



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0112963
(43) 공개일자 2024년07월19일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07K 16/2863 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7022472</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년12월09일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년07월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/061991</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/105479
국제공개일자 2023년06월15일</p> <p>(30) 우선권주장
63/287,557 2021년12월09일 미국(US)
63/290,765 2021년12월17일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850</p> <p>(72) 발명자
노블라우치, 폴랜드
미국 펜실베이니아 19477 스프링 하우스 맥킨 로드
1400</p> <p>(74) 대리인
특허법인한성</p> |
|---|--|

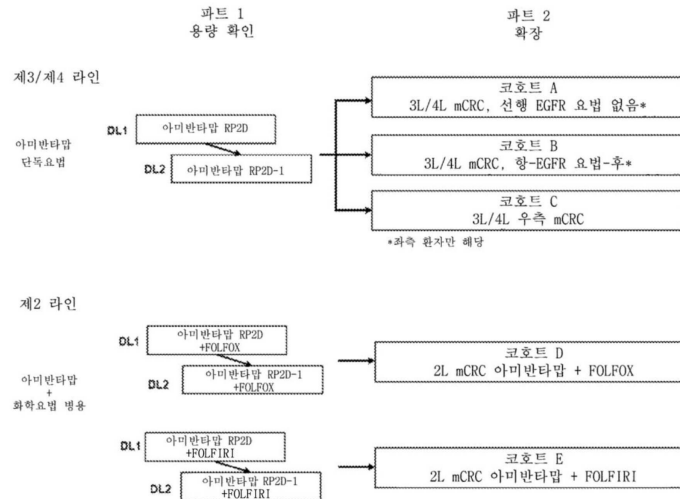
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **대장암을 치료하기 위한 아미반타맙의 용도**

(57) 요약

본 발명은 전이성 대장암(mCRC: metastatic colorectal cancer)과 같은 대장암(CRC: colorectal cancer)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 전이성 대장암과 같은 대장암을 치료하는 방법으로서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 항체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 간세포 성장 인자 수용체(c-Met)에 특이적으로 결합하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/56 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대장암(colorectal cancer)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대장암을 치료하는 방법으로서, 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 항체는,

- a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및
- b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 IgG1 동종형의 것인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1 경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2), 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 단리된 이중특이성 항체인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 이중특이성 항체는 아미반타맙인, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리(biantennary) 글리칸 구조를 포함하는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 약 700 mg 내지 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg, 또는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 주 1회 또는 2 주마다 1회 투여되는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 항체는 최초 4 주 동안 매주 1회, 그리고 이어서 2 주마다 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 28-일 주기로 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 단독요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFOX를 포함하며, 여기서 FOLFOX는 폴린산, 플루오로우라실, 및 옥살리플라틴을 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFIRI를 포함하며, 여기서 FOLFIRI는 폴린산, 플루오로우라실, 및 이리노테칸을 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대장암은 전이성 대장암(mCRC: metastatic colorectal cancer)인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 야생형 *KRAS*, *NRAS*, 및 *BRAF*로 특성화된, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 좌측 mCRC로 진단받은, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 우측 mCRC로 진단받은, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 항-EGFR 요법 미경험 상태인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 선행 항-EGFR 요법을 받은, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 하나 이상의 선행 항암 요법을 이용한 치료에 대해 재발성이거나 내성인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 18세 이상인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 전자적으로 제출된 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원의 서열 목록은 파일명이 "JBI6688WOPCT1SEQLIST.xml"이고, 작성일이 2022년 12월 2일이며, 크기가 20 킬로바이트(KB)인 XML 포맷 서열 목록으로서 미국 특허상표청 특허 센터를 통해 전자적으로 제출된다. 이러한 제출된 서열 목록은 본 명세서의 일부이며, 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 전이성 대장암(mCRC: metastatic colorectal cancer)과 같은 대장암(CRC: colorectal cancer)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 전이성 대장암과 같은 대장암을 치료하는 방법으로서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 항체는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 및 간세포 성장 인자 수용체(c-Met)에 특이적으로 결합하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 대장암(CRC)은 결장 또는 직장 내의 비정상 세포의 억제되지 않는 분열을 특징으로 한다. CRC는 가장 흔한 악성 신생물 중 하나이며, 지역, 유형, 또는 성별에 따라 세계 발병률의 관점에서 2 내지 4위의 순위였다(문헌 [Sawicki *et al.*, *Cancers (Basel)* 13(9):2025 (2021)]). CRC는 미국에서 세 번째로 흔한 암 사망의 원인이다(문헌[Biller & Schrag, *JAMA* 325(7):669-85 (2021)]). 전이성 대장암(mCRC)으로 진단받은 사람 중에서, 20% 미만의 환자가 진단으로부터 5 년을 넘어 생존하며, 전이성 CRC에 대한 5-년 생존율은 14%(*Id.*)이다.

발명의 내용

[0006] 전이성 CRC(mCRC)를 포함하는 대장암(CRC)의 더 효과적인 치료를 개발하기 위해 개선된 치료제 또는 치료제의 병용이 필요하다.

[0007] 본 개시내용은 일반적으로 CRC(예를 들어, 전이성 대장암(mCRC))를 치료하는 데 유용한 방법에 관한 것이다.

[0008] 일 태양에서, 본 개시내용은 CRC의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CRC를 치료하는 방법으로서, 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0009] 일부 실시 형태에서, 항체는 이중특이성 항체이다.

[0010] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,

[0011] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및

[0012] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.

[0013] 소정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0014] 특정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1

경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2), 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함한다.

- [0015] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 IgG1 동종형의 것이다. 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리(biantennary) 글리칸 구조를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 아미반타맙이다.
- [0016] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 약 700 mg 내지 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다. 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 주 1회 또는 2 주마다 1회 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 최초 4 주 동안 매주 1회, 그리고 이어서 2 주마다 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 28-일 주기로 투여된다.
- [0017] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 단독요법으로서 투여된다. 다른 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFOX를 포함하며, 여기서 FOLFOX는 폴린산, 플루오로우라실, 및 옥살리플라틴을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFIRI를 포함하며, 여기서 FOLFIRI는 폴린산, 플루오로우라실, 및 이리노테칸을 포함한다.
- [0018] 일부 실시 형태에서, CRC는 mCRC이다. 소정 실시 형태에서, 대상체는 좌측 mCRC로 진단받았다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 우측 mCRC로 진단받았다.
- [0019] 일부 실시 형태에서, 대상체는 항-EGFR 요법 미경험 상태이다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 선행 항-EGFR 요법을 받았다. 소정 실시 형태에서, 대상체는 하나 이상의 선행 항암 요법을 이용한 치료에 대해 재발성 또는 내성이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 치료 미경험 상태이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 전이성 환경에서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받지 않았다.
- [0020] 일부 실시 형태에서, 대상체는 18세 이상이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 야생형 *KRAS*, *NRAS*, 및 *BRAF*로 특성화되었다.
- [0021] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하고, 여기서 제1 도메인은 서열 번호 1의 HCDR1, 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 LCDR1, 서열 번호 5의 LCDR2, 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고; 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2, 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0022] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하고, 여기서 제1 도메인은 서열 번호 13의 VH 및 서열 번호 14의 VL을 포함하고; 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0023] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 서열 번호 17의 HC1, 서열 번호 18의 LC1, 서열 번호 19의 HC2, 및 서열 번호 20의 LC2를 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0024] 다른 태양에서 본 개시내용은, 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 아미반타맙인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 환자에서의 아미반타맙의 1b/2상 개방-표지 연구를 위한 연구 설계를 나타낸다.

도 2는 EGFR 및 cMet 이중특이성 항체인 아미반타맙의 구조의 개략도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] **정의**
- [0027] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하기 위한 것이며, 한정하는 것으로 의도되지 않음이 이해된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0029] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험 실시예에 사용될 수 있지만, 예시적인 방법 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.
- [0030] 달리 언급되지 않는 한, 목록이 제시되는 경우, 그러한 목록의 각각의 개별 요소, 및 그러한 목록의 하나하나의 모든 조합은 별개의 실시형태임이 이해되어야 한다. 예를 들어, "A, B 또는 C"로 표현된 실시형태의 목록은 실시형태 "A", "B", "C", "A 또는 B", "A 또는 C", "B 또는 C" 또는 "A, B 또는 C"를 포함하는 것으로 해석된다.
- [0031] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수형태의 표현은, 문맥상 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 복수의 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포"에 대한 언급은 2개 이상의 세포의 조합 등을 포함한다.
- [0032] 다수의 언급된 요소들 사이의 접속 용어 "및/또는"은 개별 선택지 및 조합된 선택지 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 2개의 요소들이 "및/또는"에 의해 결합되는 경우, 제1 선택지는 제2 요소 없이 제1 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제2 선택지는 제1 요소 없이 제2 요소의 적용가능성을 지칭한다. 제3 선택지는 제1 요소와 제2 요소가 함께 적용가능함을 지칭한다. 이들 선택지 중 어느 것이든 하나는 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다. 이들 선택지 중 하나 초과와 동시 적용가능성 또한 이 의미 내에 속하는 것으로 이해되며, 이에 따라 용어 "및/또는"의 요건을 충족시킨다.
- [0033] "포함하는", "본질적으로 ~로 이루어진" 및 "~로 이루어진"이라는 전환어구는, 특허 용어에서 일반적으로 허용되는 의미를 내포하는 것으로 의도되며; 즉, (i) "구비하는", "함유하는", 또는 "특징으로 하는"과 동의어인 "포함하는"은 포괄적 또는 개방형(open-ended)이고 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않으며; (ii) "~로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제하고; (iii) "~로 본질적으로 이루어진"은 명시된 재료 또는 단계, 및 청구된 발명의 "기본적이고 신규한 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들"로 청구범위의 범주를 제한한다. 어구 "포함하는"(또는 이의 등가적 표현)의 관점에서 기재된 실시 형태는 또한 "~로 이루어진" 및 "~로 본질적으로 이루어진"의 관점에서 독립적으로 기재된 것들을 실시 형태로서 제공한다.
- [0034] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같이 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 제한에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과 또는 실시 형태와 관련하여 실시예에서 또는 명세서에서의 어딘가 다른 곳에서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따른 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 어느 쪽이든 더 큰 값 이내에 있음을 의미한다.
- [0035] 용어 "항체" 또는 "항체들"은 광의로 의미되며, 무린, 인간, 인간화, 및 키메라 단일클론 항체를 포함하는 단일클론 항체, 전장 항체, 항원 결합 단편, 다중특이성 항체, 예컨대 이중특이성, 삼중특이성, 사중특이성 등, 이량체성, 사량체성, 또는 다량체성 항체, 단쇄 항체, 도메인 항체를 포함하는 면역글로불린 분자, 및 필요한 특이성의 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 배열을 포함한다.
- [0036] "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적으로 결합하는" 또는 "결합한다"는 항체가 항원 또는 항원 내의 에피토프에 대해 다른 항원들에 대한 친화도보다 더 큰 친화도로 결합하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 5×10^{-8} M 이하, 예를 들어 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 약 1×10^{-11} M 이하, 또는 약 1×10^{-12} M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로, 전형적으로 비특이성 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 대한 결합에 대한 그의 K_D 보다 100-배 이상 더 작은 K_D 로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합한다. 해리 상수는 알려진 프로토콜을 사용하여 측정될 수 있다. 그러나, 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하는 항체는 다른 관련 항원, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)

(사이노몰구스(cynomolgus), cyno) 또는 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)(침팬지, 침프(chimp))와 동일한 항원과의 교차-반응성을 가질 수 있다. 단일특이성 항체는 하나의 항원 또는 하나의 에피토프에 결합하지만, 이중특이성 항체는 2개의 별개의 항원 또는 2개의 별개의 에피토프에 결합한다.

- [0037] "상보성 결정 영역"(CDR)은 항원에 결합하는 항체 영역이다. CDR은 카바트(Kabat)(문헌[Wu et al. (1970) *J Exp Med* 132: 211-50])(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]), 초티아(Chothia)(문헌 [Chothia et al. (1987) *J Mol Biol* 196: 901-17]), IMGT(문헌[Lefranc et al. (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77]), 및 AbM(문헌[Martin and Thornton (1996) *J Biol Biol* 263: 800-15])과 같은 다양한 도해를 사용하여 정의할 수 있다. 다양한 도해와 가변 영역 넘버링 사이의 상응성이 기재되어 있다(예를 들어, 문헌 [Lefranc et al. (2003) *Dev Comp Immunol* 27: 55-77]; 문헌[Honegger and Pluckthun, (2001) *J Mol Biol* 309:657-70]; 문헌[International ImmunoGeneTics(IMGT) 데이터베이스; Web resources, <http://www.imgt.org>] 참조). UCL Business PLC의 abYsis와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 CDR을 상세하게 설명할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"은 본 명세서에 달리 명시적으로 기재되어 있지 않는 한, 상기에 기재된 방법들인 카바트, 초티아, IMGT 또는 AbM 중 임의의 것에 의해 정의된 CDR을 포함한다.
- [0038] "전장 항체"는 이황화물 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이들의 다량체 (예를 들어, IgM)로 구성된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지, CH2 및 CH3으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)이 산재된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노-말단부터 카르복시-말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4.
- [0039] "항원 결합 단편"은 항원에 결합하는 면역 글로불린 분자의 일부를 지칭한다. 항원 결합 단편은 합성 폴리펩티드이거나, 효소적으로 얻을 수 있는 폴리펩티드이거나, 유전자 조작된 폴리펩티드일 수 있으며, VH, VL, VH 및 VL, Fab, F(ab')₂, Fd 및 Fv 단편, 1개의 VH 도메인 또는 1개의 VL 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb), 상어 가변 IgNAR 도메인, 낙타화(camelized) VH 도메인, 항체의 CDR을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위, 예컨대 FR3-CDR3-FR4 부분, HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3을 포함한다. VH 및 VL 도메인은 합성 링커를 통해 결합되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 1가 항원 결합 부위, 예컨대, 단일쇄 Fv(scFv) 또는 이중항체(diabody)를 형성하기 위해, VH/VL 도메인은 분자내에, 또는 VH 및 VL 도메인이 별도의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 이룰 수 있으며; 이는 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 W01998/44001호, W01988/01649호, W01994/13804호 및 W01992/01047호에 기재되어 있다.
- [0040] "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 분자 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 항체 중쇄로부터의 C-말단 라이신의 제거와 같은 가능한 잘 알려진 변경 또는 아미노산 이성질화 또는 탈아미드화, 메티오닌 산화, 또는 아스파라긴 또는 글루타민 탈아미드화와 같은 번역-후 변형을 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 전형적으로 1개의 항원 에피토프에 결합한다. 이중특이성 단일클론 항체는 2개의 별개의 항원 에피토프에 결합한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 불균질한 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성, 예컨대 이중특이성 1가, 2가 또는 다가일 수 있다.
- [0041] "인간화 항체"는 항원 결합 부위가 인간 이외의 종으로부터 유래되고 가변 영역 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 영역 내에 의도적으로 도입된 돌연변이를 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 생식세포계열(germline) 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.
- [0042] "인간 항체"는 프레임워크 및 항원 결합 부위 둘 모두가 인간 기원의 서열로부터 유래되는, 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부를 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 기원의 서열로부터 유래된다. 항원 결합 부위가 비-인간 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.
- [0043] 인간 항체는, 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 또는 재배열된 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 기원의 서열로부터 유래되는 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 비제한적인 시스템의 예는 파지 상에 디스플레이되는 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로

불린 유전자좌를 담지하는 마우스 또는 래트와 같은 유전자이식 비-인간 동물을 포함한다. 인간 항체는 전형적으로 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 서열과 비교할 때 아미노산 차이를 함유하는데, 이는, 예를 들어 천연 발생 체세포 돌연변이, 프레임워크 또는 항원 결합 부위 내의 의도적 치환, 및 비-인간 동물에서의 클로닝 또는 VDJ 재조합 중에 도입된 치환에 기인한다. 전형적으로, 인간 항체는 아미노산 서열에 있어서 인간 생식세포계열 또는 재배열된 면역글로불린 유전자에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 80% 이상 동일하다. 예를 들어, 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일하다. 일부 경우에, 인간 항체는 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 공통 프레임워크 서열(예를 들어, 문헌[Knappik *et al.*, J. Mol. Biol. 296:57-86 (2000)] 참조), 또는 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 혼입된 합성 HCDR3(예를 들어, 문헌[Shi *et al.*, J. Mol. Biol. 397:385-96 (2010)] 및 국제 특허 출원 공개 W02009/085462호 참조)을 함유할 수 있다.

[0044] "이중특이성"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 이중특이성 항체는 다른 관련 항원들에 대한, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 *마카카 시노몰구스*(*시노몰구스*, *시노*), 또는 *판 트로글로디테스*로부터의 동일한 항원에 대한 교차-반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프에 결합할 수 있다.

[0045] "이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체" 또는 "이중특이성 EGFR/c-Met 항체"는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 갖는 이중특이성 항체를 지칭한다. EGFR 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 도메인은 전형적으로 VH/VL 쌍이고, 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR 및 c-Met에 대한 결합의 관점에서 1가이다.

[0046] "단리된"은 분자가 생성되는 시스템, 예컨대 재조합 세포의 다른 구성성분으로부터 실질적으로 분리되고/되거나 정제된 분자(예컨대 합성 폴리뉴클레오티드, 폴리펩티드, 벡터, 또는 바이러스)의 균질한 집단뿐만 아니라, 하나 이상의 정제 또는 단리 단계가 적용된 단백질을 지칭한다. "단리된"은 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없는 분자를 지칭하며, 더 높은 순도로, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 순도로 단리된 분자를 포함한다.

[0047] 면역글로불린은 중쇄 불변 도메인 아미노산 서열에 따라, 5개의 주요 분류, IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM으로 정해질 수 있다. IgA 및 IgG는 동종형 IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4로 추가로 하위분류된다. 임의의 척추동물 종의 항체 경쇄는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 명확하게 별개인 2개의 유형, 즉 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나로 정해질 수 있다.

[0048] 본 출원에 사용되는 바와 같이, "저 푸코오스" 또는 "저 푸코오스 함량"은 푸코오스 함량이 약 1% 내지 15%인 항체를 지칭한다.

[0049] 본 명세서에 사용되는 "정상 푸코스" 또는 "정상 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 80% 초과 또는 85% 초과인 항체를 말한다.

[0050] "재조합체"는, 상이한 공급원으로부터의 세그먼트들이 결합되어 재조합 DNA, 항체 또는 단백질을 생성할 때 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 DNA, 항체 및 다른 단백질을 지칭한다.

[0051] "담체"는 본 발명의 항체와 함께 투여되는 희석제, 애드ju반트(adjutant), 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 식염수 및 0.3% 글리신은 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체를 제형화하는 데 사용될 수 있다. 이들 용액은 무균성이고 일반적으로 미립자 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기법(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 비경구 투여의 경우, 담체는 멸균수를 포함할 수 있으며, 용해도 또는 보존성을 증가시키기 위해 다른 부형제가 첨가될 수 있다. 주사가능 현탁액 또는 용액은 또한 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 이용하여 제조될 수 있다. 다른 인간 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, See especially pp. 958-989]에 기재되어 있다.

[0052] "투여량"은 대상체에 의해 취해지는 치료제 또는 약물의 양 및 치료제가 대상체에 의해 취해지는 횟수의 빈도에 관한 정보를 지칭한다. "용량"은 매회마다 취해지는 치료제 또는 약물의 양 또는 수량을 지칭한다.

[0053] "치료적 유효량"은 목적하는 치료 결과를 달성하는 데 필요한 용량으로 필요한 기간 동안의 유효한 양을 지칭한다.

다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 치료제 또는 치료제의 병용이 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자에 따라 변동될 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제의 병용의 예시적인 지표는, 예를 들어 환자의 개선된 웰빙(well-being)을 포함한다.

- [0054] "공동 투여", "~와 함께 투여", "~와 병용하여 투여", "~와 병용하여" 등은, 단일 환자에 대한 선택된 치료제 또는 약물의 투여를 포함하며, 치료제 또는 약물은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 계획(treatment regimen)을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0055] "고정 병용"은 2개 이상의 화합물을 포함하는 단일 약제학적 조성물을 지칭한다.
- [0056] "비-고정 병용"은 각각이 하나 이상의 화합물을 포함하는 별도의 약제학적 조성물을 지칭한다. 하나 이상의 화합물 또는 단위 투여 형태는 별도의 실체로서 특이적 개체 시간 제한 없이 동시에, 병행하여, 또는 순차적으로 투여될 수 있으며, 여기서 그러한 투여는 대상체의 체내에서 2개의 화합물의 유효 수준을 제공한다.
- [0057] "PD-(L)1 축 억제제"는 PD-1 다운스트림 신호전달을 억제하는 분자를 지칭한다. PD-(L)1 축 억제제는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 결합하는 분자일 수 있다.
- [0058] "길항제" 또는 "억제제"는, 세포 단백질에 결합될 때, 단백질의 천연 리간드에 의해 유도되는 하나 이상의 반응 또는 활성을 억제하는 분자를 지칭한다. 하나 이상의 반응 또는 활성이 길항제의 부재 하에(예를 들어, 음성 대조군) 억제되는 하나 이상의 반응 또는 활성보다 약 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100% 이상만큼 더 많이 억제될 경우, 또는 억제가 길항제의 부재 하의 억제와 비교할 때 통계적으로 유의한 경우, 분자는 길항제이다.
- [0059] 암과 같은 질환 또는 장애에 대한 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 하기 중 하나 이상을 달성하는 것을 지칭한다: 장애의 중증도 및/또는 지속기간을 감소시킴, 치료되는 장애의 특징적인 증상의 악화를 저해함, 이전에 장애를 앓았던 대상에서 장애의 재발을 제한하거나 예방함, 또는 장애에 대해 이전에 증상을 나타낸 대상에서 증상의 재발을 제한하거나 예방함.
- [0060] 질환 또는 장애와 관련하여 "예방하다", "예방하는", "예방" 또는 "예방법"은 장애가 대상에서 발생하는 것을 예방하는 것을 의미한다.
- [0061] "반응성인", "반응성", 또는 "반응할 가능성이 높은"은, 검출가능하든 검출불가능하든, 하나 이상의 증상의 경감 또는 개선, 질환 정도의 저감, 안정화된(즉, 악화되지 않음) 질환 상태, 질환의 확산의 예방, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 고식, 및 관해(부분이든 전체이든)와 같은 임의의 종류의 개선 또는 양성 반응을 지칭한다.
- [0062] "대상체"는 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어, 포유동물 및 비-포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0063] "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하는 경향이 있고, 일부 경우에는, 환자의 신체의 다른 영역으로 전이(확산)되는 경향이 있는 세포의 비정상적 성장을 지칭한다.
- [0064] "EGFR 또는 c-Met 발현 암"은 EGFR 또는 c-Met의 검출가능한 발현을 갖거나 EGFR 또는 c-Met 돌연변이 또는 증폭을 갖는 암을 지칭한다. EGFR 또는 c-Met 발현, 증폭, 및 돌연변이 상태는 서열분석, 차세대 서열분석, 형광 원위치 혼성화(fluorescent *in situ* hybridization), 면역조직화학, 유세포 측정법, 또는 웨스턴 블롯팅(western blotting)과 같은 알려진 방법을 사용하여 검출할 수 있다.
- [0065] "표피 성장 인자 수용체" 또는 "EGFR"은 GenBank 수탁 번호 NP_005219에 나타난 아미노산 서열을 갖는 인간 EGFR(HER1 또는 ErbB1로도 알려짐(문헌[Ullrich *et al.*, *Nature* 309:418-425, 1984]))뿐만 아니라 이의 천연-발생 변이체를 지칭한다.
- [0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "간세포 성장 인자 수용체" 또는 "c-Met"는 GenBank 수탁 번호 NP_001120972에 나타난 아미노산 서열을 갖는 인간 c-Met 및 이의 천연 변이체를 지칭한다.
- [0067] "새로 진단된"은 EGFR 또는 c-Met 발현 암으로 진단받았지만 CRC(예를 들어, mCRC)에 대한 치료를 아직 받지 않은 대상체를 지칭한다.
- [0068] "불응성"은, 치료에 반응하지 않는 질환을 나타낸다. 불응성 질병은 치료 전 또는 치료 시작 시점에서 치료에

대해 내성을 가질 수 있거나, 또는 불응성 질병은 치료 동안 내성을 갖게 될 수 있다.

- [0069] "재발된"은, 치료제를 이용한 이전 치료 후의 호전 기간 후, 질환, 또는 질환의 징후 및 증상이 돌아오는 것을 나타낸다.
- [0070] "진단하는" 또는 "진단"은 대상체가 주어진 질환 또는 병태를 앓고 있는지, 또는 향후 주어진 질환 또는 병태가 발생할 수 있는지, 또는 선행 진단된 질환 또는 병태에 대한 치료에 반응할 가능성이 있는지를 결정하는, 즉, 치료에 반응할 가능성에 대해 환자 집단을 계층화하는 방법을 지칭한다. 진단은 전형적으로 진단하고자 하는 질환에 대한 일반적인 가이드라인 또는 대상체가 특정 치료에 반응할 가능성이 높음을 나타내는 다른 기준에 기초하여 의사에 의해 수행된다.
- [0071] "생물학적 샘플"은 대상체 내에 존재하는 유체, 세포, 또는 조직뿐만 아니라, 대상체로부터 단리된 유사한 유체, 세포, 또는 조직의 집합을 지칭한다. 예시적인 샘플은 생물학적 유체, 예컨대 혈액, 혈청 및 장막 유체, 혈장, 림프, 소변, 타액, 낭액, 눈물 방울, 배설물, 객담, 분비 조직 및 장기의 점막 분비물, 질 분비물, 복수액, 흉강, 심낭, 복막강, 복강 및 다른 체강의 유체, 기관지 세척에 의해 수집된 유체, 활액, 대상체 또는 생물학적 공급원과 접촉된 액체 용액, 예를 들어, 세포 또는 장기 컨디셔닝된 배지를 포함하는 세포 및 장기 배양 배지, 세척액 등, 조직 생검물, 종양 조직 생검물, 종양 조직 샘플, 세침 흡인물, 외과적으로 절제된 조직, 기관 배양물 또는 세포 배양물이다.
- [0072] **본 개시내용의 방법**
- [0073] 일 태양에서 본 개시내용은, CRC의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CRC를 치료하는 방법으로서, 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0074] 항-EGFR/c-Met 항체
- [0075] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체는 이중특이성 항체이다. 소정 실시 형태에서, 항체는 단리된 항체이다. 특정 실시 형태에서, 항체는 단리된 이중특이성 항체이다.
- [0076] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0077] EGFR 결합 아암
- [0078] 일부 실시 형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은,
- [0079] a) 각각 서열 번호 1, 2, 및 3의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3 아미노산 서열; 및/또는
- [0080] b) 각각 서열 번호 4, 5, 및 6의 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0081] 소정 실시 형태에서, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인은,
- [0082] a) 각각 서열 번호 1, 2, 및 3의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및
- [0083] b) 각각 서열 번호 4, 5, 및 6의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.
- [0084] HCDR1: TYGMH(서열 번호 1)
- [0085] HCDR2: VIWDDGSYKYGDSVKG(서열 번호 2)
- [0086] HCDR3: DGITMVRGVMKDYFDY(서열 번호 3)
- [0087] HCDR1: RASQDISSALV(서열 번호 4)
- [0088] HCDR2: DASSLES(서열 번호 5)
- [0089] HCDR3: QQFNSYPLT(서열 번호 6)
- [0090] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13과 90% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 13과 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 중쇄 가변 영역(VH) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지

99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 VH를 포함한다.

[0091] 소정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 14와 90% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 14와 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 경쇄 가변 영역(VL) 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0092] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "동일한" 또는 "서열 동일성을 갖는다"는, 서열이 동일성의 최대 수준을 달성 하도록 정렬될 경우에 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에서 동일한 잔기를 갖는 정도를 지칭하며, 백분율로 서 표현된다. 서열 정렬 및 비교를 위하여, 전형적으로 하나의 서열이 참조 서열로서 지정되며, 이에 대해 시험 서열을 비교한다. 참조 서열과 시험 서열 사이의 서열 동일성은 최대 수준의 동일성을 달성하기 위한 참조 서열 및 시험 서열의 정렬 시에 참조 서열과 시험 서열이 동일한 아미노산을 공유하는 참조 서열의 전체 길이에 걸친 위치의 백분율로서 표현된다. 예로서, 최대 수준의 동일성을 달성하기 위한 정렬 시에, 참조 서열의 전체 길이에 걸쳐 동일한 위치의 70%에서 시험 서열이 동일한 아미노산 잔기를 갖는 경우, 2개의 서열은 70%의 서열 동일성을 갖는 것으로 간주된다.

[0093] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0094] a) 서열 번호 13과 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열; 및/또는

[0095] b) 서열 번호 14와 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0096] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0097] a) 서열 번호 13과 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열; 및

[0098] b) 서열 번호 14와 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0100] a) 서열 번호 13의 VH; 및/또는

[0101] b) 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0102] 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0103] a) 서열 번호 13의 VH; 및

[0104] b) 서열 번호 14의 VL을 포함한다.

[0105] VH: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLLE
WVAWIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLTVTVSS (서열 번호 13)

[0106] VL: AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSALVWYQQKPKAPKLLIY
DASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGTKVEIK (서열 번호 14)

[0107] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 17과 80% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 17과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제1 중쇄(HC1) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 17의 HC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 18과 80% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 18과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제1 경쇄(LC1) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%,

90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제1 도메인은 서열 번호 18의 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0109] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0110] a) 서열 번호 17과 80% 이상 동일한 HC1 아미노산 서열; 및/또는

[0111] b) 서열 번호 18와 80% 이상 동일한 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0112] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0113] a) 서열 번호 17과 80% 이상 동일한 HC1 아미노산 서열; 및

[0114] b) 서열 번호 18와 80% 이상 동일한 LC1 아미노산 서열을 포함한다.

[0115] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0116] a) 서열 번호 17의 HC1; 및/또는

[0117] b) 서열 번호 18의 LC1을 포함한다.

[0118] 일부 실시 형태에서, 제1 도메인은,

[0119] a) 서열 번호 17의 HC1; 및

[0120] b) 서열 번호 18의 LC1을 포함한다.

[0121] HC1: QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGL
 EWWAVIWDGSGYKYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVF
 LFPPKPKDITLMISRPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
 REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCEVMHEALHNHYTQKSLSLSP
 GK(서열 번호 17)

[0122] LC1: AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSALVWYQQKPKGAPKLLI
 YDASSLESGVPSRFSGSESGTDFLTITSSLQPEDFATYYCQQFNQSYPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWVK
 DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(서열 번호 18)

[0123] c-Met 결합 아암

[0124] 소정 실시 형태에서, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은,

[0125] a) 각각 서열 번호 7, 8, 및 9의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및/또는

[0126] b) 각각 서열 번호 10, 11, 및 12의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0127] 소정 실시 형태에서, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인은,

[0128] a) 각각 서열 번호 7, 8, 및 9의 HCDR1, HCDR2, 및 HCDR3 아미노산 서열; 및

[0129] b) 각각 서열 번호 10, 11, 및 12의 LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함한다.

[0130] HCDR1: SYGIS(서열 번호 7)

[0131] HCDR2: WISAYNGYTNYAQLQG(서열 번호 8)

[0132] HCDR3: DLRGTYFDY(서열 번호 9)

[0133] HCDR1: RASQGISNWLA(서열 번호 10)

[0134] HCDR2: AASSLLS(서열 번호 11)

[0135] HCDR3: QQANSFPIT(서열 번호 12)

[0136] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 15와 90% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 15와 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9%

동일한 VH 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH를 포함한다.

[0137] 소정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 16과 90% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 16과 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 90 내지 99.9%, 90 내지 99.8%, 92 내지 99.8%, 92 내지 99.6%, 94 내지 99.6%, 94 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0138] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0139] a) 서열 번호 15와 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열; 및/또는

[0140] b) 서열 번호 16과 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0141] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0142] a) 서열 번호 15와 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열; 및

[0143] b) 서열 번호 16과 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0144] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0145] a) 서열 번호 15의 VH; 및/또는

[0146] b) 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0147] 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0148] a) 서열 번호 15의 VH; 및

[0149] b) 서열 번호 16의 VL을 포함한다.

[0150] VH: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYFTSYGISWVRQAPGHGLE
WMGWISAYNGYTNYAQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLRGTYFDYWGQGLTVVSS(서열 번호 15)

[0151] VL:DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLLI
YAASSLLSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQANSFPITFGQGTREIK(서열 번호 16)

[0152] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 19와 80% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 19와 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제2 중쇄(HC2) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 19의 HC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0153] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 20과 80% 이상 동일한, 예를 들어, 서열 번호 20과 약 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 동일한 제2 경쇄(LC2) 아미노산 서열을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80 내지 99.9%, 80 내지 99.8%, 85 내지 99.8%, 85 내지 99.6%, 90 내지 99.6%, 90 내지 99.5%, 95 내지 99.5%, 95 내지 99.4%, 96 내지 99.4%, 96 내지 99.2%, 97 내지 99.2%, 또는 97 내지 99%이다. 특정 실시 형태에서, 제2 도메인은 서열 번호 20의 LC2 아미노산 서열을 포함한다.

[0154] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,

[0155] a) 서열 번호 19와 80% 이상 동일한 HC2 아미노산 서열; 및/또는

- [0156] b) 서열 번호 20과 80% 이상 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.
- [0157] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,
- [0158] a) 서열 번호 19와 80% 이상 동일한 HC2 아미노산 서열; 및
- [0159] b) 서열 번호 20과 80% 이상 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.
- [0160] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,
- [0161] a) 서열 번호 19의 HC2; 및/또는
- [0162] b) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.
- [0163] 일부 실시 형태에서, 제2 도메인은,
- [0164] a) 서열 번호 19의 HC2; 및
- [0165] b) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.
- [0166] HC2: QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCETSGYTFTSYGISWVRQAPGHGLE
WGWISAYNGYTNYAQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVVYCARDLRGTYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKRVEPKSCDKTHCTCPPAPELLGGPSVFLFPPKPK
DTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK(서열
번호 19)
- [0167] LC2: DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISNWLAWFQHKPGKAPKLL
IYAASLLSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQANSFPIFGQGRLEIKRTVAAPSVMIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC(서열 번호 20)
- [0168] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0169] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및/또는
- [0170] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0171] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0172] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및
- [0173] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0174] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0175] a) 서열 번호 13과 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;
- [0176] b) 서열 번호 14와 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;
- [0177] c) 서열 번호 15와 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인; 및/또는
- [0178] d) 서열 번호 16과 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0179] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0180] a) 서열 번호 13과 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;
- [0181] b) 서열 번호 14와 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제1 도메인;
- [0182] c) 서열 번호 15와 90% 이상 동일한 VH 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인; 및
- [0183] d) 서열 번호 16과 90% 이상 동일한 VL 아미노산 서열을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.

- [0184] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0185] a) 서열 번호 13의 VH를 포함하는 제1 도메인;
- [0186] b) 서열 번호 14의 VL을 포함하는 제1 도메인;
- [0187] c) 서열 번호 15의 VH를 포함하는 제2 도메인; 및/또는
- [0188] d) 서열 번호 16의 VL을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0189] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0190] a) 서열 번호 13의 VH를 포함하는 제1 도메인;
- [0191] b) 서열 번호 14의 VL을 포함하는 제1 도메인;
- [0192] c) 서열 번호 15의 VH를 포함하는 제2 도메인; 및
- [0193] d) 서열 번호 16의 VL을 포함하는 제2 도메인을 포함한다.
- [0194] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0195] a) 서열 번호 17과 80% 이상 동일한 HC1 아미노산 서열; 및
- [0196] b) 서열 번호 18과 80% 이상 동일한 LC1 아미노산 서열;
- [0197] c) 서열 번호 19와 80% 이상 동일한 HC2 아미노산 서열; 및/또는
- [0198] d) 서열 번호 20과 80% 이상 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.
- [0199] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0200] a) 서열 번호 17과 80% 이상 동일한 HC1 아미노산 서열; 및
- [0201] b) 서열 번호 18과 80% 이상 동일한 LC1 아미노산 서열;
- [0202] c) 서열 번호 19와 80% 이상 동일한 HC2 아미노산 서열; 및
- [0203] d) 서열 번호 20과 80% 이상 동일한 LC2 아미노산 서열을 포함한다.
- [0204] 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0205] a) 서열 번호 17의 HC1;
- [0206] b) 서열 번호 18의 LC1;
- [0207] c) 서열 번호 19의 HC2; 및/또는
- [0208] d) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.
- [0209] 특정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는,
- [0210] a) 서열 번호 17의 HC1;
- [0211] b) 서열 번호 18의 LC1;
- [0212] c) 서열 번호 19의 HC2; 및
- [0213] d) 서열 번호 20의 LC2를 포함한다.
- [0214] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 IgG 동종형의 것이다. 소정 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 IgG1 동종형의 것이다. 예를 들어, 위치 214, 356, 358, 422, 431, 435, 및/또는 436(잔기 넘버링은 EU 넘버링에 따름)에서의 변이와 함께, 일부 변이가 IgG1 불변 도메인 내에 존재한다(예를 들어, 잘 알려진 동종이인자형)(예를 들어, IMGT 웹 자원(Web resource); IMGT 레퍼토리 (IG 및 TR); 단백질 및 대립유전자; 동종이인자형 참조). 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 임의의 IgG1 동종이형, 예컨대 G1m17, G1 m¹, G1m1, G1m2, G1m27 또는 G1m28일 수 있다.
- [0215] 일부 실시 형태에서, 항체는 인간 항체이다.

- [0216] 특정 실시 형태에서, 항체는 아미반타맙이다. 아미반타맙 또는 JNJ-61186372(JNJ-372)는 미국 특허 제 9,593,164호에 기재된 IgG1 항-EGFR/c-Met 이중특이성 항체이다. 아미반타맙의 구조의 개략도를 도 2에 나타낸다. 본 개시내용은 아미반타맙이 mCRC와 같은 CRC의 치료에 효과적이라는 발견에 적어도 부분적으로 기초한다.
- [0217] 예를 들어, 공개적으로 입수가능한 EGFR 결합 VH/VL 도메인 및 c-Met 결합 VH/VL 도메인을 조합함으로써, 다른 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)가 또한 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있다.
- [0218] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리 글리칸 구조를 포함한다.
- [0219] 감소된 푸코오스 함량을 갖는 항체는 바이안테나리 복합형의 Fc 올리고당류를 보유하는 비교적 고도로 탈푸코실화된 항체의 성공적인 발현을 유발하는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대 배양물 삼투압의 제어(문헌[Konno *et al.*, Cytotechnology 64(:249-65, 2012)], 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 Lec13의 적용(문헌[Shields *et al.*, J Biol Chem 277:26733-26740, 2002]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 EB66의 적용(문헌[Olivier *et al.*, Mabs:2(4), 2010; Epub ahead of print; PMID:20562582]), 숙주 세포주로서의 래트 하이브리도마 세포주 YB2/0의 적용(문헌[Shinkawa *et al.*, J Biol Chem 278:3466-3473, 2003]), α 1,6-푸코실트랜스페라제(*FUT8*) 유전자에 대해 특이적인 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, Biotechnol Bioeng88:901-908, 2004]), 또는 β -1,4-*N*-아세틸글루코사미닐트랜스페라제 III 및 골지 α -만노시다제 II 또는 강력한 알파-만노시다제 I 억제제, 키푸넨신의 동시발현(문헌[Ferrara *et al.*, J Biol Chem281:5032-5036, 2006], 문헌[Ferrara *et al.*, Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006]; 문헌[Zhou *et al.*, Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008])을 사용하여 제조할 수 있다. 일반적으로, 항체의 글리칸 내의 푸코오스 함량을 낮추는 것은 항체-매개 세포 독성(ADCC)을 증강시킨다.
- [0220] 항-EGFR/c-Met 항체의 생성
- [0221] 본 개시내용의 방법에 사용된 항-EGFR/c-Met 항체는, 공발현을 사용하거나 무세포 환경에서의 시험관내에서, 각각의 하프 분자 내의 중쇄 CH3 계면에 치환을 도입하여 별개의 특이성을 갖는 2개의 항체 하프 분자의 이중이량체 형성을 촉진함으로써, 예를 들어, 2개의 단일특이성 2가 항체들 사이에서의 Fab 아암 교환(또는 하프 분자 교환)을 사용하여 생성될 수 있다. Fab 아암 교환 반응은 이황화물-결합 이성질화 반응 및 CH3 도메인의 해리-회합의 결과이다. 모 단일특이성 항체의 힌지 영역 내의 중쇄 이황화물 결합은 환원된다. 모 단일특이성 항체 중 하나의 생성된 유리 시스템은 제2 모 단일특이성 항체 분자의 시스템 잔기와의 중쇄간 이황화물 결합을 형성하고, 동시에 모 항체의 CH3 도메인이 해리-회합에 의해 방출 및 재형성된다. Fab 아암의 CH3 도메인은 동중이량체화보다 이중이량체화를 선호하도록 조작될 수 있다. 생성물은, 별개의 에피토프, 즉, EGFR 상의 에피토프 및 c-Met 상의 에피토프에 각각 결합하는 2개의 Fab 아암 또는 하프 분자를 갖는 이중특이성 항체이다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이성 항체는 국제 특허 출원 공개 WO2011/131746호에 기재된 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 하나의 중쇄 내의 돌연변이 F405L 및 다른 중쇄 내의 돌연변이 K409R은 IgG1 항체의 경우에 사용될 수 있다. IgG2 항체의 경우, 야생형 IgG2, 및 F405L 및 R409K 치환기를 갖는 IgG2 항체가 사용될 수 있다. IgG4 항체의 경우, 야생형 IgG4, 및 F405L 및 R409K 치환기를 갖는 IgG4 항체가 사용될 수 있다. 이중특이성 항체를 생성하기 위해, Fc 영역 내에 전술한 돌연변이를 갖도록 제1 단일특이성 2가 항체 및 제2 단일특이성 2가 항체를 조작하고, 힌지 영역 내의 시스템이 이황화물 결합 이성질화를 받도록 하기에 충분한 환원성 조건 하에 항체를 함께 인큐베이션함으로써; Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적 환원제는 2-메르캅토에틸아민(2-MEA), 디티오트레이톨(DTT), 디티오에리트리톨(DTE), 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), L-시스테인 및 베타-메르캅토에탄올이다. 예를 들어, pH 5 내지 8에서, 예를 들어 pH 7.0에서 또는 pH 7.4에서 적어도 25 mM 2-MEA의 존재 하에서 또는 적어도 0.5 mM 디티오트레이톨의 존재 하에서 20°C 이상의 온도에서 90분 이상 동안의 인큐베이션이 사용될 수 있다.
- [0222] 본 개시내용의 방법에 사용되는 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 또한 노브-인-홀(Knob-in-Hole)(Genentech), CrossMAb(Roche) 및 정전기-정합(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y(Genentech), 가닥 교환 조작된 도메인 바디(SEEDbody: Strand Exchange Engineered Domain body)(EMD Serono), 및 Biclonic(Merus)과 같은 설계를 사용하여 생성될 수 있다.
- [0223] "노브-인-홀" 전략에서(예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO 2006/028936호 참조), 인간 IgG 내의 CH3 도메인의 계면을 형성하는 선택된 아미노산은 CH3 도메인 상호작용에 영향을 주는 위치에서 돌연변이되어 이중이량체 형성을 촉진할 수 있다. 작은 측쇄(홀)를 갖는 아미노산이 제1 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도

입되고, 큰 측쇄(노브)를 갖는 아미노산이 제2 항원에 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄 내로 도입된다. 2개의 항체의 공동발현 이후, "홀"을 갖는 중쇄와 "노브"를 갖는 중쇄의 우선적인 상호작용의 결과로서 이중이량체가 형성된다. 노브 및 홀을 형성하는 예시적인 CH3 치환 쌍은 다음과 같다(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S 및 T366W/T366S_L368A_Y407V.

- [0224] Fab 아암 교환을 촉진하기 위해 "노브-인-홀" 전략을 이용하는 것에 더하여, CrossMAb 기술은 생성되는 이중특이성 항체의 정확한 경쇄 쌍 형성을 보장하기 위해 하나의 하프 아암에서 CH1/CL 도메인 스왑(swap)을 이용한다 (예를 들어, 미국 특허 제8,242,247호 참조).
- [0225] 한쪽 또는 양쪽 아암에서, 중쇄와 경쇄 사이에서 또는 이중특이성 항체 내의 중쇄 내에서 가변 또는 불변 도메인, 또는 두 도메인 모두를 교환함으로써 본 발명의 전장 이중특이성 항체를 생성하는 데 다른 크로스-오버 전략이 사용될 수 있다. 이러한 교환은, 예를 들어 국제 특허출원공개 제W02009/080254호, 제W02009/080251호, 제W02009/018386호 및 제W02009/080252호에 기재된 바와 같이 VH-CH1을 VL-CL로, VH를 VL로, CH3을 CL로 그리고 CH3을 CH1로 교환하는 것을 포함한다.
- [0226] 하나의 CH3 표면에서 양성 하전된 잔기 및 제2의 CH3 표면에서 음성 하전된 잔기를 치환함으로써 정전기 상호작용을 사용하여 중쇄 이중이량체화를 촉진하는 것과 같은 다른 전략이 사용될 수 있으며, 이는 미국 특허 출원 공개 US2010/0015133호; 미국 특허 출원 공개 US2009/0182127호; 미국 특허 출원 공개 US2010/028637호, 또는 미국 특허 출원 공개 US2011/0123532호에 기재된 바와 같다. 다른 전략에서, 이중이량체화는 미국 특허 출원 공개 제US2012/0149876호 또는 미국 특허 출원 공개 제US2013/0195849호에 기재된 바와 같이 하기 치환(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨)에 의해 촉진될 수 있다: L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, 또는 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.
- [0227] 본 발명의 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 SEEDbody 기술이 이용될 수 있다. SEEDbody는, 이의 불변 도메인에서, 미국 특허출원공개 제US20070287170호에 기재된 바와 같이 이중이량체화를 촉진시키기 위해 IgA 잔기로 치환된 선택된 IgG 잔기를 갖는다.
- [0228] 돌연변이는 전형적으로 표준 방법을 사용하여 항체의 불변 도메인과 같은 분자에 대해 DNA 수준에서 이루어진다.
- [0229] 투여
- [0230] 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체) 및/또는 추가의 치료제(예를 들어, 화학요법제)가 약제학적 조성물 또는 조성물들 중에 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함한다.
- [0231] 투여 방식은, 정제, 캡슐, 용액, 분말, 겔, 입자 중의 제형을 사용하고, 주사기, 이식 장치, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프; 또는 당업계에 잘 알려진 바와 같은, 당업자에 의해 인식되는 다른 수단 내에 함유되는; 비경구 투여, 예를 들어 피내, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(경구, 비강내, 질내, 직장)과 같은, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 임의의 적합한 경로일 수 있다. 부위 특이적 투여는, 예를 들어, 중앙내, 결장내, 복강내, 위내, 강내, 골반내, 복막내, 직장내, 흉강내, 혈관내, 병변내, 직장, 협측, 설하, 비강내, 또는 경피 전달에 의해 달성될 수 있다.
- [0232] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)를 포함하는 약제학적 조성물은 정맥내 주입을 통해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가의 치료제(예를 들어, 화학요법제)는 정맥내 주입을 통해 투여된다.
- [0233] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)를 포함하는 약제학적 조성물은 피하 주사를 통해 투여된다.
- [0234] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 약 140 mg 내지 약 1,750 mg, 예를 들어 약 700 mg 내지 약 1,400 mg, 약 700 mg 내지 약 1,050 mg, 또는 약 1,050 mg 내지 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다.
- [0235] 일부 실시 형태에서, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)는 약 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480,

490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, 1,000, 1,010, 1,020, 1,030, 1,040, 1,050, 1,060, 1,070, 1,080, 1,090, 1,100, 1,110, 1,120, 1,130, 1,140, 1,150, 1,160, 1,170, 1,180, 1,190, 1,200, 1,210, 1,220, 1,230, 1,240, 1,250, 1,260, 1,270, 1,280, 1,290, 1,300, 1,310, 1,320, 1,330, 1,340, 1,350, 1,360, 1,370, 1,380, 1,390, 1,400, 1,410, 1,420, 1,430, 1,440, 1,450, 1,460, 1,470, 1,480, 1,490, 1,500, 1,510, 1,520, 1,530, 1,540, 1,550, 1,560, 1,570, 1,580, 1,590, 1,600, 1,610, 1,620, 1,630, 1,640, 1,650, 1,660, 1,670, 1,680, 1,690, 1,700, 1,710, 1,720, 1,730, 1,740, 1,750, 1,760, 1,770, 1,780, 1,790, 1,800, 1,810, 1,820, 1,830, 1,840, 1,850, 1,860, 1,870, 1,880, 1,890, 1,900, 1,910, 1,920, 1,930, 1,940, 1,950, 1,960, 1,970, 1,980, 1,990, 또는 2,000 mg의 용량으로 투여된다.

- [0236] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg, 또는 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여된다. 소정 실시 형태에서, 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여된다.
- [0237] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 350 mg의 용량으로 투여된다.
- [0238] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 750 mg의 용량으로 투여된다.
- [0239] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 800 mg의 용량으로 투여된다.
- [0240] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 850 mg의 용량으로 투여된다.
- [0241] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 900 mg의 용량으로 투여된다.
- [0242] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 950 mg의 용량으로 투여된다.
- [0243] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,000 mg의 용량으로 투여된다.
- [0244] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,100 mg의 용량으로 투여된다.
- [0245] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,150 mg의 용량으로 투여된다.
- [0246] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,200 mg의 용량으로 투여된다.
- [0247] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,250 mg의 용량으로 투여된다.
- [0248] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,300 mg의 용량으로 투여된다.
- [0249] 일부 실시 형태에서, 항체는 약 1,350 mg의 용량으로 투여된다.
- [0250] 소정 실시 형태에서, 항체는 80 kg 미만의 체중에 대해 1,050 mg 및 80 kg 이상의 체중에 대해 1,400 mg의 용량으로 투여된다.
- [0251] 특정 실시 형태에서, 항체는 80 kg 미만의 체중에 대해 700 mg 및 80 kg 이상의 체중에 대해 1,050 mg의 용량으로 투여된다.
- [0252] 일부 실시 형태에서, 항체는 주 2회 투여된다.
- [0253] 소정 실시 형태에서, 항체는 주 1회 투여된다.
- [0254] 일부 실시 형태에서, 항체는 2 주마다 1회 투여된다.
- [0255] 소정 실시 형태에서, 항체는 3 주마다 1회 투여된다.
- [0256] 일부 실시 형태에서, 항체는 4 주마다 1회 투여된다.
- [0257] 소정 실시 형태에서, 항체는 주 1회 또는 2 주마다 1회 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체는 최초 4 주 동안 매주 1회, 그리고 이어서 2 주마다 투여된다.
- [0258] 일부 실시 형태에서, 항체는 28-일 주기로 투여된다.
- [0259] 일부 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 미만의 체중(BW)을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맵)은 최초 4 주 동안 매주 1회 700 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2 주마다 28-일 주기로 투여된다. 다

른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 미만의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맵)은 최초 4 주 동안 매주 1회 1,050 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2 주마다 28-일 주기로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항체는 최초 4 주 동안 매주 1회, 그리고 이어서 제1일 및 제15일에(28 일 주기) 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 BW가 80 kg 미만인 경우에 1,050 또는 700 mg, 또는 BW가 80 kg 이상인 경우에 1,400 또는 1,050 mg의 용량으로 아미반타맵의 IV 주입을 주기 1의 제-1일, 제-2일, 제8일, 및 제22일에, 그리고 주기 1의 제1일 및 제15일 및 주기 2의 제1일 및 제15일에(각각 28 일의 주기) FOLFOX6 화학요법(예를 들어, mFOLFOX6 SoC 화학요법)과 함께 투여한다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 주기 1의 제-1일, 제-2일, 및 제8일 및 주기 2의 제1일 및 제15일에 FOLFIRI 화학요법과 함께 아미반타맵의 IV 주입을 투여한다.

[0260] 소정 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 이상의 체중(BW)을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맵)은 최초 4 주 동안 매주 1회 1,050 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2 주마다 28-일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 80 kg 이상의 체중을 가지며, 항체(예를 들어, 이중특이성 항체, 예컨대 아미반타맵)은 최초 4 주 동안 매주 1회 1,400 mg의 용량으로, 그리고 이어서 2 주마다 28-일 주기로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 BW가 80 kg 미만인 경우에 1,050 또는 700 mg, 또는 BW가 80 kg 이상인 경우에 1,400 또는 1,050 mg의 용량으로 아미반타맵의 IV 주입을 주기 1의 제-1일, 제-2일, 제8일, 및 제22일에, 그리고 주기 1의 제1일 및 제15일 및 주기 2의 제1일 및 제15일에(각각 28 일의 주기) FOLFOX6 화학요법(예를 들어, mFOLFOX6 SoC 화학요법)과 함께 투여한다. 다른 실시 형태에서, 대상체는 주기 1의 제-1일, 제-2일, 및 제8일 및 주기 2의 제1일 및 제15일에 FOLFIRI 화학요법과 함께 아미반타맵의 IV 주입을 투여한다.

[0261] 항-EGFR/c-Met 항체의 1,400 mg, 1,050 mg, 및 700 mg 용량을 포함하는 약제학적 조성물은 단일-용량 바이알 내에 350 mg/7 mL(50 mg/mL) 용액을 갖는 각각 약 28 mL, 21 mL, 및 14 mL의 총 부피로 투여될 수 있다.

[0262] 아미반타맵에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, RYBREVANT[®](아미반타맵-vmjw)에 대한 처방 정보 제품 설명서(www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/RYBREVANT-pi.pdf)에서 확인할 수 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0263] 환자에서의 아미반타맵의 사용에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, 문헌[Park K. et al., Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol.* 2021 Oct 20;39(30):3391-3402]; 문헌[Vyse S, Huang PH. Amivantamab for the treatment of EGFR exon 20 insertion mutant non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2021 Dec 16]; 및 문헌[Cho BC et al., MARIPOSA: phase 3 study of first-line amivantamab + lazertinib versus osimertinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Future Oncol.* 2021 Dec 16]에서 확인할 수 있으며; 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0264] 일부 실시 형태에서, 항체는 단독요법으로서 투여된다.

[0265] *추가 치료제*

[0266] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 화학요법제는 폴린산(류코보린, FOL), 플루오로우라실(5-FU, F), 및 옥살리플라틴(Eloxatin, OX)을 포함한다. FOLFOX, 예를 들어, FOLFOX6, 예를 들어, 대장암의 치료를 위한 화학요법 계획인 mFOLFOX6은 당업자에게 알려져 있다. FOLFOX에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, 문헌[de Gramont et al., *J Clin Oncol.* 18(16):2938-47 (2000)], 문헌[Tournigand et al., *J Clin Oncol.* 22(2):229-37 (2004)], 문헌[Goldberg et al., *J Clin Oncol.* 22(1):23-30 (2004)], 문헌[Tsai et al., Springerplus. 5(1):1318 (2016)], 문헌[Neugut et al., *Clin Colorectal Cancer* 18(2):133-40 (2019)], 및 문헌[Sobrero et al., *Journal of Clinical Oncology* 36(15):1478-85 (2018)]에서 확인할 수 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0267] 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 화학요법제는 폴린산(류코보린, FOL), 플루오로우라실(5-FU, F), 및 이리노테칸(Camptosar, IRI)을 포함한다. 대장암의 치료를 위한 화학요법 계획인 FOLFIRI는 당업자에게 알려져 있다. FOLFIRI에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, 문헌[Tournigand et al., *J Clin Oncol.* 22(2):229-37 (2004)], 문헌[Kammerdsupaphon et al., *J Med Assoc Thai.* 90(10):2121-7 (2007)], 문헌[Kirstein et al., *Oncologist* 19(11):1156-68 (2014)], 문헌[Chen et al., *Medicine (Baltimore)* 95(46):e5221 (2016)]에서 확인할 수 있으며, 이들은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0268] 소정 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 하나 이상의 추가의 치료제의 비제한적인 예는 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하는 T 세포(CAR-T 세포), CAR을

발현하는 자연 살해 세포(CAR-NK 세포), CAR을 발현하는 대식세포(CAR-M 세포), 화학요법제, 면역 체크포인트 억제제, T-세포 재지향 인자(T-cell redirector), 방사선 요법, 수술, 및 표준 치료 약물을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 화학요법, 방사선 요법, 수술, 표적화 항암 요법, 키나아제 억제제, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0269] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 항암 요법이다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 하나 이상의 화학요법제를 포함한다.

[0270] 병용 요법에서의 사용에 대해 고려되는 화학요법제의 비-망라(non-exhaustive) 목록은 아나스트로졸(Arimidex[®]), 비칼루타미드(Casodex[®]), 블레오마이신 설페이트(Blenoxane[®]), 부설판(Myleran[®]), 류코보린 칼슘, 멜팔란(Alkeran[®]), 6-메르캅토프린(Purinethol[®]), 메토틀렉세이트(Folex[®]), 미톡산트론(Novantrone[®]), 마일로타르그, 파클리탁셀(Taxol[®]), 피닉스(이트림90/MX-DTPA), 펜토스타틴, 카르무스틴 임플란트를 갖는 폴리페프로산 20(글리아델[®]), 닥티노마이신(악티노마이신 D, Cosmegen), 다우노루비신 하이드로클로라이드(Cerubidine[®]), 다우노루비신 시트레이트 리포솜 주사제(DaunoXome[®]), 텍사메타손, 도세탁셀(Taxotere[®]), 독소루비신 하이드로클로라이드(Adriamycin[®], Rubex[®]), 에토포시드(Vepesid[®]), 부설판 주사제(Busulfex[®]), 카페시타빈(Xeloda[®]), N4-펜톡시카르보닐-5-데옥시-5-플루오로시티딘, 카르보플라틴(Paraplatin[®]), 카르무스틴(BiCNU[®]), 클로람부실(Leukeran[®]), 시스플라틴(Platinol[®]), 클라드리빈(Leustatin[®]), 사이클로포스파미드(Cytoxan[®] 또는 Neosar[®]), 시타라빈, 시토신 아라비노시드(Cytosar-U[®]), 시타라빈 리포솜 주사제(DepoCyt[®]), 다카르바진(DTIC-Dome[®]), 플루다라빈 포스페이트(Fludara[®]), 5-플루오로우라실(Adrucil[®], Efundex[®]), 플루타미드(Eulexin[®]), 테자시티빈, 쟈시타빈(다이플루오로데옥시시티딘), 하이드록시우레아(Hydrea[®]), 이다루비신(Idamycin[®]), 이포스파미드(IFEX[®]), 이리노테칸(Camptosar[®]), L-아스파라기나아제(ELSPAR[®]), 타목시펜 시트레이트(Nolvadex[®]), 테니포사이드(Vumon[®]), 6-티오구아닌, 티오테파, 티라파자민(Tirazone[®]), 주사용 토포테칸 하이드로클로라이드(Hycamptin[®]), 빈블라스틴(Velban[®]), 빈크리스틴(Oncovin[®]), 및 비노렐빈(Navelbine[®])을 포함한다.

[0271] 예시적인 알킬화제는 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠: 우라실 머스타드(Aminouracil Mustard[®], Chlorethaminacil[®], Haemanthamine[®], Nordopan[®], Uracil Nitrogen Mustard[®], Uracillost[®], Uracilmostaza[®], Uramustin[®], Uramustine[®]), 클로르메틴(Mustargen[®]), 사이클로포스파미드(Cytoxan[®], Neosar[®], Clafen[®], Endoxan[®], Procytox[®], Revimmune[™]), 이포스파미드(Mitoxana[®]), 멜팔란(Alkeran[®]), 클로람부실(Leukeran[®]), 피포브로만(Amedel[®], Vercyte[®]), 트리아에틸렌멜라민(Hemel[®], Hexylen[®], Hexastat[®]), Demethylodopan[®], Desmethylodopan[®], 트리아에틸렌티오포스포라민, 테모졸로미드(Temodar[®]), 티오테파(Thioplex[®]), 부설판(Busilvex[®], Myleran[®]), 카르무스틴(BiCNU[®]), 로무스틴(CeeNU[®]), 스트랩토조신(Zanosar[®]), 및 다카르바진(DTIC-Dome[®])을 제한 없이 포함한다. 추가의 예시적인 알킬화제는 옥살리플라틴(Eloxatin[®]); 멜팔란(L-PAM, L-사르콜리신, 및 페닐알라닌 머스타드로도 알려짐, Alkeran[®]); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexalen[®]); 카르무스틴(BiCNU[®]); 벤다무스틴(Treanda[®]); 부설판(Busulfex[®] 및 Myleran[®]); 카르보플라틴(Paraplatin[®]); 테모졸로미드(Temodar[®] 및 Temodal[®]); 닥티노마이신(악티노마이신-D로도 알려짐, Cosmegen[®]); 로무스틴(CCNU로도 알려짐, CeeNU[®]); 시스플라틴(CDDP로도 알려짐, Platinol[®] 및 Platinol[®]-AQ); 클로람부실(Leukeran[®]); 사이클로포스파미드(Cytoxan[®] 및 Neosar[®]); 다카르바진(DTIC, DIC, 및 이미다졸 카르복사미드로도 알려짐, DTIC-Dome[®]); 알트레타민(헥사메틸멜라민(HMM)으로도 알려짐, Hexalen[®]); 이포스파미드(Ifex[®]); 프레드누무스틴; 프로카르바진(Matulane[®]); 메클로레타민(질소 머스타드, 무스틴, 및 메클로로에타민 하이드로클로라이드로도 알려짐, Mustargen[®]); 스트랩토조신(Zanosar[®]); 티오테파(티

오포스포아미드, TSPA, 및 TSPA로도 알려짐, Thioplex[®]); 사이클로포스파미드(Endoxan[®], Cytosan[®], Neosar[®], Procytox[®], Revimmune[®]); 및 벤다무스틴 HCl(Treanda[®])을 제한 없이 포함한다.

[0272] 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가의 치료제는 키나아제 억제제를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제, AXL의 억제제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 EGFR의 억제제이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 c-Met의 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 HER2의 억제제이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 HER3의 억제제이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 HER4의 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 VEGFR의 억제제이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 AXL의 억제제이다.

[0273] 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 또는 이들의 조합을 포함한다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 에를로티닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 게피티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 라파티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 반데타닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 아파티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 오시메르티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 라제르티닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 포지오티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 크리오티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 카보잔티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 캅마티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 악시티닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 렌바티닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 닌테다닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 레고라페닙이다. 소정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 파조파닙이다. 일부 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 소라페닙이다. 특정 실시 형태에서, 키나아제 억제제는 수니티닙이다.

[0274] 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 선행 항암 요법은 카르보플라틴, 파클리탁셀, 잼시타빈, 시스플라틴, 비노렐빈, 도세탁셀, 팔보시클림, 크리조티닙, PD-(L)1 축 억제제, EGFR의 억제제, c-Met의 억제제, HER2의 억제제, HER3의 억제제, HER4의 억제제, VEGFR의 억제제, AXL의 억제제, 에를로티닙, 게피티닙, 라파티닙, 반데타닙, 아파티닙, 오시메르티닙, 라제르티닙, 포지오티닙, 크리오티닙, 카보잔티닙, 캅마티닙, 악시티닙, 렌바티닙, 닌테다닙, 레고라페닙, 파조파닙, 소라페닙 또는 수니티닙, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0275] 본 개시내용의 방법에서 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체)와 병용하여 투여될 수 있는 항암 요법은 당업자에게 알려진 화학요법 약물 또는 다른 항암 요법제 중 임의의 하나 이상을 포함한다. 화학요법제는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이며, 성장 억제제 또는 다른 세포독성제를 포함하고, 알킬화제, 항대사물제, 항미소관 억제제, 토포아이소머라제 억제제, 수용체 티로신 키나제 억제제, 혈관생성 억제제 등을 포함한다. 화학요법제의 예는, 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로포스파미드(CYTOXAN[®]); 알킬 술포네이트, 예컨대 부술판, 임프로술판 및 피소술판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아미노이민 예컨대 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포아미드, 트리에틸렌티오포스포아미드 및 트리메틸올로멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 웰라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 튜베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물, 예컨대 메토크렉세이트 및 5-FU; 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크렉세이트, 프테로프테린, 트리메토크렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지핀; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드;

질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK[®]; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테과; 탁소이드 또는 탁산 패밀리의 구성원, 예컨대 파클리탁셀(TAXOL[®])도세탁셀(TAXOTERE[®]) 및 이의 유사체; 클로람부실; 첩시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포아 이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레티노산; 에스페라미신; 카페시타빈; 수용체 티로신 키나아제 및/또는 혈관생성의 억제제, 예컨대 소라페닙(NEXAVAR[®]), 수니티닙(SUTENT[®]), 파조파닙(VOTRIENT[™]), 토세라닙(PALLADIA[™]), 반데타닙(ZACTIMA[™]), 세디라닙(RECENTIN[®]), 레고라페닙(BAY 73-4506), 악시티닙(AG013736), 레스타우르티닙(CEP-701), 에를로티닙(TARCEVA[®]), 게피티닙(IRESSA[®]), 아파티닙(BIBW 2992), 라파티닙(TYKERB[®]), 네라티닙(HKI-272) 등, 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체를 포함한다. 또한 이러한 정의에는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제, 예컨대 예를 들어, 타목시펜, 알록시펜, 아로마타아제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(FARESTON[®]); 및 항안드로겐, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체가 포함된다. 문헌[Wiemann *et al.*, 1985, in *Medical Oncology* (Calabresi *et al.*, eds.), Chapter 10, McMillan Publishing]에 개시된 것들과 같은 다른 통상적인 세포독성 화학적 화합물이 또한 본 발명의 방법에 적용가능하다.

[0276] 일부 실시 형태에서, 항-EGFR/c-Met 항체(예를 들어, 이중특이성 항체) 및 하나 이상의 추가의 치료제(예를 들어, 화학요법제)가 동시에 투여된다. 다른 실시 형태에서, 항체 및 하나 이상의 추가의 치료제는 별도로(예를 들어, 순차적으로) 투여된다.

[0277] 병용 요법을 위해, 하나 이상의 항암제는 항암제의 권장 용량 및 투여량을 사용하여 투여될 수 있다.

[0278] 대상체

[0279] 용어 "대상체"와 "환자"는 본 명세서에서 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 질환으로 진단받았거나 질환을 갖는 것으로 의심되는 포유류 대상체, 바람직하게는 인간을 지칭하며, 이들에게는 본 발명의 방법에 따른 이중특이성 항-EGFR 항-MET 항체가 투여될 것이거나 투여되었다. "이를 필요로 하는 환자" 또는 "이를 필요로 하는 대상체"는 원치 않는 생리학적 변화 또는 질병을 이미 갖는 대상체뿐만 아니라 생리학적 변화 또는 질병을 갖기 쉬운 대상체도 포함한다.

[0280] 일부 실시 형태에서, 대상체는 18세 이상, 예를 들어 18세 내지 40세 미만, 18세 내지 45세 미만, 18세 내지 50세 미만, 18세 내지 55세 미만, 18세 내지 60세 미만, 18세 내지 65세 미만, 18세 내지 70세 미만, 18세 내지 75세 미만, 40세 내지 75세 미만, 45세 내지 75세 미만, 50세 내지 75세 미만, 55세 내지 75세 미만, 60세 내지 75세 미만, 65세 내지 75세 미만, 60세 이상, 45세 이상, 50세 이상, 55세 이상, 60세 이상, 65세 이상, 70세 이상, 또는 75세 이상이다.

[0281] 일부 실시 형태에서, 대상체는 아동이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 18세 이하, 예를 들어 0 내지 18세, 0 내지 12세, 0 내지 16세, 0 내지 17세, 2 내지 12세, 2 내지 16세, 2 내지 17세, 2 내지 18세, 3 내지 12세, 3 내지 16세, 3 내지 17세, 3 내지 18세, 4 내지 12세, 4 내지 16세, 4 내지 17세, 4 내지 18세, 6 내지 12세, 6 내지 16세, 6 내지 17세, 6 내지 18세, 9 내지 12세, 9 내지 16세, 9 내지 17세, 9 내지 18세, 12 내지 16세, 12 내지 17세, 또는 12 내지 18세이다.

[0282] 일부 실시 형태에서, 대상체는 약 1 개월 이상 동안, 예를 들어 약 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 6 개월, 7 개월, 8 개월, 9 개월, 10 개월, 11 개월, 1 년, 18 개월, 2 년, 30 개월, 3 년, 4 년, 5 년, 6 년, 7 년, 8 년, 9 년, 또는 10 년 이상 동안 CRC(예를 들어, mCRC)로 진단받았다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 CRC(예를 들어, mCRC)로 새롭게 진단받는다. 일부 실시 형태에서, CRC는 선암종이다.

[0283] 소정 실시 형태에서, 대상체는 치료 미경험 상태이다.

- [0284] 일부 실시 형태에서, 대상체는 하나 이상의 선행 항암 요법을 받았다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 선행 항암 요법은 하나 이상의 화학요법제, 체크포인트 억제제, 표적화 항암 요법 또는 키나아제 억제제, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 대상체는 하나 이상의 선행 항암 요법을 이용한 치료에 대해 재발성이거나 내성이다.
- [0285] 일부 실시형태에서, 대상체는 EGFR 억제제에 대해 내성이거나 획득된 내성을 갖는다. 암이 저항성을 획득할 수 있는 예시적인 EGFR 억제제는, 항-EGFR 항체 세특시맵(ERBITUX[®]), 판티누무맵(VECTIBIX[®]), 마투주맵, 니모투주맵, 소분자 EGFR 억제제 에를로티닙(TARCEVA[®]), 게피티닙(IRESSA[®]), EKB-569(펠리티닙, 비가역적 EGFR TKI), pan-ErbB 및 다른 수용체 티로신 키나아제 억제제, 라파티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 펠리티닙(EGFR 및 HER2 억제제), 반데타닙(ZD6474, ZACTIMA[™], EGFR, VEGFR2 및 RET TKI), PF00299804(다코미티닙, 비가역적 pan-ErbB TKI), CI-1033(비가역적 pan-erbB TKI), 아파티닙(BIBW2992, 비가역적 pan-ErbB TKI), AV-412(이중 EGFR 및 ErbB2 억제제), EXEL-7647(EGFR, ErbB2, GEVGR 및 EphB4 억제제), CO-1686(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), AZD9291(비가역적 돌연변이체-선택적 EGFR TKI), 및 HKI-272(네라티닙, 비가역적 EGFR/ErbB2 억제제)이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 항-EGFR 요법 미경험 상태이다.
- [0286] 대상체가 항암 요법에 의한 치료에 대해 내성을 갖거나, 내성을 발생시켰거나, 내성 발생에 취약한지를 측정하기 위해, 다양한 정성적 및/또는 정량적 방법이 사용될 수 있다. 항암 요법에 대한 내성과 관련될 수 있는 증상은, 환자의 웰빙(well-being)의 감소 또는 정체, 종양 크기의 증가, 종양 성장의 정지성 또는 지연성 감소, 및/또는 체내에서 한 위치로부터 다른 장기, 조직 또는 세포로의 암성 세포의 확산을 포함한다. 암과 관련된 다양한 증상의 재확립 또는 악화는, 대상체가 항암 요법에 대한 내성을 발생시켰거나 내성 발생에 취약하다는 것, 예컨대 식욕부진, 인지 기능이상, 우울증, 호흡곤란, 피로, 호르몬 교란, 호중구감소증, 통증, 말초 신경병증, 및 성 기능이상을 또한 나타낼 수 있다. 암과 관련된 증상은 암의 유형에 따라 변화될 수 있다. 예를 들어, 자궁경부암과 관련된 증상은 비정상적인 출혈, 통상적이지 않은 중질 질 분비물, 정상 월경 주기와 관련 없는 골반통, 방광 통증 또는 배뇨 동안의 통증, 및 정기적인 월경 기간들 사이에서의 출혈, 성교 후, 질세척 후 또는 골반 검사 후 출혈을 포함할 수 있다. 폐암과 관련된 증상은 지속적인 기침, 객혈, 숨참, 천명, 흉통, 식욕 상실, 노력 없이 일어나는 체중 감량, 및 피로를 포함할 수 있다. 간암에 대한 증상은 식욕 상실 및 체중 감량, 복통, 특히 등 및 어깨로 확대될 수 있는 복부의 우상부에서의 통증, 구역 및 구토, 전신 쇠약 및 피로, 종대된 간, 복부 종창(복수), 및 피부 및 눈의 흰자위의 황변(황달)을 포함할 수 있다. 종양학의 당업자는 특정 암 유형과 관련된 증상을 용이하게 확인할 수 있다.
- [0287] 예시적인 PD-(L)1 축 억제제는 PD-1에 결합하는 항체, 예컨대 니볼루맵(OPDIVO[®]), 펠트롤리루맵(KEYTRUDA[®]), 신털리맵, 세미폴리맵(LIBTAYO[®]), 트리폴리바맵, 티슬렐리주맵, 스파르탈리주맵, 캄렐리주맵, 도스트랄리맵, 케놀립주맵 또는 세트렐리맵, 또는 PD-L1에 결합하는 항체, 예컨대 PD-L1 항체는 엔바폴리맵, 아테졸리주맵(TECENTRIQ[®]), 두르발루맵(IMFINZI[®]) 및 아벨루맵(BAVENCIO[®])이다.
- [0288] 시판 항체는 승인된 판매점 또는 약국을 통해 구매될 수 있다. 소분자의 아미노산 서열 구조는 CAS 레지스트리로부터의 회사들에 의한 USAN 및/또는 INN 제출안으로부터 찾아볼 수 있다.
- [0289] 일부 실시 형태에서, 대상체는 EGFR 또는 c-Met 발현 암을 갖는다.
- [0290] 예시적인 c-Met 활성화 돌연변이는 c-Met 단백질의 하나 이상의 생물학적 활성의 증가, 예컨대 상승된 티로신 키나아제 활성, 수용체 동종이량체 및 이종이량체의 형성, 향상된 리간드 결합 등으로 이어지는 점 돌연변이, 결실 돌연변이, 삽입 돌연변이, 역위, 또는 유전자 증폭을 포함한다. 돌연변이는 c-Met 유전자 또는 이 유전자와 관련된 조절 영역의 임의의 부분에 위치할 수 있으며, 예컨대 c-Met의 키나아제 도메인에서의 돌연변이일 수 있다. 예시적인 c-Met 활성화 돌연변이는 잔기 위치 N375, V13, V923, R175, V136, L229, S323, R988, S1058/T1010 및 E168에서의 돌연변이이다. EGFR 및 c-Met 돌연변이 또는 유전자 증폭을 검출하기 위한 방법은 잘 알려져 있다.
- [0291] 일부 실시 형태에서, 대상체는 야생형 KRAS, NRAS, 및 BRAF로 특성화되었다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 야생형 EGFR로 특성화되었다.
- [0292] 진단
- [0293] 본 개시내용의 소정 실시 형태는 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자 내의 돌연변이의 존재를 결정하는 것에

관한 것이다. 돌연변이 검출 방법은 당업계에 알려져 있으며, PCR 후의 핵산 서열분석, FISH, CGH, 또는 차세대 서열분석(NGS)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 돌연변이는 종양 조직 샘플을 사용하거나 혈장으로부터의 순환 유리 DNA를 사용함으로써 DNA 서열분석, 예컨대 차세대 서열분석(NGS)에 의해 검출된다.

- [0294] 일부 실시 형태에서, 상기 방법은
- [0295] a) 대상체로부터의 생물학적 샘플을 제공하는 단계;
- [0296] b) 샘플에서 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자 내의 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계;
- [0297] c) 야생형 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자를 갖는 것으로 결정된 대상체에게 항-EGFR/c-Met 항체를 투여하거나 투여를 위해 제공하는 단계를 포함한다.
- [0298] 소정의 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 혈액 샘플이다. 특정 실시 형태에서, 생물학적 샘플은 종양 조직 생검이다.
- [0299] 다른 태양에서 본 개시내용은, 야생형 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자를 갖는 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하고, 여기서 제1 도메인은 서열 번호 1의 HCDR1, 서열 번호 2의 HCDR2, 서열 번호 3의 HCDR3, 서열 번호 4의 LCDR1, 서열 번호 5의 LCDR2, 및 서열 번호 6의 LCDR3을 포함하고; 제2 도메인은 서열 번호 7의 HCDR1, 서열 번호 8의 HCDR2, 서열 번호 9의 HCDR3, 서열 번호 10의 LCDR1, 서열 번호 11의 LCDR2, 및 서열 번호 12의 LCDR3을 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0300] 다른 태양에서 본 개시내용은, 야생형 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자를 갖는 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인 및 c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하고, 여기서 제1 도메인은 서열 번호 13의 VH 및 서열 번호 14의 VL을 포함하고; 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0301] 다른 태양에서 본 개시내용은, 야생형 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자를 갖는 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 서열 번호 17의 HC1, 서열 번호 18의 LC1, 서열 번호 19의 HC2, 및 서열 번호 20의 LC2를 포함하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0302] 다른 태양에서 본 개시내용은, 야생형 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 유전자를 갖는 대상체에서 mCRC를 치료하는 방법으로서, 단리된 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하며, 여기서 이중특이성 항-EGFR/c-Met 항체는 아미반타맙인 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0303] 실시 형태
- [0304] 1. 대장암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대장암을 치료하는 방법으로서, 항-표피 성장 인자 수용체(EGFR)/간세포 성장 인자 수용체(c-Met) 항체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0305] 2. 실시 형태 1에 있어서, 항체는,
- [0306] a) 각각 서열 번호 1, 2, 3, 4, 5, 및 6의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, EGFR에 특이적으로 결합하는 제1 도메인; 및
- [0307] b) 각각 서열 번호 7, 8, 9, 10, 11, 및 12의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 아미노산 서열을 포함하는, c-Met에 특이적으로 결합하는 제2 도메인을 포함하는, 방법.
- [0308] 3. 실시 형태 2에 있어서, 제1 도메인은 서열 번호 13의 중쇄 가변 영역(VH) 및 서열 번호 14의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 제2 도메인은 서열 번호 15의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함하는, 방법.
- [0309] 4. 실시 형태 1 내지 실시 형태 3 중 어느 하나에 있어서, 항체는 IgG1 동종형의 것인, 방법.
- [0310] 5. 실시 형태 1 내지 실시 형태 4 중 어느 하나에 있어서, 항체는 서열 번호 17의 제1 중쇄(HC1), 서열 번호 18의 제1 경쇄(LC1), 서열 번호 19의 제2 중쇄(HC2), 및 서열 번호 20의 제2 경쇄(LC2)를 포함하는, 방법.
- [0311] 6. 실시 형태 1 내지 실시 형태 5 중 어느 하나에 있어서, 항체는 단리된 이중특이성 항체인, 방법.

- [0312] 7. 실시 형태 6에 있어서, 이중특이성 항체는 아미반타맙인, 방법.
- [0313] 8. 실시 형태 1 내지 실시 형태 7 중 어느 하나에 있어서, 항체는 푸코오스 함량이 약 1% 내지 약 15%인 바이안테나리 글리칸 구조를 포함하는, 방법.
- [0314] 9. 실시 형태 1 내지 실시 형태 8 중 어느 하나에 있어서, 항체는 약 700 mg 내지 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0315] 10. 실시 형태 9에 있어서, 항체는 약 700 mg, 약 1,050 mg, 또는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0316] 11. 실시 형태 10에 있어서, 항체는 약 1,400 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0317] 12. 실시 형태 10에 있어서, 항체는 약 1,050 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0318] 13. 실시 형태 10에 있어서, 항체는 약 700 mg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0319] 14. 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 하나에 있어서, 항체는 주 1회 또는 2 주마다 1회 투여되는, 방법.
- [0320] 15. 실시 형태 14에 있어서, 항체는 최초 4 주 동안 매주 1회, 그리고 이어서 2 주마다 투여되는, 방법.
- [0321] 16. 실시 형태 1 내지 실시 형태 15 중 어느 하나에 있어서, 항체는 28-일 주기로 투여되는, 방법.
- [0322] 17. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 하나에 있어서, 항체는 단독요법으로서 투여되는, 방법.
- [0323] 18. 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 화학요법제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0324] 19. 실시 형태 18에 있어서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFOX를 포함하며, 여기서 FOLFOX는 폴린산, 플루오로우라실, 및 옥살리플라틴을 포함하는, 방법.
- [0325] 20. 실시 형태 18에 있어서, 하나 이상의 화학요법제는 FOLFIRI를 포함하며, 여기서 FOLFIRI는 폴린산, 플루오로우라실, 및 이리노테칸을 포함하는, 방법.
- [0326] 21. 실시 형태 1 내지 실시 형태 20 중 어느 하나에 있어서, 대장암은 전이성 대장암(mCRC)인, 방법.
- [0327] 22. 실시 형태 1 내지 실시 형태 21 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 야생형 *KRAS*, *NRAS*, 또는 *BRAF*로 특성화된, 방법.
- [0328] 23. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 좌측 mCRC로 진단받은, 방법.
- [0329] 24. 실시 형태 1 내지 실시 형태 22 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 우측 mCRC로 진단받은, 방법.
- [0330] 25. 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 항-EGFR 요법 미경험 상태인, 방법.
- [0331] 26. 실시 형태 1 내지 실시 형태 24 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 선행 항-EGFR 요법을 받은, 방법.
- [0332] 27. 실시 형태 1 내지 실시 형태 25 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 치료 미경험 상태인, 방법.
- [0333] 28. 실시 형태 1 내지 실시 형태 26 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 하나 이상의 선행 항암 요법을 이용한 치료에 대해 재발성이거나 내성인, 방법.
- [0334] 29. 실시 형태 1 내지 실시 형태 28 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 18세 이상인, 방법.

[0335] **실시예 1. 진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 환자에서의 아미반타맙.**

[0336] 이는 전이성 대장암(mCRC)을 갖는 환자에서 단독요법으로서, 그리고 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 개방-표지, 다기관 Ph1b/2 연구이다. 파트 1 용량 확인은 안전성을 평가하고 단독 요법으로서의, 또는 FOLFOX 또는 FOLFIRI와 병용하는 권장 2상 병용 용량(RP2CD)으로서의 아미반타맙의 권장 2상 용량(RP2D)을 확인할 것이다. 파트 2 확장은 각각의 집단에서 단독요법으로서, 그리고 FOLFOX 또는 FOLFIRI와 병용하는 아미반타맙의 예비 항종양 활성을 평가할 것이다. 본 연구의 상세사항은 표 1 및 도 1에 기재되어 있다.

[0337] [표 1]

진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 환자에서의 아미반타맙

Protocol Number	61186372GIC2002
프로토콜 제목	진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 환자에서 아미반타맙 단독요법 및 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 1b/2 상 개방-표지 연구.
시놉시스	<p>이는 전이성 대장암(mCRC)을 갖는 환자에서 단독요법으로서, 그리고 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 개방-표지, 다기관 Ph1b/2 연구이다. 파트 1 용량 확인은 안전성을 평가하고 단독 요법으로서의, 또는 FOLFOX 또는 FOLFIRI 와 병용하는 권장 2 상 병용 용량(RP2CD)으로서의 아미반타맙의 권장 2 상 용량(RP2D)을 확인할 것이다. 파트 2 확장은 각각의 집단에서 단독요법으로서, 그리고 FOLFOX 또는 FOLFIRI 와 병용하는 아미반타맙의 예비 항종양 활성을 평가할 것이다.</p> <p>아미반타맙(Rybrevant® 또는 JNJ-61186372 로도 알려짐)은 EGF 및 MET 수용체에 대해 지향된 완전 인간 면역글로불린(Ig) G1-기반 이중특이성 항체(Ab)이며, 활성화 EGFR 돌연변이, T790M 및 C797S 2 차 부위 내성 EGFR 돌연변이, 과발현된 야생형 EGFR 뿐만 아니라, MET 경로의 활성화를 동반한 NSCLC 종양에 대한 전임상 활성의 증거가 있다.</p>
목적	<p>파트 1 용량 확인: 1 차 목적은 mCRC 참가자에서 단독요법으로서 또는 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 안전성 및 내약성을 특성화하고 화학요법과 병용할 경우에 아미반타맙의 RP2D 를 특성화하는 것이다.</p> <p>파트 2 용량 확장: 1 차 목적은 mCRC 참가자에서 단독요법으로서 또는 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 예비 항종양 활성을 조사하는 것이다.</p> <p>본 연구의 2 차 목적 중 하나는 아미반타맙 단독요법 또는 화학요법과 병용하는 아미반타맙을 사용하는 환자에서 임상적 이익의 추가의 지표를 평가하는 것이다.</p>
연구 설계의 개요	<p>이는 mCRC 를 갖는 환자에서 단독요법으로서, 그리고 화학요법과 병용하는 아미반타맙의 개방-표지, 다기관, Ph1/2 연구이다.</p> <p>연구 참가자는 이전에 결장 또는 직장의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 절제 불가능 또는 전이성 선암종으로 진단받은 적이 있어야 한다.</p> <p>파트 1 용량 확인 코호트</p> <ul style="list-style-type: none"> 아미반타맙 단독요법 코호트: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화되었으며, 전이성 질환에 대한 선행 표준 치료 요법 후에 진행되었거나 현재 이용가능한 다른 모든 치료 선택지에 부적격성이어야 한다. 현재 이용가능한 다른 모든 치료 선택지를 거부한 참가자는 적격성일 수 있지만(프랑스로부터의 참가자는 제외함), 이는 연구 기록에 문서화되어야 한다. 파트 1 화학요법 병용 코호트: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화된 적이 있어야 하고 표준 치료에 따라 FOLFOX 또는 FOLFIRI 를 이용한 치료에 적격성이어야 하며, 아미반타맙을 이용한 추가의 연구 요법을 받을 의향이 있어야 한다. <p>파트 2 확장 코호트</p> <ul style="list-style-type: none"> 아미반타맙 단독요법: 참가자는 전이성 환경에 대해 2 또는 3 개의 선행 전신 요법 라인을 받은 적이 있어야 한다. <ul style="list-style-type: none"> 코호트 A: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화된 과측 mCRC 로 진단받았고, 항-EGFR 요법 미경험 상태여야 한다.

[0338]

	<ul style="list-style-type: none"> - 코호트 B: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화된 좌측 mCRC 로 진단받았고, 선행 항-EGFR 요법을 받은 적이 있어야 한다. - 코호트 C: 참가자는 우측 질환을 가져야 한다. ● 아미반타맙 + FOLFOX/FOLFIRI: 참가자는 전이성 환경에 대해 1 개의 선행 전신 요법 라인을 받은 적이 있어야 한다. - 코호트 D: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화된 좌측 mCRC 로 진단받았고, 항-EGFR 요법 미경험 상태이며, FOLFOX 를 받을 후보여야 한다. - 코호트 E: 참가자는 이전에 야생형 KRAS, NRAS, BRAF 로 특성화된 좌측 mCRC 로 진단받았고, 항-EGFR 요법 미경험 상태이며, FOLFIRI 를 받을 후보여야 한다. <p>연구 개요(도 1 참조)</p> <p>아미반타맙 투여: 파트 1 단독요법 및 화학요법 병용 코호트 둘 모두에 대해 아미반타맙은 하기와 같이 투여될 것이다:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 용량 수준 1(DL1): 80 kg 미만의 체중의 경우에는 1050 mg, 그리고 80 kg 이상의 체중의 경우에는 1400 mg 의 시작 용량. ● 용량 수준 2(DL2): DL1 이 내약성으로 간주되지 않는 경우에, 아미반타맙의 용량은 80 kg 미만의 체중의 경우에 700 mg, 그리고 80 kg 이상의 체중의 경우에 1050 mg 으로 감량될 수 있다. <p>아미반타맙 투여는 최초 4 주 동안 매주 1 회, 그리고 이어서 2 주마다일 것이다.</p> <p>예상 대상체 등록</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 파트 1 용량 확인: 대략 6 내지 12 명의 참가자가 아미반타맙 단독요법 및 아미반타맙 + 화학요법 병용에 대해 DL1 및 DL2 코호트에 각각 등록될 계획이다. ● 파트 2 용량 확장: 대략 40 내지 100 명의 참가자가 코호트 A, 코호트 B, 코호트 C, 코호트 D, 및 코호트 E 에 각각 등록될 것으로 예상된다
<p>연구 기간</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 스크리닝 기간: 28 일 ● 치료 기간: CID1 에 시작하고 치료 방문의 종료까지 28-일 주기로 계속될 것이다(연구 치료의 중단 후 대략 30 일). ● 치료 후 추적 관찰 추적 기간: 파트 2 확장에서의 참가자의 경우만 해당
<p>주요 포함 기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 참가자는 18 세 이상이어야 한다. 2. 참가자는 이전에 결장 또는 직장의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 절제 불가능 또는 전이성 선암종으로 진단받은 적이 있어야 한다. 3. 각각의 코호트 내의 참가자는 질환 특성화 및 선행 치료에 대한 연구 설계의 개요 섹션에 상기 개편된 바와 같은 1 차 요건을 충족해야 한다. 4. 파트 1 의 경우: 참가자는 평가가능한 질환을 가져야 한다. 5. 파트 2 의 경우: 참가자는 RECIST v1.1 에 따라 측정가능한 질환을 가져야 한다. 6. ECOG 수행 상태 0 또는 1. 7. 참가자는 실험실 검사일 전 7 일 이내에 적혈구 수혈 또는 혈소판 수혈의 이력 없이 적절한 장기 및 골수 기능을 가져야 한다. 8. 참가자는 생검에 순응성인 종양 병변을 가져야 하며, 프로토콜에 정의된 필수 생검에 동의해야 한다.

[0339]

<p>주요 제외 기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 알려진 HER2 과발현을 갖는 참가자. 2. 스크리닝 시에 중앙 ctDNA 검사에 의해 KRAS, NRAS, BRAF, 또는 EGFR 엑트도메인 내의 돌연변이가 확인된 참가자. 3. 제어되지 않는 질병을 갖는 환자. 4. 참가자가 연구 치료의 최초 투여 전 2 주 또는 4 반감기 중 어느 것이든 더 긴 기간 이내에 선행 화학요법, 표적화 압 요법, 면역요법, 또는 연구 항암제를 이용한 치료를 가졌거나, 4 주 이내에 방사선 요법을 가졌다. 긴 반감기를 갖는 제제의 경우, 마지막 용량 이후 최대 필요 시간은 28 일이다. 코호트 B 참가자만 해당: 본 연구에 등록하기 전에 항-EGFR 요법의 마지막 용량 이후 3 개월 이상이 경과해야 한다. 5. 증상을 나타내는 뇌 전이를 갖는 참가자. 6. 참가자가 연구 중인 질환 이외의 활동성 악성종양을 갖는다. 7. 참가자가 임상적으로 유의한 심혈관 질환의 이력을 갖는다. 8. 참가자가 아미반타말의 부형제에 대해 알려진 알레르기, 과민증, 또는 불내성을 갖거나 FOLFOX(FOLFOX 를 받는 참가자에게만 적용가능함) 또는 FOLFIRI(FOLFIRI 를 받는 참가자에게만 적용가능함)의 사용에 대한 금기를 갖는다. 9. 참가자가 스크리닝 시에 하기를 갖는다: <ol style="list-style-type: none"> a. 양성 B 형 간염(B 형 간염 바이러스[HBV]) 표면 항원(HBsAg) b. 양성 C 형 간염 항체(항-HCV[C 형 간염 바이러스]) c. 기타 임상적으로 활성인 감염성 또는 비-감염성 간 질환 10. 참가자가 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 대해 양성인 것으로 알려져 있다.
<p>주요 연구 지표</p>	<p>효능: RECIST 1.1 에 따른 질환 평가. 안전성: CTCAE v5.0 에 따른 유해 사건, 임상 안전성 실험실 평가, 활력 징후. PK: 혈청 아미반타말 농도. 면역원성: 아미반타말에 대한 항체.</p>
<p>PK 및 면역원성 평가</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 약동학 샘플은 본 연구에 등록된 모든 대상체로부터 수집될 것이다(모든 아미반타말 용량에 대한 사전 및 사후 샘플). 그러나, 아미반타말 단독요법 코호트로부터의 최초 10 명의 대상체 및 아미반타말 + 화학요법 병용 코호트로부터의 최초 10 명의 대상체에 대해서는 집중적인 PK 수집이 필요하다. ● 필요한 샘플(집중적인 PK) <ul style="list-style-type: none"> ○ C1: D1, D2, D4, D8, D11, D15, D22 ○ C2: D1, D2, D4, D8, D11, D15 ○ C3: D1, D15 ○ C4: D1, D2, D4, D8, D11, D15 ○ C7, C10, C13: D1, D15 ○ 이어서, C13 후 12 주기마다(즉, C25, C37 등) ○ 치료 종료 ○ 치료 후 추적 관찰: 최초 방문만 해당

[0340]

[0341]

[0342]

실시예 2. 진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 참가자에서의 표준 치료 화학요법에 더한 아미반타말 단독요법.

표 2에 기재된 바와 같이, 이는 전이성 대장암(mCRC)을 갖는 환자에서 단독요법으로서, 그리고 화학요법과 병용하는 아미반타말의 개방-표지, 다기관 1b/2 연구이다.

[0343] [표 2]

진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 참가자에서의 아미반타맙 단독요법 및 표준 치료 화학요법에 더한 아미반타맙

<p>연구 번호</p>	<p>CR109215 2021-006629-23 61186372GIC2002</p>
<p>제목</p>	<p>진행성 또는 전이성 대장암을 갖는 참가자에서의 아미반타맙 단독 요법 및 표준 치료 화학요법에 더한 아미반타맙의 1b/2 상 개방-표지 연구.</p>
<p>간단한 요약</p>	<p>본 연구의 목적은 단독요법(코호트 A, B, C)으로서의 아미반타맙의 항종양 활성을 평가하고, 전이성 대장암(mCRC)을 갖는 참가자에서 표준 치료(SoC) 화학요법에 추가할 경우의(Ph2 코호트) 아미반타맙의 안전성을 특성화하고, SoC 화학요법에 추가할 경우의(Ph1b 코호트) 아미반타맙의 권장 2 상 병용 용량(RP2CD)을 평가하는 것이다.</p>
<p>상세한 설명</p>	<p>대장암(CRC)은 세계적인 주요 건강 문제이며 전 세계적으로 세 번째로 흔한 암이다. 아미반타맙(RYBREVANT 또는 JNI-61186372 로도 알려짐)은 표피 성장 인자(EGF) 및 중간엽 상피 전이(MET) 수용체에 대해 지향된 완전 인간 면역글로블린(Ig) G1-기반 이중특이성 항체(Ab)이며, 활성화 EGF 수용체(EGFR) 돌연변이, T790M 및 C797S 2 차 부위 내성 EGFR 돌연변이, 과발현된 야생형 EGFR 뿐만 아니라 MET 경로의 활성화를 동반한 비-소세포폐암(NSCLC) 종양에 대한 전임상 활성의 증거가 있다. 아미반타맙은 EGFR- 및 MET- 유도 NSCLC 둘 모두에서 활성을 입증했으며, 면역 이펙터 세포를 동원하는 그의 능력을 입증하는 전임상 증거가 있다. CRC 환자를 위한 SoC의 일부로서 2 개의 항-EGFR 항체가 포함되지만, CRC 의 하위 집합에서 MET 가 고도로 발현되거나 증폭되며 항-EGFR 치료에 대한 내성을 매개하는 역할을 추가로 담당한다. 연구는 최대 28 일의 스크리닝 기간으로 이루어지며, 치료 기간은 연구 치료의 투여와 함께 주기 1 제 1 일(C1D1)(코호트 A, B, 및 C 의 경우) 또는 C1D -2(Ph1b-D, Ph1b-E, 코호트 D 및 E 의 경우)에 시작하여 치료 방문의 종료까지, 연구 치료의 중단 후 최대 30 일까지 28-일 주기로 계속된다. 단독요법으로서, 또는 SoC 화학요법에 더한 아미반타맙의 안전성은 신체 검사, 수행 상태(PS)에 대한 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group) 기준 실험실 검사, 활력 징후, 유해 사건의 모니터링, 및 동시 투약물 사용에 의해 평가될 것이다. 본 연구의 총 지속기간은 최대 4 년 1 개월일 것이다.</p>
<p>아암</p>	<p><u>코호트 A, B 및 C: 아미반타맙 단독요법(실험적)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 코호트 A(선행 항-표피 성장 인자 수용체[EGFR] 요법 없음), 코호트 B(항-EGFR 요법 후), 및 코호트 C(항-EGFR 요법의 존재 또는 부재)의 참가자에게 주기 2 의 제 1 일 및 제 15 일에(28-일 주기) 단독요법으로서 체중(BW)이 80 킬로그램(kg) 미만(<)인 경우에 아미반타맙 1050 밀리그램(mg) 또는 BW 가 80 kg 이상(>=)인 경우에 1400 mg 의 정맥내 (IV) 주입을 투여할 것이다. <p><u>코호트 Ph1b-D 및 D: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 튜코보린, 및 옥살리플라틴(mFOLFOX6)(활성 비교자)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 1b 상 용량 확인 코호트(코호트 Ph1b-D)에서, 항-EGFR 치료 미경험 상태이고, 전이성 환경에서 옥살리플라틴-기반 화학요법을 받지 않은 참가자에게 BW 가 80 kg 미만인 경우에

[0344]

	<p>아미반타맙 1050 또는 700 mg(용량 수준 0[DL0]), 또는 BW 가 80 kg 이상인 경우에 1400 또는 1050 mg(용량 감량[DL-1])의 IV 주입을 주기 1 의 제-1 일, 제-2 일, 제 8 일, 및 제 22 일에, 그리고 mFOLFOX6 SoC 화학요법과 함께 주기 1 의 제 1 일 및 제 15 일 및 주기 2 의 제 1 일 및 제 15 일에(각각 28 일의 주기) 투여할 것이다. 2 상 코호트(코호트 D)의 참가자는 코호트 Ph1b-D 에서 결정된 mFOLFOX6 SoC 화학요법과 함께 아미반타맙의 권장 2 상 병용 용량(RP2CD)을 받을 것이다.</p> <p>코호트 Ph1b-E 및 E: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸(FOLFIRI)(활성 비교자)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ph1b-E 에서, 항-EGFR 치료 미경험 상태이고, 전이성 환경에서 이리노테칸-기반 화학요법을 받지 않은 참가자에게 주기 1 의 제-1 일, 제-2 일, 및 제 8 일 및 주기 2 의 제 1 일 및 제 15 일에 FOLFIRI SoC 화학요법과 함께 아미반타맙의 IV 주입을 투여할 것이다. 코호트 E 의 경우, Ph1b-E 에서 결정된 RP2CD 가 투여될 것이다.
<p>포함 기준</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 성별: 전체 - 성별 기반이 아님 - 연령 제한: 최소 연령: 18 세; 최대 연령: N/A - 건강한 지원자는 허용되지 않음 - 참가자는 이전에 결장 또는 직장의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 절제 불가능 또는 전이성 선암종으로 진단받은 적이 있어야 한다 - 1 상 용량 확인 코호트(코호트 Ph1b-D 및 Ph1b-E)의 경우: 참가자는 평가가능한 질환을 가져야 한다. 2 상 용량 확장 코호트(코호트 D 및 E)의 경우: 참가자는 고형 종양에서의 반응 기준(RECIST) 버전 1.1 에 따라 측정가능한 질환을 가져야 한다. 단 하나의 측정가능한 병변이 존재하는 경우, 생검 후 7 일 이상(>=)의 기준선 종양 평가 스캔이 수행되는 한, 그것을 스크리닝 생검에 사용할 수 있다 - 참가자는 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태(PS) 0 또는 1 을 가져야 한다 - 참가자는 생검에 순응성인 종양 병변을 가져야 하며 프로토콜에 정의된 필수 스크리닝 생검에 동의해야 한다 - 가입 여성 참가자는 스크리닝 시 및 연구 치료의 최초 용량의 72 시간 이내에 음성 혈청 임신 검사를 가져야 하며 연구 중에 추가의 혈청 또는 소변 임신 검사에 동의해야 한다
<p>제외 기준</p>	<ol style="list-style-type: none"> 11. 로컬 검사 결과에 기초하여 알려진 Erb-B2 수용체 티로신 키나아제 2(ERBB2)/인간 포피 성장 인자 수용체 2(HER-2) 증폭을 갖는 참가자 12. 커스틴 래트 육종 바이러스 종양유전자(KRAS), 신경모세포종 RAS 바이러스 종양유전자 상동체(NRAS), v-raf 뮤린 육종 바이러스 종양유전자 상동체 B(BRAF), 또는 포피 성장 인자 수용체(EGFR) 엑트도메인에서 확인된 돌연변이, 또는 스크리닝 시 종양 순환 종양 디옥시리보핵산(ctDNA) 검사에 의한 ERBB2/HER2 증폭을 갖는 참가자 13. 증상을 나타내는 뇌 전이를 갖는 참가자 14. 연수막 질환의 이력 또는 알려진 존재

[0345]

	<p>15. 연구자의 의견으로, 참여가 참가자에게 최선이 아닐 것이거나(예를 들어, 웰빙을 훼손함), 프로토크-명시된 평가를 방해하거나, 제한하거나, 교란할 수 있는 임의의 병태.</p>
<p>중재시술</p>	<p>아미반타맙(RYBREVANT®, JNJ-61186372)(유형: 약물) 관련 아암: <ul style="list-style-type: none"> ● 코호트 A, B, C: 아미반타맙 단독요법 ● 코호트 Ph1b-D 및 D: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 옥살리플라틴(mFOLFOX6) ● 코호트 Ph1b-E 및 E: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸(FOLFIRI) 아미반타맙은 정맥내 주입으로서 투여될 것이다</p> <p>플루오로우라실(유형: 생물학적/백신) 관련 아암: <ul style="list-style-type: none"> ● 코호트 Ph1b-D 및 D: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 옥살리플라틴(mFOLFOX6) ● 코호트 Ph1b-E 및 E: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸(FOLFIRI) 플루오로우라실은 정맥내 주입으로서 투여될 것이다</p> <p>류코보린(유형: 생물학적/백신) 관련 아암: <ul style="list-style-type: none"> ● 코호트 Ph1b-D 및 D: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 옥살리플라틴(mFOLFOX6) ● 코호트 Ph1b-E 및 E: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸(FOLFIRI) 류코보린은 정맥내 주입으로서 투여될 것이다</p> <p>옥살리플라틴(유형: 생물학적/백신) 관련 아암: <ul style="list-style-type: none"> ● 코호트 Ph1b-D 및 D: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 옥살리플라틴(mFOLFOX6) ● 옥살리플라틴은 정맥내 주입으로서 투여될 것이다 </p> <p>이리노테칸(유형: 생물학적/백신) 관련 아암: <ul style="list-style-type: none"> ● 코호트 Ph1b-E 및 E: 아미반타맙+5-플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸(FOLFIRI) 이리노테칸은 정맥내 주입으로서 투여될 것이다</p>
<p>1차 결과 지표</p>	<p>코호트 A, B, 및 C: 객관적 반응률(ORR) <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4년 1개월 ● 고형 종양에서의 반응 기준(RECIST) 버전 1.1을 사용하여 연구자 평가에 의해 정의된 바와 같이, ORR은 부분 반응(PR) 또는 완전 반응(CR)을 달성하는 참가자의 백분율로서 정의된다. <p>코호트 Ph1b-D 및 Ph1b-E: 용량-제한 독성(DLT)을 갖는 참가자의 수 <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4년 1개월 </p> </p>

[0346]

	<ul style="list-style-type: none"> ● DLT 를 갖는 참가자의 수가 평가될 것이다. DLT 는 특정 유해사례이며 다음 중 하나로 정의된다: 높은 등급의 비혈액학적 독성 또는 혈액학적 독성. <p>코호트 Ph1b-D 및 Ph1b-E: 중증도에 따른 DLT 를 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● 중증도에 따른 DLT 를 갖는 참가자의 수가 평가될 것이다. DLT 는 특정 유해사례이며 다음 중 하나로 정의된다: 높은 등급의 비혈액학적 독성 또는 혈액학적 독성. 독성은 미국 국립 암 연구소-유해 사건에 대한 공통 용어 기준(NCI-CTCAE) 버전 5.0 에 따라 중증도에 대해 등급이 매겨지며, 1 등급: 경도, 2 등급: 중등도, 3 등급: 중증, 4 등급: 생명-위협, 및 5 등급: 유해 사건과 관련된 사망으로 등급이 매겨질 것이다. <p>코호트 D 및 E: 유해 사건(AE)을 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● AE 는 연구 중인 약제학적/생물학적 제제와 반드시 인과 관계가 있을 필요는 없는, 임상 연구에 참여하는 참가자에서의 임의의 바람직하지 않은 의학적 사건이다. AE 의 중증도는 NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급이 매겨질 것이다. 중증도 척도는 1 등급(경증)부터 5 등급(사망)까지 범위이다. 1 등급: 경도, 2 등급: 중등도, 3 등급: 중증, 4 등급: 생명-위협, 및 5 등급: 유해 사건과 관련된 사망. <p>코호트 D 및 E: 실험실 값 이상을 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● 혈청 화학, 혈액학, 응고, 및 소변 검사를 포함하는 실험실 값 이상을 갖는 참가자의 수가 보고될 것이다. <p>코호트 D 및 E: 활력 징후 이상을 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● 체온, 심박수, 호흡수, 및 혈압(수축기 및 이완기) 및 산소 포화도를 포함하는 활력 징후 이상을 갖는 참가자의 수가 보고될 것이다.
<p>2 차 결과 지표</p>	<p>코호트 A, B, C, Ph1b-D, 및 Ph1b-E: AE 를 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● AE 는 연구 중인 약제학적/생물학적 제제와 반드시 인과 관계가 있을 필요는 없는, 임상 연구에 참여하는 참가자에서의 임의의 바람직하지 않은 의학적 사건이다. AE 의 중증도는 NCI-CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급이 매겨질 것이다. 중증도 척도는 1 등급(경증)부터 5 등급(사망)까지 범위이다. 1 등급: 경도, 2 등급: 중등도, 3 등급: 중증, 4 등급: 생명-위협, 및 5 등급: 유해 사건과 관련된 사망. <p>코호트 A, B, C, Ph1b-D, 및 Ph1b-E: 실험실 값 이상을 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● 혈청 화학, 혈액학, 응고, 및 소변 검사를 포함하는 실험실 값 이상을 갖는 참가자의 수가 보고될 것이다. <p>코호트 A, B, C, Ph1b-D, 및 Ph1b-E: 활력 징후 이상을 갖는 참가자의 수</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월 ● 체온, 심박수, 호흡수, 및 혈압(수축기 및 이완기) 및 산소 포화도를 포함하는 활력 징후 이상을 갖는 참가자의 수가 보고될 것이다. <p>코호트 Ph1b-D, Ph1b-E, D, 및 E: ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4 년 1 개월

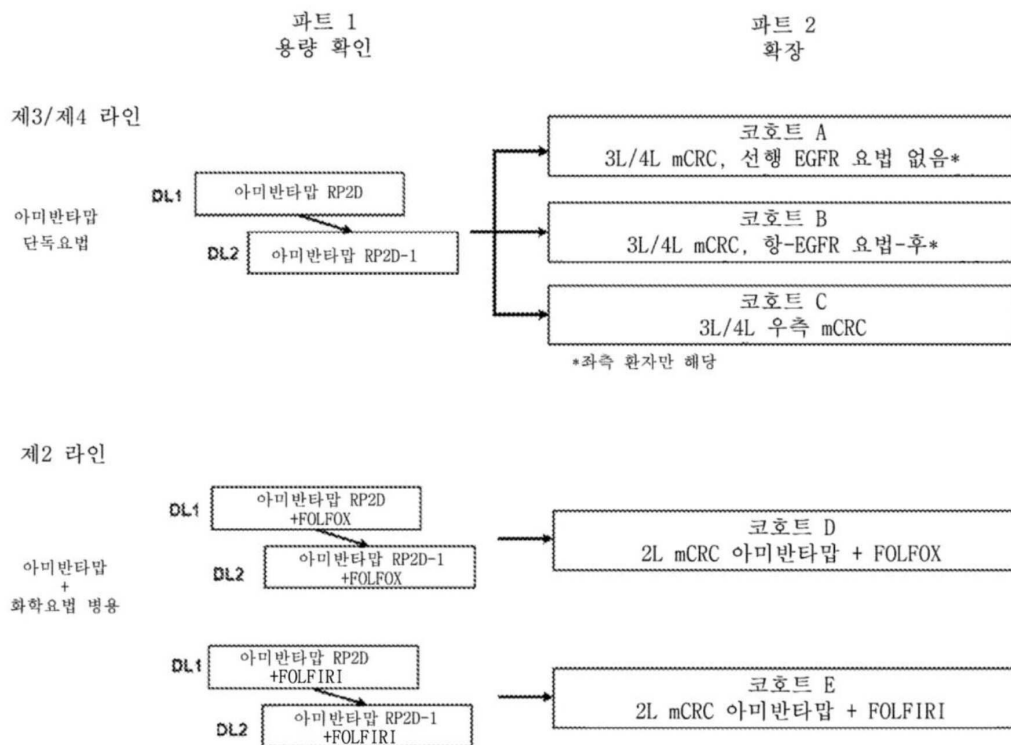
[0347]

	<ul style="list-style-type: none"> ● RECIST 버전 1.1 을 사용하여 연구자 평가에 의해 정의된 바와 같이, ORR 은 PR 또는 CR 을 달성하는 참가자의 백분율로서 정의된다. <p>코호트 Ph1b-D, Ph1b-E, D, 및 E: 반응의 지속기간(DoR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4년 1 개월 ● RECIST 버전 1.1 을 사용하여 연구자 평가에 의해 정의된 바와 같이, DoR 은 PR 또는 CR 을 갖는 참가자의 경우에 최초 문서화된 반응(PR 또는 CR)의 날짜로부터 문서화된 진행 또는 사망의 날짜 중 먼저 도래하는 날짜까지의 시간으로서 정의된다. <p>코호트 Ph1b-D, Ph1b-E, D, 및 E: 임상 이익율(CBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4년 1 개월 ● RECIST 버전 1.1 에 의해 정의된 바와 같이, CBR 은 완전 또는 부분 반응뿐만 아니라 지속적이고 안정적인 질환(11 주 이상의 지속기간으로서 정의됨)을 달성하는 참가자의 백분율로서 정의된다. <p>코호트 D 및 E: 무진행 생존(PFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 기간: 최대 4년 1 개월 ● RECIST 버전 1.1 을 사용하는 연구자 평가에 기초하여, PFS 는 연구 치료의 최초 투여로부터 객관적 질환 진행 또는 사망의 날짜 중 먼저 도래하는 날짜까지의 시간으로서 정의된다.
--	--

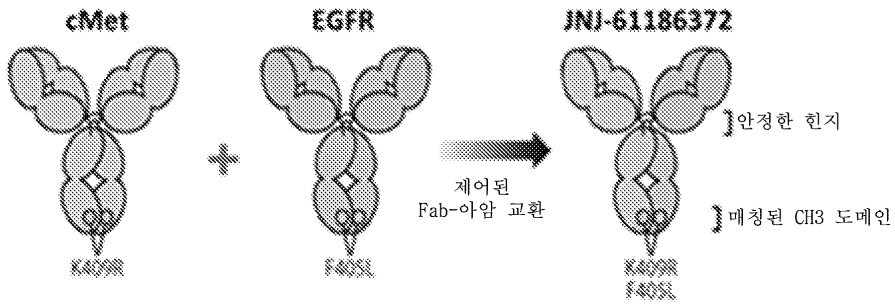
[0348]

도면

도면1



도면2



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.