가시킬 것이다. 다른 실시형태에서, 세포증식억제 또는 분화제는 치료의 항-과증식 효능을 개선하기 위해 본 발명의 특정 양상과 조합하여 사용될 수 있다. 세포 부착의 억제제는 본 발명의 효능을 개선하기 위해 고려된다. 세포 부착 억제제의 예는 초점 부착 키나제(FAK) 억제제 및 로바스타틴(Lovastatin)이다. 항체 c225와 같이 아포토시스에 대한 과증식 세포의 민감도를 증가시키는 다른 제제가 치료 효능을 개선하기 위해 본 발명의 특정 양상과 조합되어 사용될 수 있음이 추가로 고려된다.

[0112] IV. 키트

[0113] 본 발명의 다양한 양상에서, 진단제, 치료제 및/또는 전달제를 포함하는 키트가 구상된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 환자의 종양 세포에서 NRG1 융합체를 검출하기 위한 키트를 고려한다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 요법을 제조 및/또는 투여하기 위한 키트를 고려한다. 키트는 본 발명의 활성 또는 유효 제제(들)를

투여하는데 사용할 수 있는 시약을 포함할 수 있다. 키트의 시약은 조합 요법의 하나 이상의 항암 성분, 뿐만 아니라 본 발명의 성분을 제조, 제형화 및/또는 투여하거나 본 발명의 방법의 하나 이상의 단계를 수행하기 위한 시약을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키트는 또한 에펜도르프 튜브, 분석 플레이트, 주사기, 병 또는 튜브와 같은 키트의 성분과 반응하지 않는 용기인 적합한 용기 수단을 포함할 수 있다. 용기는 플라스틱이나 유리나 같은 살균 가능한 재료로 제조될 수 있다. 키트는 본 방법의 절차 단계를 개략적으로 설명하는 지침 시트를 추가로 포함할 수 있으며, 본 명세서에 기재되어 있거나 통상의 기술자에게 공지되어 있는 것과 실질적으로 동일한 절차를 따를 것이다.

[0114] V. 실시예

[0115] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 입증하기 위해 포함된다. 하기 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 잘 기능하기 위해 본 발명자가 발견한 기술을 나타내고, 따라서 본 실시를 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 고려될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 당업자는 본 개시내용에 비추어, 개시되는 특정 실시예에서 많은 변경이 이루어질 수 있고 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 여전히 유사하거나 근사한 결과를 얻을 수 있음을 인식해야 한다.

[0116] 실시예 1

[0117] NRG1-DOC4 융합체 유방암 세포주, MDA175-VII의 세포 생존율을 HER2 및 HER2/HER3 이량체화를 표적화하는 항체 및 항체 약물 접합체(ADC)의 존재 및 부재 하에 포지오티닙의 치료로 시험하였다. 세포 생존율을 Cell Titer Glo 분석에 의해 결정하였다. 포지오티닙은 0.287 nM의 평균 IC₅₀ 값으로 MDA175-VII 세포를 강력하게 억제하였다(도 1). 이러한 데이터는 포지오티닙이 이전에 보고된 TKI보다 더 낮은 농도에서 NRG1 융합체를 강력하게 억제한다는 것을 나타낸다.

[0118] 또한, HER2 표적화 항체 트라스투주맵, T-DM1 및 퍼투주맵으로의 처리는 각각 10000ng/mL, 634.5ng/mL 및 53.7ng/mL 초과 IC₅₀ 값을 나타내었다(도 2a). 또한, HER2 항체와 저 투여량 포지오티닙(0.1 nM)의 조합은 트라스투주맵, 퍼투주맵 및 T-DM1에 대한 민감도를 증가시켜 IC₅₀ 값을 각각 1.37 nM, 1.23 nM 및 1.32 nM으로 감소시켰다(도 2b).

[0119] 실시예 2

[0120] *Ba/F3* 세포 생성. WT ErbB2 및 WT ErbB3 또는 WT ErbB3 및 WT ErbB4를 안정적으로 공동 발현하는 Ba/F3 세포를 앞서 기재한 바와 같이 생성한다. 간단히 말해서, 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 작제물을 Phoenix 293T 세포로 형질감염시켜, 바이러스를 생성하고, 밤새 Ba/F3 세포주와 함께 인큐베이션한다. 바이러스를 제거하고 세포를 10일 동안 퓨로마이신에서 배양하여 레트로바이러스 작제물을 안정적으로 발현하는 Ba/F3 세포주를 선택한다. 선택 후, 세포를 항-HER2, 항-HER3 및 항-HER4 항체(Biolegend)를 사용하여 분류한다. 그런 다음 세포주를 표 1a의 NRG-융합체 플라스미드를 포함하는 렌티바이러스로 다시 형질도입한다. 그런 다음 세포를 NRG1 발현을 위해 FACS에 의해 분류한다. 그런 다음 안정적인 세포주에서 IL-3을 제거한다. 생성된 안정적인 세포주를 약제 스크리닝을 포함한 하류 분석에 사용한다.

[0121] *약제 스크리닝 및 IC₅₀ 결정*. 약제 스크리닝을 이전에 기재한 대로 수행한다. 간단히 말해서, 기술적 삼중 반복 실험으로 세포를 384-웰 플레이트(Greiner Bio-One)에 웰당 2000 내지 3000개 세포로 플레이트팅한다. 7가지 농도의 TKI 또는 DMSO 비히클(vehicle)을 추가하여 웰당 최종 부피를 40 µL에 도달시킨다. 72시간 후, 11 µL의 Cell Titer Glo(Promega)를 각 웰에 첨가한다. 플레이트를 최소 10분 동안 인큐베이션하고 FLUOstar OPTIMA 플레이트 판독기(BMG LABTECH)를 사용하여 생물발광(bioluminescence)을 측정한다. 원 생물발광 값을 DMSO 대조군 처리된 세포에 대해 정규화하고 값을 GraphPad Prism에 그래프화한다. 비선형 회귀를 사용하여 정규화된 데이터를 가변 기울기로 조정하고 IC₅₀ 값을 50% 억제에서 농도의 보간에 의해 GraphPad 프리즘에 의해 결정한다. 기술적 삼중 반복 실험으로 약제 스크리닝을 각 플레이트에서 수행하고, 생물학적 복제를 이중 또는 삼중 반복 실험으로 수행한다.

[0122] *과발현 모델*. 과발현 모델을 표 1a의 NRG1 융합체의 렌티바이러스 형질도입에 의해 생성한다. 렌티바이러스를 Lenti-X 세포 Lenti-X 단일 샷 키트(Takarabio)를 사용하여 생성한다. 렌티 바이러스를 제조업체에서 기재한 대로 생성한다. 그런 다음 렌티바이러스를 표 1b의 세포주에 추가한다. 바이러스 형질도입 24시간 후, 바이러스를 제거하고 세포를 선택을 위해 2 µg/ml 퓨로마이신에 넣는다. 선택 10일 후, 세포주로부터 단백질 및 RNA를 수확하고 NRG1-융합체의 발현을 웨스턴 블롯팅 및 RT-PCR에 의해 각각 결정한다. NRG1 융합체 발현이 있는 안정적인

세포주를 웨스턴 블롯팅 및 ELISA를 포함한 하류 분석에 사용한다.

- [0123] 과발현 세포주에서 웨스턴 블롯팅 및 ELISA에 의한 HER 신호전달의 억제 결정. 모 및 과발현(OE) 세포주를 10cm 접시에 플레이트하고 포지오티닙으로 1 nm 내지 100 nm의 증가하는 투여량으로 처리한다. 세포를 억제제와 함께 4시간, 1일 및 3일 동안 인큐베이션하고, 용해 완충액(Cell Signaling)을 사용하여 단백질을 수확한다. NRG1-융합체, 포스포- 및 전체-EGFR, HER2, HER3 및 HER4의 발현을 웨스턴 블롯팅에 의해 결정하고 블롯을 BioRad Chemidoc 이미지를 사용하여 노출시킨다. 단백질 발현의 변화를 정량화하기 위해, 포지오티닙으로 처리된 모 및 OE 발현 세포주의 단백질을 ELISA(Cell Signaling)에 로딩하고 ELISA를 제조업체 지침에 따라 완료한다.

표 1

[표 1a] NRG1 융합체 플라스미드

NRG1-CD74	NRG1-ATP1B1	NRG1-SLC3A2
NRG1-SDC4	NRG1-VAMP1	NRG1-CLU
NRG1-RBPMS		

[표 1b] 인간 세포주 모델

세포주	1차 종양
H324	NSCLC
H1819	NSCLC
H2170	NSCLC

[0124]

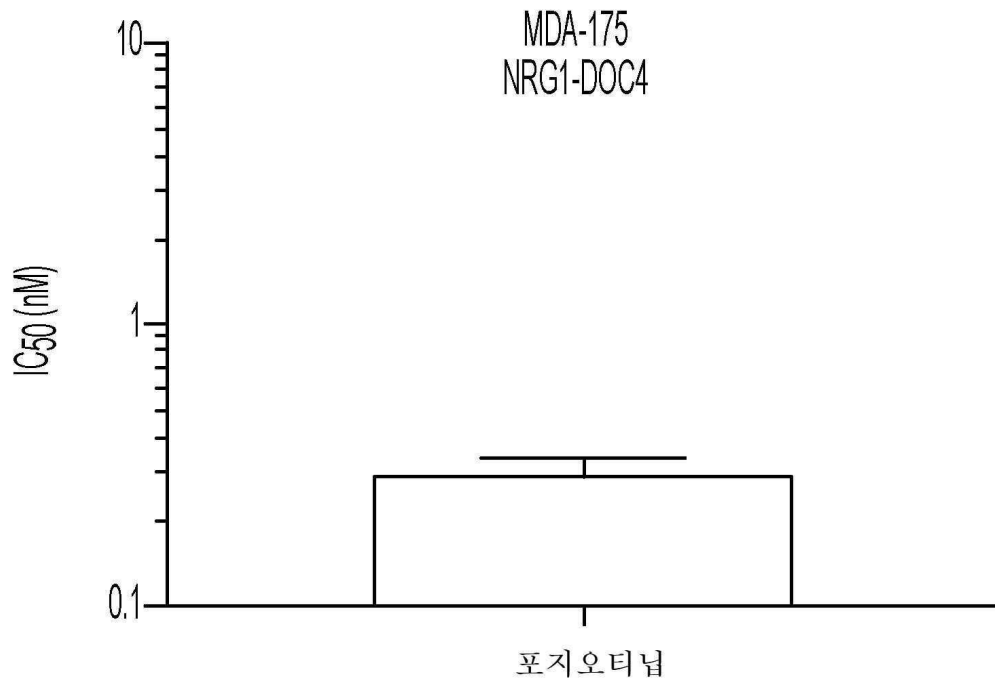
- [0125] 본 명세서에 개시되고 청구된 모든 방법은 본 개시내용에 비추어 과도한 실험 없이 이루어지고 실행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 실시형태의 관점에서 기재되었지만, 본 발명의 개념, 사상 및 범위를 벗어남이 없이 본 방법 및 본 명세서에 기재된 방법의 단계 또는 단계 순서에 변화가 적용될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 보다 구체적으로, 화학적 및 생리학적 모두 관련된 특정 제제가 본 명세서에 기재된 제제를 대체하여, 동일하거나 유사한 결과가 달성될 수 있음이 명백할 것이다. 당업자에게 자명한 이러한 모든 유사한 대체물 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 본 발명의 사상, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 고려된다.

[0126] 참조문헌

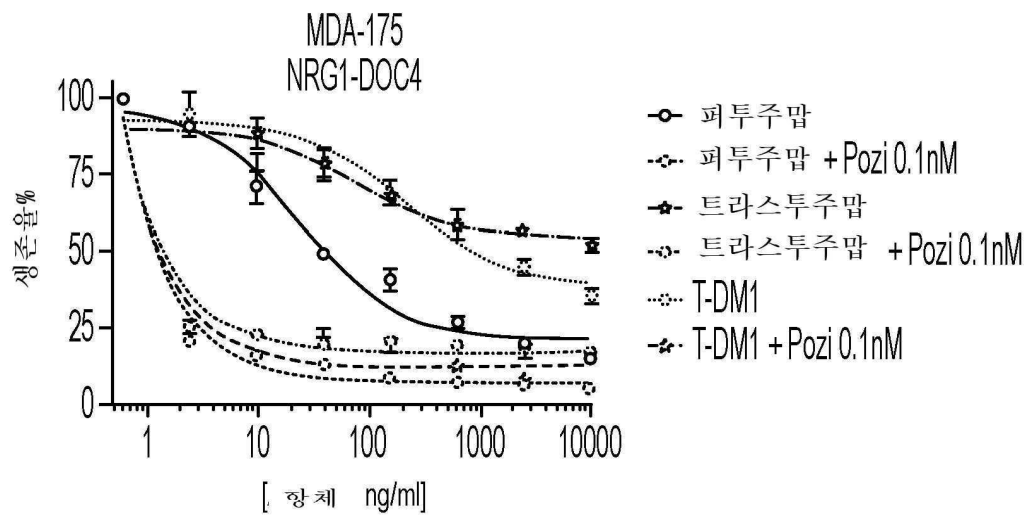
- [0127] 예시적인 절차 또는 본 명세서에 설명된 것들을 보완하는 기타 세부 사항을 제공하는 한 다음 참조문헌은 본 명세서에 참조로 명시적으로 포함된다.
- [0128] Drilon et al., Response to ERBB3-Directed Targeted Therapy in NRG1-Rearranged Cancers. *Cancer Discov.*, 8:686-695, 2018.
- [0129] Fernandez-Cuesta et al., CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov.*, 4:415-422, 2014.
- [0130] Holbro et al., The ErbB2/ErbB3 heterodimer functions as an oncogenic unit: ErbB2 requires ErbB3 to drive breast tumor cell proliferation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:8933-8938, 2003.
- [0131] Jonna et al., Detection of NRG1 Gene Fusions in Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.*, 25:4966-4972, 2019.
- [0132] Jung et al., VAMP2-NRG1 Fusion Gene is a Novel Oncogenic Driver of Non-Small-Cell Lung Adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.*, 10:1107-1111, 2015.
- [0133] Robichaux et al., Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat. Med.*, 24:638-646, 2018.
- [0134] Robichaux et al., Pan-cancer landscape and functional analysis of HER2 mutations identifies poziotinib as a clinically active inhibitor and enhancer of T-DM1 activity. *Cancer Cell*, 36:444-457, 2019.
- [0135] Shin et al., Dual Targeting of ERBB2/ERBB3 for the Treatment of SLC3A2-NRG1-Mediated Lung Cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 17:2024-2033, 2018.

도면

도면1



도면2a



도면2b

