



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0002600
(43) 공개일자 2017년01월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7034462
(22) 출원일자(국제) 2015년05월14일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2016년12월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/030870
(87) 국제공개번호 WO 2015/175827
 국제공개일자 2015년11월19일

(30) 우선권주장
 61/996,819 2014년05월14일 미국(US)
 62/005,401 2014년05월30일 미국(US)

(71) 출원인
 메리맥 파마슈티컬즈, 임크.
 미국 02139-1670 메사추세츠 캠브리지 원 켄달 스
 케어 스위트 비7201

(72) 발명자
 컨즈, 제프리, 테이빗
 미국 02474-6902 매사추세츠주 알링턴 #2 에버렛
 스트리트 42
 월프, 베니, 비.
 미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 페어뱅크스 로드
 29

(74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 항-EGFR 치료제의 투여량 및 투여

(57) 요 약

항-EGFR 요법에 대한 환자 (예를 들어, 암 환자)에서의 치료 반응의 최적화 방법, 및 항-EGFR 요법을 받고 있는 환자에서의 주입 반응의 예방 또는 개선 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)

A61K 31/4745 (2013.01)

A61K 31/573 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07K 16/2863 (2013.01)

C07K 16/30 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서의 암의 치료 방법이며, 여기서 방법은 적어도 하나의 치료 주기로 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하고, 적어도 하나의 주기는

제1 주 및 제2 주로 이루어진 초기 2주 치료 주기를 포함하고, 여기서 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제1 용량이 제1 주 동안 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후, 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $2X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후, 제1 용량의 모두가 투여될 때까지 $4X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도로 투여되고, 제1 용량 이상인 제2 용량이 제2 주 동안 투여되고;

여기서 투여는 제1 $\frac{1}{2}$ 시간에 후속하는 각각의 속도에서, 환자가 선행 속도에서 투여에 대해 유해 반응을 나타내는 경우, 임의로 지연되거나, 변경되거나, 수행되지 않는 것 중 하나 이상인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 환자가 선행 속도에서 투여에 대해 유해 반응을 나타내고, 변경이 투여의 중단을 포함하고,

- i) 환자가 유해 반응의 증상에 대해 담당 임상의의 재량으로 치료되고,
- ii) 증상의 치료 후, 투여가 중단된 속도 이하의 속도로 투여가 재개되는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, ii)에서 투여가 중단된 속도의 절반으로 투여가 재개되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 용량이 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $2X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제3 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $4X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제2 용량의 모두가 투여될 때까지 $8X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도로 투여되고;

제2 용량의 각각의 속도에서의 투여가, 환자가 선행 속도에서의 또는 선행 용량의 투여에 대해 유해 반응을 나타내는 경우, 임의로 지연되거나 수행되지 않는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 환자가 초기 주기를 견디는 경우, 적어도 하나의 주기가 적어도 하나의 후속 치료 주기를 더 포함하며, 각각의 후속 치료 주기는 제3 용량으로의 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 적어도 1회의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 제3 용량이 제2 용량 이상이고, 제1 용량 초과인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량이 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $2X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $4X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제3 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $8X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도, 그 직후 제3 용량의 모두가 투여될 때까지 $16X \text{ mg}/\text{시간}$ 의 속도로 투여되고;

제3 용량의 각각의 속도에서의 투여가, 환자가 선행 속도에서의 또는 선행 용량의 투여에 대해 유해 반응을 나타내는 경우, 임의로 지연되거나 수행되지 않는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, X가 25인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 제1 용량이 약 225 mg이거나, 약 3 mg/kg인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 제2 용량이 약 450 mg이거나, 약 6 mg/kg인 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기가 3주 또는 4주의 기간을 갖는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기가 4주의 기간을 갖고, 제3 용량이 4주 치료 주기의 각각의 주의 제1일에 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기가 4주의 기간을 갖고, 제3 용량이 각각의 4주 주기의 제1 주 및 제3 주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기가 3주의 기간을 갖고, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량이 각각의 3주 주기의 제1주 동안 투여되는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물이 EGFR의 세포외 도메인의 2개 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항-EGFR 항체로 이루어지는 것인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 2개 이상의 상이한 에피토프가 3개의 상이한 에피토프인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, EGFR의 세포외 도메인의 3개의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물이 MM-151바이오, 임의로 MM-151인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물이 3개의 항-EGFR 항체를 포함하고, 3개의 항-EGFR 항체가 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄를 갖는 제1 항체; 서열식별번호: 3을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 4를 포함하는 경쇄를 갖는 제2 항체; 및 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 6을 포함하는 경쇄를 갖는 제3 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량이 4.5 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 10.5 mg/kg, 11 mg/kg, 12 mg/kg, 13 mg/kg, 14 mg/kg, 15 mg/kg, 18 mg/kg, 및 20 mg/kg이 고; 매주, 격주로 또는 3주마다 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제17항에 있어서, 초기 2주 치료 주기 동안 토포이소머라제 억제제의 적어도 하나의 용량의 공동-투여를 더 포함하고, 임의로, 환자가 초기 주기를 견디는 경우, 적어도 하나의 주기가 적어도 하나의 후속 치료 주기를 더 포함하며, 각각의 후속 치료 주기는 제3 용량으로의 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 적어도 1회의 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 토포이소머라제 억제제가 초기 2주 치료 주기 동안 공동-투여되고, 그 주기 동안 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 공동-투여되는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 토포이소머라제 억제제가 적어도 하나의 후속 치료 주기 동안 투여되고, 각각의 후속 주기 동안 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 공동-투여되는 것인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 토포이소머라제 억제제가 토포이소머라제 I 억제제인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 토포이소머라제 I 억제제가 캄프토테신인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 캄프토테신이 이리노테칸 HCl 또는 리포솜 이리노테칸, 임의로 리포솜 이리노테칸 수크로소페 이트인 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기의 각각의 주기가 4주 치료 주기이고, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량 및 토포이소머라제 억제제가 각각 4주 치료 주기의 제1주의 제1일 및 제3주의 제1일 동안 투여되고, 임의로, 공동-투여의 각각의 주기에서, 토포이소머라제 억제제가 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 투여되는 것인 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, 적어도 하나의 후속 치료 주기의 각각의 주기가 4주 치료 주기이고, 토포이소머라제 억제제가 각각의 4주 치료 주기의 제1주의 제1일에 투여되고, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량이 매주 투여되는 것인 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 공동-투여의 각각의 주기에서, 토포이소머라제 억제제가 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 투여되는 것인 방법.

청구항 29

항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 인간 환자에게 주입에 의해 1회 이상 투여하는 것을 포함하는 인간 환자에서의 암의 치료 방법이며, 여기서 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 각각의 투여 이전에,

- 1) 약물 1: 히스타민 H1 차단제의 유효량, 및
- 2) 약물 2: 항-염증성 스테로이드, 및
- 3) 약물 3: 아세트아미노펜

중 하나의, 또는 둘 다의 각각의 유효량을 포함하는 예비치료가 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 2) 및 3) 중 하나 또는 둘 다가 2) 및 3) 둘 다인 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 1), 및 2) 및 3) 중 하나 또는 둘 다의 각각의 유효량이 모두 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 주입 30 내지 60분 이전에 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 2)가 텍사메타손 또는 메틸프레드니솔론인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 텍사메타손이 5, 10, 15, 20 또는 25 mg의 용량으로 환자에게 투여되거나, 메틸프레드니솔론이 25, 50, 75, 100, 또는 125 mg의 용량으로 환자에게 투여되는 것인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 2)가 메틸프레드니솔론인 방법.

청구항 35

제29항에 있어서, 1)이 디펜히드라민인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 디펜히드라민이 25 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 25 mg 내지 50 mg^o 25 mg 또는 50 mg인 방법.

청구항 38

제29항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 주입에 반응하여 주입 반응을 발생시키는 경우, 1) 및 2) 중 하나 또는 둘 다의 유효량이 주입 반응이 관찰될 때 재-투여되는 것인 방법.

청구항 39

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 치료가 PR 또는 CR로 분류되는 반응을 발생시키는 것인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 치료가 SD로 분류되는 반응을 발생시키는 것인 방법.

청구항 41

제17항에 있어서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물이 3개의 항-EGFR 항체를 포함하고, 3개의 항-EGFR 항체가

i) 각각 서열식별번호: 7, 8 및 9에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 10, 11 및 12에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제1 항체;

ii) 각각 서열식별번호: 13, 14 및 15에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 16, 17 및 18에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제2 항체; 및

iii) 각각 서열식별번호: 19, 20 및 21에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 22, 23 및 24에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제3 항체를 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제18항 또는 제41항에 있어서, 항체가 IgG 항체, 임의로 IgG1 항체인 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 항체가 EGFR의 세포외 도메인에 결합하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

서열 목록

[0002]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2015년 5월 12일에 생성된 상기 ASCII 카피는 MMJ-046PC_SL.txt로 명명되며, 크기가 9,885 바이트이다.

배경 기술

[0003]

비경구 의약, 예컨대 항체 제제의 적절한 투약은 환자에의 그의 투여에 있어서 중요한 인자이다. 안전하고 효과적인 투약 스케줄에 대한 요건의 한 측면은 주입 반응이 가끔 환자에의 항체 제제의 투여와 연관된다는 점이다. 항암 요법의 분야에서, 주입 반응은 리툭시맙, 트라스투주맙, 베마시주맙, 세툭시맙 및 파니투무맙을 비롯한 몇몇 항체-표적화된 치료제의 투여와 연관되어 보고되었다. 이러한 주입 반응으로는 오한, 발열 및 현기증을 들 수 있으며, 이는 종종 과민증 및 알레르기 증상, 예컨대 두드러기와 연관된다. 몇몇 주입 반응은 생명을 위협할 수 있으며, 아나필락시스유사 증상, 예컨대 호흡곤란, 기관지연축, 저혈압, 의식의 상실 및 쇼크, 또는 일부 환자에서 심지어 심근 경색 또는 심장 정지를 포함한다. 주입 관련된 반응은 미국 국립 암 연구소 부작용에 대한 통상 용어 기준 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) (버전 4.0)에 따른 등급으로 할당된다. 등급 1은 주입 및/또는 개입의 중단이 지시되지 않는 경도 일과성 반응을 포함한다. 등급 2는 요법 또는 주입이 중단되어야 함을 지시하는 반응을 포함하지만, 반응은 대증 치료 (예를 들어, NSAIDS, 마약류, 또는 정맥내 (i.v.) 액체)에 즉시 반응한다. 이러한 경우, 예방 의약은 의사 또는 스태프의 재량으로 24시간 이하 동안 지시된다. 등급 3 반응은 연장된 주입 관련된 반응 (예를 들어, 대증 의약 및/또는 주입의 잠시 중단에 빠르게 반응하지 않는 반응), 초기 개선 후 증상의 재발, 및 임상적 후유증에 대해 지시된 입원을 포함한다. 등급 4는 생명을 위협하는 결과를 갖는 주입 관련된 반응, 및 지시되는 긴급한 개입 뿐만 아니라 주입의 중지를 포함한다. 등급 5는 환자의 사망을 유발하는 주입 관련된 반응을 포함한다.

[0004]

항-EGFR 항체는 다양한 암에 대해 유익한 요법을 제공하지만, 시간 경과에 따라 비효과적이거나 유효성을 상실할 수 있다. 항-EGFR 모노클로날 항체의 올리고클로날 혼합물을 비롯한 보다 새로운 EGFR 억제 항체 제제가 개발 중이다. 올리고클로날 항-EGFR 항체 혼합물은 항-EGFR 암 요법에서 최근 진보를 나타내며, 전임상적으로 우수한 항암 치료 효과를 제공하는 것으로 나타났다. MM-151 및 Sym004는 EGFR의 세포외 도메인에 결합하고, EGFR 활성을 억제하는 항체의 올리고클로날 혼합물이다. MM-151은 모노클로날 항체 P1X, 모노클로날 항체 P2X, 및 모노클로날 항체 P3X의 2:2:1의 P1X:P2X:P3X 몰 비율로의 3중 조합물의 제약상 허용되는 담체 중의 제제를 포함한다. 이들 실험적 요법은 1세대 항-EGFR 모노클로날 항체보다 더 강력하도록 설계되며, 따라서 특히 적합화된 투약 및 투여 스케줄 및 절차를 요구한다.

[0005]

따라서, 환자, 예를 들어, 이러한 요법을 받고 있는 암 환자에서의 주입 반응의 예방 및 개선 방법을 비롯한, 신규한 항체-포함 치료제를 안전하고 효과적으로 투여하는 방법을 개발하고 시행해야 하는 충족되지 않은 필요가 있다. 하기 개시내용은 이러한 방법을 제공하며, 추가의 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0006]

요약

[0007]

올리고클로날 항-EGFR 항체 제제, 예컨대 MM-151 및 Sym004를 안전하고 효과적으로 투여하고, 이러한 항체-기재 치료제의 치료를 받고 있는 환자에서의 주입 반응을 예방 및 개선하도록 설계된 조성물 및 방법이 본원에서 개시된다.

[0008]

한 측면에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 인간 환자에게 투여함으로써 인간 환자에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 방법은 적어도 하나의 치료 주기로 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 정맥내로 투여하는 것을 포함하고, 적어도 하나의 주기는

[0009]

제1 주 및 제2 주로 이루어진 초기 2주 치료 주기를 포함하고, 여기서 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제1 용량이 제1 주 동안 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 X mg/시간의 속도, 그 직후, 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 $2X$ mg/시간의 속도, 그 직후, 제1 용량의 모두가 투여될 때까지 $4X$ mg/시간의 속도로 투여되고, 제1 용량 이상인 제2 용량이 제2 주 동안 투여되고; 여기서 투여는 제1 $\frac{1}{2}$ 시간에 후속하는 각각의 속도에서, 환자가 선행 속도에서 투여에 대해 유해

반응을 나타내는 경우, 임의로 지연되거나, 변경되거나, 수행되지 않는 것 중 하나 이상이다. 한 실시양태에서, 환자가 선행 속도 (즉, 유해 반응이 관찰된 속도)에서 항-EGFR 항체의 투여에 대해 유해 반응을 나타내고, 변경이 투여의 중단을 포함하는 경우, i) 환자는 유해 반응의 증상에 대해 담당 임상의의 재량으로 치료되고, ii) 증상의 치료 후, 투여가 중단된 속도 이하의 속도로 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 투여가 중단된 속도의 절반으로 투여가 재개된다.

[0010] 이 측면의 또 다른 형태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제1 용량이 제1 주 동안 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 X mg/시간의 속도, 그 직후, 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 2X mg/시간의 속도, 그 직후, 제1 용량의 모두가 투여될 때까지 4X mg/시간의 속도로 투여되고, 제1 용량 이상인 제2 용량이 제2 주 동안 투여되는, 제1 주 및 제2 주로 이루어진 초기 2주 치료 주기를 포함하는 적어도 하나의 치료 주기로 인간 환자에의 의약의 정맥내 투여에 의한 인간 환자에서의 암의 치료를 위한 (의약의 제조를 위한) 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 용도가 본원에서 제공된다.

[0011] 한 실시양태에서, 제2 용량은 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 X mg/시간의 속도, 그 직후 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 2X mg/시간의 속도, 그 직후 제3 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 4X mg/시간의 속도, 그 직후 제2 용량의 모두가 투여될 때까지 8X mg/시간의 속도로 투여되고, 제2 용량의 각각의 속도에서의 투여는, 환자가 선행 속도에서의 또는 선행 용량의 투여에 대해 유해 반응을 나타내는 경우, 임의로 지연되거나 수행되지 않는다.

[0012] 또 다른 실시양태에서, 환자가 초기 주기를 견디는 경우, 적어도 하나의 주기는 적어도 하나의 후속 치료 주기를 더 포함하며, 각각의 치료 주기는 제3 용량으로의 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 적어도 1회의 투여를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제3 용량은 제2 용량 이상이고, 제1 용량 초과이다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량이 투여되는 경우, 이는 제1 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 2X mg/시간의 속도, 그 직후 제2 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 4X mg/시간의 속도, 그 직후 제3 $\frac{1}{2}$ 시간 동안 8X mg/시간의 속도, 그 직후 제3 용량의 모두가 투여될 때까지 16X mg/시간의 속도로 투여된다. 한 실시양태에서, X는 25이다.

[0014] 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제1 용량은 약 225 mg이거나, 약 3 mg/kg이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 용량은 약 450 mg이거나, 약 6 mg/kg이다.

[0015] 한 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기는 3주 또는 4주이다.

[0016] 또 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기는 4주이고, 투여되는 경우, 제3 용량은 4주 치료 주기의 각각의 주의 제1일에 투여된다. 더 또 다른 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기는 4주이고, 투여되는 경우, 제3 용량은 각각의 4주 주기의 제1 주 및 제3 주 동안 투여된다.

[0017] 한 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기는 3주이고, 투여되는 경우, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량은 각각의 3주 주기의 제1주 동안 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물은 2개 이상의 항-EGFR 항체로 이루어진다.

[0018] 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물은 EGFR의 세포외 도메인의 2개 이상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 항-EGFR 항체로 이루어진다.

[0019] 한 실시양태에서, 2개 이상의 상이한 에피토프는 3개의 상이한 에피토프이다.

[0020] 한 실시양태에서, 2개 이상의 항-EGFR 항체는 3개의 항-EGFR 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 3개의 항-EGFR 항체는 MM-151바이오 또는 임의로 MM-151이다. 더 또 다른 실시양태에서, 3개의 항-EGFR 항체는 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄를 갖는 제1 항체; 서열식별번호: 3을 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 4를 포함하는 경쇄를 갖는 제2 항체; 및 서열식별번호: 5를 포함하는 중쇄 및 서열식별번호: 6을 포함하는 경쇄를 갖는 제3 항체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 3개의 항-EGFR 항체는 각각 서열식별번호: 7, 8 및 9에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 10, 11 및 12에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제1 항체; 각각 서열식별번호: 13, 14 및 15에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 16, 17 및 18에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제2 항체; 및 각각 서열식별번호: 19, 20 및 21에 나타내어진 중쇄 CDR 1, 2 및 3, 및 각각 서열식별번호: 22, 23 및 24에 나타내어진 경쇄 CDR 1, 2 및 3을 포함하는 제3 항체를 포함한다.

[0021] 또 다른 실시양태에서, 항체는 IgG 항체, 임의로 IgG1 항체이다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량 (및 임의로 각각의 후속 용량)은 약 4.5

mg/kg, 약 6 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 10.5 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg, 약 14 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 18 mg/kg, 또는 약 20 mg/kg이고, 매주, 격주로 또는 3주마다 투여된다. 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량은 10.5 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 10.5 mg/kg은 매주 투여된다.

[0023] 또다른 측면에서, 토포이소머라제 억제제 및 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 공동-투여를 포함하는, 암을 갖는 환자의 치료 방법이 제공된다. 한 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제의 적어도 하나의 용량은 적어도 초기 2주 치료 주기 동안 투여되고, 임의로, 환자가 초기 주기를 견디는 경우, 적어도 하나의 주기는 적어도 하나의 후속 치료 주기를 더 포함하며, 각각의 후속 치료 주기는 제3 용량으로의 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 적어도 1회의 투여를 포함한다. 한 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 초기 2주 치료 주기 동안 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 적어도 하나의 후속 치료 주기 동안 투여되고, 각각의 후속 주기 동안 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 공동투여된다.

[0024] 한 실시양태에서, 토포이소머라제 억제제는 토포이소머라제 I 억제제이다. 한 실시양태에서, 토포이소머라제 I 억제제는 캄프토테신이다. 한 실시양태에서, 캄프토테신은 이리노테칸 HCl 또는 리포솜 이리노테칸 (예를 들어, 리포솜 이리노테칸 수크로소페이트)이다.

[0025] 한 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기의 각각의 주기는 4주 치료 주기이고, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 제3 용량 및 토포이소머라제 억제제는 각각 4주 치료 주기의 제1주의 제1일 및 제3주의 제1일 동안 투여되고, 임의로, 공동-투여의 각각의 주기에서, 토포이소머라제 억제제는 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, 적어도 하나의 후속 치료 주기의 각각의 주기는 4주 치료 주기이고, 토포이소머라제 억제제는 각각의 4주 치료 주기의 제1주의 제1일에 투여되고, 항-EGFR 억제제는 매주 투여된다. 한 실시양태에서, 공동-투여의 각각의 주기에서, 토포이소머라제 억제제는 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 이전에 투여된다.

[0026] 한 측면에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물 및/또는 이리노테칸을 투여하기 이전에 환자에게 항-염증 치료를 투여하는 것을 포함하는, 암을 갖는 환자에서의 주입 반응의 개선 및/또는 예방 방법이 제공된다. 이러한 방법은 환자에게 투여되는 1) 약물 1: 히스타민 H1 차단제; 및 2) 약물 2: 항-염증성 스테로이드; 및 3) 약물 3: 아세트아미노펜 중 하나 또는 둘 다의 각각의 유효량을 포함하는 예비치료를 포함한다. 한 실시양태에서, 2) 및 3) 중 하나 또는 둘 다는 2) 및 3) 둘 다이고; 예비치료는 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 각각의 주입 이전에 환자에게 투여된다. 또다른 실시양태에서, 1), 및 2) 및 3) 중 하나 또는 둘 다의 각각의 유효량은 모두 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여 30 내지 60분 이전에 환자에게 투여된다. 한 실시양태에서, 2)는 덱사메타손 또는 메틸프레드니솔론이다. 또다른 실시양태에서, 덱사메타손은 5, 10, 15, 20 또는 25 mg의 용량으로 환자에게 투여되거나, 메틸프레드니솔론은 25, 50, 75, 100, 또는 125 mg의 용량으로 환자에게 투여된다. 한 실시양태에서, 2)는 메틸프레드니솔론이다. 또다른 실시양태에서, 1)은 디펜히드라민이다. 또다른 실시양태에서, 디펜히드라민은 25 mg 내지 50 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 25 mg 내지 50 mg은 25 mg 또는 50 mg이다.

[0027] 한 실시양태에서, 환자가 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물의 투여의 주기에 반응하여 주입 반응을 발생시키는 경우, 1) 및/또는 2) 및/또는 3)의 유효량이 주기 동안 재-투여된다. 한 실시양태에서, 1) 및 2) 중 하나 또는 둘 다의 유효량은 주입 반응이 관찰될 경우 재-투여된다. 일부 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 투여는 2)의 유효량이 재-투여되는 동안 중단된 후, 2)가 투여된 경우 재개될 수 있다. 또다른 실시양태에서, 예비치료의 투여는 각각의 후속 주기 이전에 반복된다.

[0028] 다양한 실시양태에서, 개시된 방법에 따른 환자의 치료는 PR 또는 CR로 분류되는 반응, 또는 SD 반응을 발생시킨다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1a는 일정한 주입에 비교하여 플롯팅된 표 III 및 표 IV에 나타내어진 데이터와 연관된 주입 속도의 변화의 그래프 표시이다.

도 1b는 일정한 주입에 비교하여 플롯팅된 표 III 및 표 IV에 나타내어진 데이터에 대한 시간 경과에 따라 투약된 누적 약물 (MM-151의 mg)의 변동의 그래프 표시이다.

도 2a는 제1 주입 ("프라이밍 제1주")에 대한 및 제2 주입 ("프라이밍 제2주")에 대한 표 V 및 표 VI에 나타내어진 데이터와 연관된 주입 속도의 변화의 그래프 표시이다.

도 2b는 제1 주입 ("프라이밍 제1주")에 대한 및 제2 주입 ("프라이밍 제2주")에 대한 표 V 및 표 VI에 나타내어진 데이터에 대한 시간 경과에 따라 투약된 누적 약물 (MM-151의 mg)의 변동의 그래프 표시이다.

도 2c는 제1 전체 용량에 대한 및 제2 전체 용량 (및 후속 전체 용량)에 대한 표 V 및 표 VI에 나타내어진 데이터와 연관된 주입 속도의 변화의 그래프 표시이다.

도 2d는 제1 전체 용량에 대한 및 제2 전체 용량 (및 후속 전체 용량)에 대한 표 V 및 표 VI에 나타내어진 데이터에 대한 시간 경과에 따라 투약된 누적 약물 (MM-151의 mg)의 변동의 그래프 표시이다.

도 3은 하기 처방에 따라 MM-151을 받은 환자로부터의 데이터를 요약한다: 파이 도표의 상부 열: 표준 스케줄에 따라 0.25 내지 9 mg/kg MM-151 주입 (속도 최적화 또는 예비투약 없음, 상부 선). 파이 도표의 중간 열: 변형된 스케줄 1에 따라 9 mg/kg MM-151 (통상적인 주입보다 느림, 중간 선). 파이 도표의 하부 열: 변형된 스케줄 2에 따라 2개의 프라이밍 용량 (하나는 225 mg 및 하나는 450 mg), 그 후 10.5 mg/kg 이상의 2개의 전체 용량 (프라이밍 용량에 반대됨)을 포함하는 MM-151 단일요법으로 치료된 환자의 데이터 (예비투약 있음, 하부 선).

도 4는 도 3에 포함된 65명의 환자를 포함하는, 도 3에 제시된 데이터의 생성 후 MM-151을 받은 환자, 및 임상 시험에서 변형된 스케줄 2에 따라 MM-151이 투여된 41명의 추가의 환자로부터의 데이터를 요약한다. 이들 41명의 추가의 환자의 일부는 4.5, 6, 7.5, 또는 9 mg/kg의 MM-151 용량으로 이리노테칸과 조합으로 MM-151이 투여되었다 (이들 데이터는 IRR의 빈도 또는 중증도에 대한 이리노테칸 공동-투여의 효과가 나타나지 않았기 때문에 조합되었다).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030]

올리고클로날 항-EGFR 항체 혼합물은 항-EGFR 암 요법에서 최근의 진보를 나타낸다. MM-151 및 Sym004 (심포겐 (SYMPHOGEN))는 각각 EGFR의 세포외 도메인에 결합하고, EGFR 활성을 억제하는 항체의 올리고클로날 혼합물이다. MM-151은 P1X + P2X + P3X의 2:2:1의 P1X:P2X:P3X 몰 비율로의 3종 조합물의 제약상 허용되는 담체 중의 제제를 포함한다. MM-151은 P1X, P2X 및 P3X를 포함하지만, 서열식별번호: 1 내지 6의 것들과 가깝게 관련된 V_H 및 V_L 서열을 포함하는 P1X, P2X 및 P3X의 변이체가 제조되었다; 예를 들어, 미국 특허 공개 제20110287002호 및 제 20140127207호를 참조한다. 관련된 변이체는 생물학적등가성 약동학, 안전성 및 효능을 제공하는 충분한 정도의 기능적 유사성을 보존할 수 있다. P1X V_H 및 V_L , P2X V_H 및 V_L , 및 P3X V_H 및 V_L 의 가깝게 관련된 변이체는 각각 각각의 가변 영역의 상보성 결정 영역 (CDR)의 1개, 2개 또는 3개 모두를 포함할 수 있다. 이러한 변이체는 조합될 수 있으며 (예를 들어, 제약상 허용되는 담체 중에 약 2:2:1의 P1X 유사체:P2X 유사체:P3X 유사체 몰 비율로), P1X, P2X 및 P3X에 충분히 가깝게 관련되는 경우, 그에 의해 MM-151과 생물학적으로 유사한 변이체 제제를 형성할 수 있다. 이 명세서에 및 청구범위에 사용된 "MM-151바이오"는 MM-151 및 이러한 MM-151 생물학적으로 유사한 제제를 포함하는 것을 의미한다.

[0031]

항-EGFR 항체 치료제로의 암의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 특히, 올리고클로날 항-EGFR 항체 치료제 제제를 암을 갖는 인간 환자에게 투여하기 위한 구체적인 투여량 및 처방이 본원에서 개시되며, 이러한 투여량 및 처방은 치료제에 대한 환자의 내성을 증가시키고, 주입-관련된 반응 (IRR)의 가능성을 감소시키고, 최대 항암 유익을 안전하게 달성하기 위해 환자에게 안전하게 투여될 수 있는 용량의 양을 최대화하도록 설계된다. 항체-기재 항-EGFR 치료제의 투여에 의해 유발되는 IRR을 완화하기 위한 이전의 시도는 체중에 따라 매우 긴 주입 시간, 예를 들어, 일부의 경우 6 내지 9시간을 초래하였다. 5시간 초과의 주입 시간은 임상적 환경에서 비실용적일 수 있다. 주입 반응을 다루기 위한 다른 시도는 환자가 2일 이상 연이어 치료를 위해 클리닉으로 오는 것을 요구한다. 이러한 곤란성을 피하기 위해, 주입 반응을 감소시키거나 방지하고, 장시간 주입을 피하고, 날짜가 떨어지는 치료를 피하여, 환자에의 올리고클로날 항-EGFR 요법의 보다 높은 용량의 투여를 가능하게 하는 (여기서, 보다 높은 용량은 보다 효과적인 요법을 제공할 수 있음) 처방이 설계되었다.

[0032]

투여량 처방은 최적의 바람직한 반응 (예를 들어, 치료 반응)을 제공하도록 조정된다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 몇몇 분할된 용량이 시간 경과에 따라 투여될 수 있거나, 용량은 치료 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다. 예를 들어, 인간 항체는 정맥내 주사에 의해 매주 1회 또는 2회 또는 정맥내 주사에 의해 매월 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

[0033]

투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 비경구 조성물을 단일 투여 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다.

본원에 사용된 단위 투여 형태는 치료되는 대상체에 대한 단일의 투여량으로서 적합화된 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 항체의 소정량, 예를 들어, 투여의 단일 주기에 충분한 양을 제공하도록 계산된 양을 함유한다.

[0034] 올리고클로날 항체 혼합물

P1X는 서열식별번호: 1을 포함하는 중쇄 가변 영역 (V_H) 및 서열식별번호: 2를 포함하는 경쇄 가변 영역 (V_L)을 갖는 인간 IgG1이고;

P2X는 서열식별번호: 3을 포함하는 V_H 및 서열식별번호: 4를 포함하는 V_L 을 갖는 인간 IgG1이고;

P3X는 서열식별번호: 5를 포함하는 V_H 및 서열식별번호: 6을 포함하는 V_L 을 갖는 인간 IgG1이다.

[0038] 다양한 실시양태에서, P1X, P2X 및 P3X는 각각 재조합 세포 단백질 발현 시스템에서 발현된다. 이러한 단백질 발현 시스템으로는 박테리아 세포 (예를 들어, PET 벡터를 갖는 이. 콜라이 (*E. coli*)), 콘충 세포 (예를 들어, pIB/V5-히스타딘 벡터를 갖는 Sf9 세포) 및 포유동물 세포 (예를 들어, pLOC 벡터를 갖는 HEK 293 세포)를 사용한 시판되는 시스템을 들 수 있다. 바람직한 발현 숙주 세포는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포이다. 바람직한 발현 벡터는 CHO 세포에서 IgG 중쇄 및 경쇄의 발현에 적합한 시판되는 포유동물 발현 벡터, 예를 들어, 세렉시스 (SELEXIS), 론자 (LONZA), 또는 지이 헬스케어 (GE HEALTHCARE)로부터의 것이다.

[0039] <표 I>

[0040] 예시적인 항체 가변 영역

P1X V_H	MGFGLSWLFLVAILKGVQC QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAIISWVRQA PGQGLEWMGSIIPIFGTVNY AQKFQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCARDP SVNLYWYFDLWGRGTLVTVSS	SEQ ID NO: 1
P1X V_L	MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSISSWWAWYQQKP GKAPKLLIYDASSLESGVPS RFSGSGSGTEFTLTISSSLQP DDFATYYCQQYHAHPTTFGG GTKVEIK	SEQ ID NO: 2
P2X V_H	MGFGLSWLFLVAILKGVQC QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTFSSYAIISWVRQA PGQGLEWMGSIIPIFGAANP AQKSQGRVTITADESTSTAY MELSSLRSEDTAVYYCAKMG RGKVAFDIWGQGTMVTVSS	SEQ ID NO: 3
P2X V_L	MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG DIVMTQSPDSLAVSLGERAT INCKSSQSVELYSPNNKNYLA WYQQKPGQQPKLLIYWASTR ESGVPDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQAEDVAVYYCQQYYGS PITFGGGTKVEIK	SEQ ID NO: 4
P3X V_H	MGFGLSWLFLVAILKGVQC QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYAFTSYGINWVRQA PGQGLEWMGWISAYNGNTYY AQKLRGRVTMTTDTSTSTAY MELRSLRSDDTAVYYCARDL GGYGSGSVPFDPWGQGTLVTVSS	SEQ ID NO: 5
P3X V_L	MGTPAQLLFLLLLWLPDTTG EIVMTQSPATLSVSPGERAT LSCRASQSVSSNLAWYQQKP GQAPRLLIYGASTRATGIPA RFSGSGSGTEFTLTISSSLQS EDFAVYYCQDYRTWPRRVFG GGTKVEIK	SEQ ID NO: 6

[0041]

[0042] <표 II>

[0043] 예시적인 항체 CDR

P1X V _H CDR1	SYAIS	SEQ ID NO: 7
P1X V _H CDR2	IIPIFGTVNYY	SEQ ID NO: 8
P1X V _H CDR3	DPSVNL	SEQ ID NO: 9
P1X V _L CDR1	QSISSWWA	SEQ ID NO: 10
P1X V _L CDR2	DASSL	SEQ ID NO: 11
P1X V _L CDR3	QQYHAHP	SEQ ID NO: 12
P2X V _H CDR1	SYAIS	SEQ ID NO: 13
P2X V _H CDR2	IIPIFGAANP	SEQ ID NO: 14
P2X V _H CDR3	MGRGKV	SEQ ID NO: 15
P2X V _L CDR1	QSVLYSPNNKNYLA	SEQ ID NO: 16
P2X V _L CDR2	WASTR	SEQ ID NO: 17
P2X V _L CDR3	QQYYGSP	SEQ ID NO: 18
P3X V _H CDR1	SYGIN	SEQ ID NO: 19
P3X V _H CDR2	ISAYNGNTYY	SEQ ID NO: 20
P3X V _H CDR3	DLGGYGSGS	SEQ ID NO: 21
P3X V _L CDR1	QSVSSNLA	SEQ ID NO: 22
P3X V _L CDR2	GASTR	SEQ ID NO: 23
P3X V _L CDR3	QDYRTWPR	SEQ ID NO: 24

[0044] 올리고클로날 항체 혼합물의 투여량

[0045] 한 실시양태에서, 올리고클로날 항체 혼합물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 올리고클로날 항체 혼합물은 100 내지 1000 mg, 예를 들어, 225 mg 또는 450 mg, 또는 3 mg/kg 또는 6 mg/kg의 프라이밍 용량; 및 1 내지 20 mg/kg, 예를 들어, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 7.5 mg/kg, 9 mg/kg, 10.5 mg/kg, 12 mg/kg, 15 mg/kg 또는 18 mg/kg 또는 20 mg/kg의 전체 용량으로부터 선택되는 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 올리고클로날 항체 혼합물의 용량은 시간 경과에 따라 다양화된다. 예를 들어, 항체는 초기에 낮은 용량으로 투여되고, 시간 경과에 따라 증가될 수 있다.

[0046] 캄프토테신 토포이소머라제 I 억제제

[0047] 이리노테칸 염산염 (HCl)은 캄프토사르 (CAMPTOSAR)® (이리노테칸 염산염 주사)로서 시장화되어 있다. 이리노테칸은 식물, 예컨대 캄프토테카 아쿠미나타 (*Camptotheca acuminata*)로부터의 알칼로이드 추출물인 캄프토테신의 유도체인 토포이소머라제 I 억제제 부류의 항신생물제이다. 캄프토테신 및 그의 유도체는 캄프토테신으로 지칭되며, 이리노테칸은 캄프토테신이다. 이리노테칸에 대한 화학명은 (S)-4,11-디에틸-3,4,12,14-테트라하이드로-4-히드록시-3,14-디옥소1H 피란[3',4':6,7]-인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일-[1,4'비피페리딘]-1'-카르복실레이트이다. 이리노테칸 HCl은 실험식 C₃₃H₃₈N₄O₆ · HCl · 3H₂O 및 677.19의 분자량을 갖는 담황색 내지 황색 결정질 분말인 일염산염 삼수화물이다. 이는 물 및 유기 용매에 약간 가용성이다. 이리노테칸 HCl은 또한 CPT-11로 공지되어 있다. 다른 캄프토테신 토포이소머라제 I 억제제로는 9-아미노캄프토테신, 7-에틸캄프토테신, 10-히드록시캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, 9-아미노-10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, 9-클로로-10,11-메틸렌디옥시캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸, 루르토테칸, 실라테칸, (7-(4-메틸피페라지노메틸렌)-10,11-에틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신, 7-(4-메틸피페라지노메틸렌)-10,11-메틸렌디옥시-20(S)-캄프토테신 및 7-(2-N-이소프로필아미노)에틸)-(20S)-캄프토테신을 들 수 있다.

[0048] 제약 조성물

[0049] 환자에의 투여에 적합한 제약 조성물은 전형적으로 예를 들어, 액체 담체 중의 비경구 투여에 적합하거나, 정맥내 투여용으로 액체 용액 또는 혼탁액으로의 재구성에 적합한 형태이다.

[0050] 일반적으로, 조성물은 전형적으로 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 정부 규제 기관에 의해 승인된, 또는 동물에서의, 특히 인간에서의 사용을 위해 미국 약전 또는 또 다른 일반적으로 인지된 약전에 열거된을 의미한다. 용어 "담체"는 그것으로 항체가 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 전형적으로 물 및 수용액, 예컨대 염수 및 수성 수크로스 또는 텍스트로스 및 글리세롤 용액일 수 있으며, 이는 또한 부형제, 예컨대 유화제 (예를 들어, 폴리소르베이트), 완충제 (예를 들어 인산염 완충제 또는 아미노산)를 함유할 수 있다. 비경구 투여용 액체 조성물은 주사 또는 연속 주입에 의한 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사 또는 주입에 의한 투여의 경로로는 정맥내, 복강내, 근육내, 경막내 및 피하를 들 수 있다. 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물 및 이리노테칸은 정맥내로 (예를 들어, 별개로 또는 함께, 각각, 예를 들어, MM-151에 대해, 60, 90, 120, 150, 180,

210, 240, 270, 300, 330, 또는 360분의 과정에 걸쳐) 투여된다.

[0052] MM-151은 정맥내 주입용으로 20 mM 히스티딘, 10% 수크로스, 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 6.0 총 25 mg/mL의 총 단백질 농도로 10 mL의 MM-151 (9.5 mL의 추출가능한 부피를 가짐)을 함유하는 멸균 단일-사용 바이알에 공급될 수 있는 투명한 액체로서 제제화될 수 있다. 이렇게 제제화된 MM-151 약물 제품은 2 내지 8°C에서 저장되어야 한다.

[0053] 이리노테칸 HCl은 멸균, 담황색, 투명한, 수성 용액으로서 공급된다. 이는 갈색 유리 바이알 중의 2개의 단일-용량 크기로 이용가능하며: 2 mL-충전 바이알은 40 mg 이리노테칸 염산염을 함유하고, 5 mL-충전 바이알은 100 mg 이리노테칸 염산염을 함유한다. 이리노테칸은 또한 호박색 폴리프로필렌 시토세이프 (CYTOSAFE) 바이알 중의 3개의 단일-용량 크기로 이용가능하며: 2 mL-충전 바이알은 40 mg 이리노테칸 염산염을 함유하고, 5 mL-충전 바이알은 100 mg 이리노테칸 염산염을 함유하고, 15 mL-충전 바이알은 300 mg 이리노테칸 염산염을 함유한다. 용액의 각각의 밀리리터는 20 mg의 이리노테칸 염산염 (삼수화물 염을 기준으로), 45 mg의 소르비톨, NF, 및 0.9 mg의 락트산, USP를 함유한다. 용액의 pH는 수산화나트륨 또는 염산으로 3.5 (범위, 3.0 내지 3.8)로 조정되었다. 이리노테칸은 정맥내 주입 이전에 5% 텍스트로스 주사, USP (D5W), 또는 0.9% 염화나트륨 주사, USP로의 희석을 위해 의도된다. 바람직한 희석제는 5% 텍스트로스 주사, USP이다.

환자 집단

[0055] 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물을 사용한, 또는 이러한 올리고클로날 혼합물 및 이리노테칸의 조합물을 사용한 인간 환자에서의 고형 종양 (예를 들어, 진행된 및/또는 EGFR 의존성인)의 치료를 위한 효과적인 방법이 본원에서 제공된다.

[0056] 한 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법에 따른 암의 치료를 위한 인간 환자는 사전에 암에 대해 항신생물 의약으로 치료되지 않았다. 또 다른 실시양태에서, 대상 방법 및 조성물을 사용한 치료를 위한 인간 환자는 1차 화학요법 후 재발성 또는 지속성 질환의 증거를 갖는다. 한 실시양태에서, 인간 환자는 결장직장암, 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종), 비소세포 폐암, 위암, 유방암, 자궁내막암, 난소암, 자궁경부암, 방광암 (및 관련된 요로상피암), 식도암, 뇌암 (예를 들어, 다형 교모세포종), 간암 (예를 들어, 간세포암), 췌장암, 및 편평 세포 암종을 앓는다. 한 실시양태에서, 환자는 국소적으로 진행되거나 전이성이고, 수술적으로 절제불 가능한 병리학적으로 서면화된 명확하게 진단된 결장직장 선암종을 갖는다.

[0057] 또 다른 실시양태에서, 환자는 국소적으로 진행되거나 전이성 질환에 대한 적어도 1개 및 2개 이하의 치료 처방으로의 치료 후 재발성 또는 지속성 질환의 증거를 나타내었다. 한 실시양태에서, 환자가 이리노테칸을 포함하는 조합 요법을 받을 경우, 환자는 이리노테칸을 함유하는 단지 1개의 사전 치료만을 받아야 한다.

[0058] 한 실시양태에서, 환자는 EGFR-표적화된 치료제로의 사전 요법을 받지 않았어야 한다. 또 다른 실시양태에서, 환자는 1종 이상의 EGFR-표적화된 치료제로의 사전 요법을 받았고, 이러한 요법에 대해 불응성이 되었어야 한다.

조합 요법

[0060] 본원에서 제공된 방법은 항-EGFR 단일요법 및 다른 항암 요법, 예를 들어 화학치료제 (예를 들어, 이리노테칸, 5-FU/류코보린, 옥살리플라틴 (및 상기의 조합, 예컨대 FOLFOX 및 FOLFIRI), MM-398 (단독으로 또는 5-FU/류코보린과 조합으로), 표적화된 소분자, 예를 들어, 트라메티닙, 셀루메티닙, 비니메티닙, 코비메티닙, 아파티닙, 수니티닙, 소라피닙, 과조파닙, 이마티닙, 베무라파닙, 다브라페닙, 에를로티닙, 계피티닙, 및 라파티닙, 또는 모노클로날 항체, 예컨대 세리반투맙, MM-141, MM-131, MM-111, 이필리무맙, 니볼루맙, 펜브롤리주맙, 피딜리주맙, 트라스투주맙, 페르투주맙, 아도-트라스투주맙 엠탄신과의 조합 요법 둘 다에 유용하다. 각각의 이들 항암 요법은 바람직하게는 MM-151 (또는 MM-151바이오)과 조합으로 투여되는 경우 이러한 용량이 유해 반응을 유발 (이 경우, 감소된 용량이 바람직함)하지 않는다면, 제조자의 권고된 용량으로 공동-투여된다.

[0061] 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물은 고형 종양을 갖는 대상체에서의 개선을 수행하기 위해, 이리노테칸과 수반하여 투여된다. 한 실시양태에서, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물은 MM-151 또는 MM-151바이오이다.

[0062] 본원에 사용된 보조적 또는 조합된 투여 (공동-투여)는 동일하거나 상이한 투여 형태로의 화합물의 동시 투여, 또는 화합물의 별개의 투여 (예를 들어, 순차적 투여)를 포함한다. 예를 들어, 올리고클로날 항체 혼합물은 이리노테칸과 동시에 투여될 수 있으며, 여기서, 항체 및 이리노테칸 둘 다는 함께 제제화된다. 대안적으로, 올

리고클로날 항체 혼합물은 이리노테칸과 조합으로 투여될 수 있으며, 여기서, 항체 혼합물 및 이리노테칸 둘 다는 별개의 투여용으로 제제화고, 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 이리노테칸이 먼저 투여된 후 (예를 들어, 직후), 올리고클로날 항체 혼합물이 투여될 수 있거나, 반대도 마찬가지이다. 이러한 공동 또는 순차적 투여는 유익하게는 올리고클로날 항체 혼합물 및 이리노테칸 둘 다가 치료되는 환자에 동시에 존재하도록 한다.

[0063] 한 실시양태에서, 올리고클로날 항체 혼합물은 조합 요법 이전에 단일요법으로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 올리고클로날 항체 혼합물은 조합 요법 후에 단일요법으로서 투여된다.

결과

[0065] 요법에 대한 반응은 하기를 포함할 수 있다:

[0066] 완전 반응 (CR): 모든 표적 병변의 소실. 임의의 병리학적 림프절 (표적이든 비-표적이든)은 단축에서 10 mm 미만으로의 감소를 가져야 한다;

[0067] 부분적 반응 (PR): 기준선 합계 직경을 참조로 하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 30% 감소;

[0068] 진행성 질환 (PD): 연구 중의 최소 합계 (이는 그것이 연구 중의 최소일 경우 기준선 합계를 포함함)를 참조로 하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가 외에, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대적 증가를 입증해야 한다. (주: 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 고려됨); 및

[0069] 안정 질환 (SD): 연구 중인 동안 최소 합계 직경을 참조로 하여, PR로 적격화하기 위한 충분한 수축 또는 PD로 적격화하기 위한 충분한 증가가 없음. 직경의 합계를 5 mm 이상 증가시키지 않는 20% 이하의 변화는 안정 질환으로서 코드화된다. 안정 질환의 상태로 할당되기 위해, 측정은 연구 참가 후 6주의 최소 간격으로 적어도 1회 안정 질환 기준을 충족했어야 한다.

[0070] 예시적인 결과에서, 본원에 개시된 방법에 따라 치료된 환자는 암의 적어도 하나의 정후의 개선을 경험할 수 있다. 한 실시양태에서, 이렇게 치료된 환자는 CR, PR을 나타내고; 또 다른 실시양태에서, 환자는 SD를 나타낸다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 이렇게 치료된 환자는 종양 수축 및/또는 성장 속도의 감소, 즉, 종양 성장의 억제를 경험한다. 또 다른 실시양태에서, 원하지 않은 세포 증식이 감소되거나 억제된다. 더 또 다른 실시양태에서, 하기 중 하나 이상이 일어날 수 있다: 암 세포의 수가 감소될 수 있거나; 종양 크기가 감소될 수 있거나; 주변 기관으로의 암 세포 침윤이 억제, 지연, 감속, 또는 정지될 수 있거나; 종양 전이가 감속 또는 억제될 수 있거나; 종양 성장이 억제될 수 있거나; 종양의 재발이 예방 또는 지연될 수 있거나; 암과 연관된 하나 이상의 증상이 어느 정도 완화될 수 있다.

[0072] 다른 실시양태에서, 이러한 개선은 측정가능한 종양 병변의 양 및/또는 크기의 감소에 의해 측정된다. 측정가능한 병변은 CT 스캔에 의해 10 mm 이상 (5 mm 이하의 CT 스캔 절편 두께), 임상 실험에 의해 10 mm 캘리퍼스 측정 또는 흉부 X-선에 의해 20 mm 초과로서의 적어도 하나의 치수 (최장 직경이 기록되어야 함)에서 정확하게 측정될 수 있는 것들로 정의된다. 비-표적 병변, 예를 들어, 병리학적 림프절의 크기는 또한 개선에 대해 측정될 수 있다. 한 실시양태에서, 병변은 흉부 x-선 또는 CT 또는 MRI 필름 상에서 측정될 수 있다.

[0073] 다른 실시양태에서, 세포학 또는 조직학은 요법에 대한 반응성을 평가하는 데 사용될 수 있다. 치료 동안 나타나거나 악화되는 임의의 삼출의 신생물적 기원의 세포학적 확인은 측정가능한 종양이 반응 또는 안정 질환에 대한 기준을 충족시킨 경우 반응 또는 안정 질환 (삼출은 치료의 부작용일 수 있음) 및 진행성 질환 사이를 구별하는 것으로 간주될 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 임의의 방법에 따른 올리고클로날 항-EGFR 항체 혼합물, 예를 들어, MM-151 또는 MM-151바이오, 및 임의로 이리노테칸의 유효량의 투여는 종양의 크기의 감소, 시간 경과에 따라 나타나는 전이성 병변의 수의 감소, 완전 완화, 부분적 완화, 안정 질환, 전체적인 반응 속도의 증가, 또는 병리학적 완전 반응으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료 효과를 생성한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료의 제공된 방법은 올리고클로날 항-EGFR 항체 혼합물, 예를 들어, MM-151 또는 MM-151바이오, 또는 이리노테칸 단독, 또는 세툭시맙 및 이리노테칸의 조합에 의해 달성되는 것보다 더 양호한 필적하는 임상 유익 비율 (CBR = CR+ PR+ SD \geq 6개월)을 생성한다. 다른 실시양태에서, 임상 유익 비율의 개선은 세툭시맙 또는 이리노테칸 단독, 또는 세툭시맙 및 이리노테칸의 조합에 비해 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상이다.

[0075] 키트 및 단위 투여 형태

[0076] 또한, 항-EGFR 항체의 올리고클로날 혼합물, 예컨대 MM-151 또는 MM-151바이오, 및 제약상 허용되는 담체를 선 행 방법에 사용하기 위해 적합화된 치료학적 유효량으로 함유하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 임의로 또한 예를 들어, 실시자 (예를 들어, 의사, 간호사, 또는 환자)가 그에 함유된 조성물을 본원에 개시된 방법에 따라 암을 갖는 환자에게 투여하게 하도록, 투여량 및 주입 속도를 비롯한 투여 파라미터를 포함하는 지시서를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 키트는 이리노테칸을 더 포함한다. 임의로, 키트는 올리고 클로날 항-EGFR 항체 (예를 들어, MM-151, MM-151바이오 또는 Sym004) 및/또는 이리노테칸의 제제를 투여를 위 한 바람직한 단위 투여 형태로 포함할 수 있다.

[0077] 예비치료

[0078] 올리고클로날 항-EGFR 항체의 주입 이전에 (예를 들어, 각각의 주입 30 내지 60분 전에), 1종 이상의 약물을 투여하여 주입 반응의 발생 및 중증도를 감소시킬 수 있다. 히스타민 H1 길항제 (항히스타민)가 투여될 수 있다. 이 예비-치료를 위한 예시적인 항히스타민으로는 디펜히드라민, 클로르페니라민, 및 브롬페니라민을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 디펜히드라민은 경구로 (p.o.) 또는 정맥내로 (i.v.) 25 내지 50 mg의 용량으로 투여된다. 아세트아미노펜은 예를 들어, 650 mg의 용량으로 p.o. 또는 i.v. 투여될 수 있다. 추가적으로, 항-염증 성 스테로이드가 투여될 수 있다. 이 목적을 위한 예시적인 스테로이드로는 텍사메타손 및 메틸프레드니솔론을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 메틸프레드니솔론은 정맥내로 (i.v.) 25 내지 125 mg (예를 들어, 25, 50, 75, 100, 또는 125 mg)의 용량으로 투여된다. 또다른 실시양태에서, 텍사메타손은 5 내지 25 mg (예를 들어, 5, 10, 15, 20 또는 25 mg)의 용량으로 p.o. 또는 i.v. 투여된다. 예비치료는 특히 주입 반응이 관찰되지 않는 경우, 올리고클로날 항-EGFR 항체의 제1 전체 용량 (즉, 프라이밍 용량 이외의 용량) 후에 임의로 감소되거나 중 단될 수 있다. 예비치료는 특히 1회 이상의 선행 방문에 대해 약물을 받지 않은 환자에서 주입 반응의 발생을 감소시키기 위해, 나중의 투약 방문에서 임의로 재개될 수 있다.

[0079] 실시예

[0080] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가의 제한으로서 간주되지 않아야 한다. 이들 실시예는 MM-151의 1상 임상 시험 동안 얻어진 결과를 포함한다. 이 시험에서, 제1 주입의 시작에 상대적으로 높은 용량의 MM-151을 받은 환자는 상대적으로 보다 낮은 용량의 MM-151을 받은 환자보다, 투약의 시작에 급속하게 나타나는 주입 반응 (예를 들어, 과민증)을 발생시킬 가능성이 훨씬 더 커졌으며, 이는 치료의 중단을 요구한다. 또한, MM-151의 제1 주입 동안 보다 높은 용량을 받고, 과민 반응을 나타내지 않은 환자는 약물 주입의 시작의 약 3 내지 6시간 후에 시토카인-유도된 주입 반응을 발생시키는 경향이 있었다. 마지막으로, MM-151의 제1 주입 이전에 항-염증 치료를 받은 환자는 MM-151 주입 이전에 항-염증 치료를 받지 않은 환자보다 더 적은 주입 반응을 나타내었다.

[0081] 놀랍게도, 환자는 제1 주입에 비해 후속 주입에서 주입 반응을 발생시킬 가능성이 훨씬 적었으며, 이는 환자가 MM-151의 각각의 후속 투여에서 보다 적은 부작용을 경험함을 지시한다.

[0082] 하기 표에 제시된 "FD" (전체 용량)는 예를 들어, 4.5, 6, 7, 7.5, 8, 9, 10, 10.5, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20 mg/kg일 수 있다. 이리노테칸을 포함하는 조합 요법과 관련된 표에서, "180"은 이리노테 칸 HC1의 180 mg/m^2 를 지시하며, 이는 바람직하게는 MM-151 투여 이전에 투여된다. 1) MM-151의 각각의 전체 용량 또는 2) 조합 요법의 각각의 전체 용량 중 어느 하나 또는 둘 다의 양은 치료의 과정 동안 치료하는 의사의 재량으로, 예컨대 부작용에 반응하여 감소될 수 있다.

[0083] 실시예 1: 예비-치료

[0084] 하기 기재된 표준 스케줄로 치료되지 않은 모든 환자에서, i.v. 25 내지 125 mg의 용량으로의 메틸프레드니솔론, p.o. 또는 i.v. 25 또는 50 mg의 용량으로의 디펜히드라민, 및 p.o. 또는 i.v. 650 mg의 용량으로의 아세트아미노펜으로의 예비투약이 MM-151의 초기 주입 이전에 각각의 환자에게 투여되며, 예비투약은 바람직하게는 MM-151의 각각의 후속 주입 전에 계속되지만, 치료하는 의사의 재량으로 변경될 수 있다.

[0085] 실시예 2: MM-151 단일요법 투여에 대한 상승하는 속도의 주입 및 후속 투약으로의 프라이밍 단계

[0086] 하기 임상 시험에서, 치료되는 최초 37명의 환자는 표준 스케줄에 따라, 즉, 일정한 주입 (기간으로 대략 60 내지 90분)에 의해 MM-151을 받았다. 이들 환자는 빈번히 때로 중증인 주입-관련된 반응을 나타내었다. 일부의 경우, 주입-관련된 반응을 나타낸 환자에의 MM-151의 투여는 조기에 종결되었으며, 재시작되지 않았다 (즉, MM-

151의 의도된 용량이 투여되지 않았음). 일부의 경우, 주입-관련된 반응을 나타낸 환자는 그의 반응의 중증도로 인해 시험으로부터 탈퇴되었다. 그 후, 시험 설계는 MM-151이 예비-투약으로 및 느린 제1 주입 후, 후속 주입에 대한 증가된 속도를 통한 투여를 포함하는 변형된 주입 프로토콜로 보다 잘 내성화될 수 있을 것인지 여부의 측정을 가능하게 하도록 변형되었다. 2가지 이러한 변형된 주입 프로토콜은 하기에 변형된 스케줄 1 및 변형된 스케줄 2로서 나타내어진다.

[0087] **변형된 스케줄 1의 투여 상세사항**

[0088] 변형된 스케줄 1에서, MM-151의 투여는 낮은 주입 속도로 1시간 동안 개시된 후, 속도를 하기 단락에서 하기 기재된 바와 같이 상승시켰다. 하기 표 III은 매주 기초로 (QW), 격주로 (Q2W), 또는 3주마다 (Q3W) MM-151의 전체 용량으로 치료를 받는 환자에 대한 예시적인 투약 스케줄을 제공한다. 임의의 예비치료는 각각의 투여 전에 주어진다. 여기서, 이 주입 스케줄은 "변형된 스케줄 1"로 용어화된다.

[0089] 변형된 스케줄 1에서, MM-151의 주입의 속도는 과민 반응 (예를 들어, 알레르기 반응)을 감소시키거나 예방하도록 주의깊게 제어된다. 변형된 스케줄 1은 하기 표 IV에 나타내어지며, 85 kg 환자에 대해 10.5 mg/kg의 용량 수준으로 최초 2회 주입에 대한 속도 상승 스케줄을 제공한다. 제1주기 제1주에 대한 주입 속도는 최초 60분 동안 10 mg/시간 (1X)으로 시작한 후, 30분 동안 각각-20 mg/시간 (2X), 40 mg/시간 (4X), 60 mg/시간 (6X), 100 mg/시간 (10X), 150 mg/시간 (15X), 및 마지막으로 200 mg/시간 (20X)의 6개의 후속 속도의 상승이 이어진다. 최종 200 mg/시간 속도는 전체 용량이 전달될 때까지 계속된다 (이들 상승 단계의 모두는 총 대략 7시간의 과정에 걸쳐 일어남). 제1주기 제2주 및 후속 투여에 대한 주입 속도는 최초 60분 동안 50 mg/시간 (5X)으로 시작한 후, 30분 동안 각각-100 mg/시간 (10X), 150 mg/시간 (15X), 200 mg/시간 (20X), 250 mg/시간 (25X), 300 mg/시간 (30X), 350 mg/시간 (35X), 및 마지막으로 400 mg/시간 (40X)의 7개의 후속 속도의 상승이 이어진다. 최종 200 mg/시간 속도는 전체 용량이 전달될 때까지 계속된다 (이들 상승 단계의 모두는 총 대략 4.5시간의 과정에 걸쳐 일어남). 환자가 주입 동안 주입 반응을 경험한 경우, 다음 전체 용량은 임의로 (치료하는 의사의 재량으로) 보다 느린 제1주기 제1주 스케줄로 투여되었다. 환자가 주입 동안 주입 반응을 경험하지 않은 경우, 다음 전체 용량은 (치료하는 의사의 재량으로) 보다 빠른 제1주기 제2주 스케줄로 투여되었다.

[0090] 이 주입 스케줄 ("변형된 스케줄 1")의 특정 실시양태를 도 1a 내지 1b에 선 플롯으로서 나타낸다. 도 1a는 제1주기 제1주에 대한 속도 상승 스케줄 및 후속 전체 용량 투여(들)를 나타내고, 도 1b는 이들 투여 동안 투여되는 약물의 누적량을 나타낸다.

[0091] **<표 III>**

[0092] **MM-151 단일요법 ("변형된 스케줄 1")의 투여량 및 투여**

스케줄	제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
QW	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD
Q2W	FD	-	FD	-	FD	-	FD	-
Q3W	FD	-	-	n/a	FD	-	-	n/a

[0093]

[0094] **<표 IV>**

[0095] 85 kg 환자에 대해 10.5 mg/kg으로의 대안적인 주입 스케줄 ("변형된 스케줄 1")로의 MM-151 투여의 예

주입	속도 (mg/시간)	기간 (시간)	주입된 약물 (mg)	주입된 누적 약물 (mg)	누적 시간(시간)
제1 주입 (제1주기 제1주)	10	1.0	10	10	1.0
	20	0.5	10	20	1.5
	40	0.5	20	40	2.0
	60	0.5	30	70	2.5
	100	0.5	50	120	2.0
	150	0.5	75	195	3.5
후속 주입 (제1주기 제2주, 이하 참조)	200	3.5	697.5	892.5	7.0
	50	1.0	50	50	1.0
	100	0.5	50	100	1.5
	150	0.5	75	175	2.0
	200	0.5	100	275	2.5
	250	0.5	125	400	3.0
	300	0.5	150	550	3.5
	350	0.5	175	725	4.0
	400	0.4	167.5	892.5	4.42

[0096]

[0097] 변형된 스케줄 2의 투여 상세사항

[0098] 변형된 스케줄 1이 채용된 시험 동안 3가지 문제가 발생하였다. 첫째로, 저속 주입 스케줄은 연장된 투여 시간 (거의 모든 환자에 대해 2일로 연장된 MM-151의 제1 전체 용량의 투여)을 요구하였다. 둘째로, 변형된 스케줄 1에 따른 투여 동안 속도 상승 단계의 많은 수는 특히 주입 반응이 일어난 경우, 간호 스태프에 대한 유의한 부담을 생성하였는데, 이는 이들이 속도 하강을 요구하여, 보다 복잡한 투여 패턴을 초래하였기 때문이다. 셋째로, 변형된 스케줄 1은 주입 반응의 중증도를 감소시키는 반면, 이들이 일어나는 빈도를 적당하게 감소시키지 않았다 - 이는 시토카인 매개된 염증 사건에 기인한 것으로 믿어진다. 변형된 스케줄 2는 이들 문제를 다루기 위해 발명되었다.

[0099] 변형된 스케줄 2에서, MM-151 투여의 안전성 및 용이성을 향상시키도록 설계된 프라이밍 단계가 제1주기에 선행 한다. 프라이밍 단계는 제1주기 이전에 주어진 225 mg (프라이밍 제1주) 및 450 mg (프라이밍 제2주)의 2개의 매주 고정된 용량으로 이루어진다. 안전성 데이터는 고정된 225 mg 및 450 mg 용량을 뒷받침하는데, 이는 이들이 임상 시험이 변형된 스케줄 2를 포함하도록 변형되었을 때 이 연구에 등록된 평균 환자에 대해 대략 2.7 mg/kg (2.1 내지 3.7, 土표준편차) 및 대략 5.4 mg/kg (4.2 내지 7.4, 土표준편차)과 동등하기 때문이다 (84±23kg (평균 土표준편차), 범위 48 내지 169 kg, N=55). 하기 표 V는 매주 기초로 (QW), 격주로 (Q2W), 또는 3 주마다 (Q3W) 치료를 받는 환자에 대한 예시적인 투약 스케줄을 제공한다. 임의의 예비치료는 각각의 투여 전에 주어진다.

[0100] 변형된 스케줄 2에서, MM-151의 주입의 속도는 과민 반응 (예를 들어, 알레르기 반응) 및 시토킨-매개된 주입 반응 둘 다를 감소시키거나 예방하도록 주의깊게 제어된다. 하기 표 VI은 최초 4회 주입에 대한 속도 상승 스케줄을 제공하며, 프라이밍 단계 및 최초 2개의 전체 용량을 포함한다. 프라이밍 제1주 (W1)에 대한 주입 속도는 최초 30분 동안 25 mg/시간 (1X)으로 시작한 후, 두번째 30분 동안 50 mg/시간 (2X)의 속도, 및 마지막으로 전체 용량이 3시간 약간 미만에서 전달될 때까지 100 mg/시간 (4X)이 이어진다. 프라이밍 제2주 (W2)에 대한 주입 속도는 최초 30분 동안 1X에서 시작한 후, 두번째 30분 동안 2X의 속도, 그 후 다음 30분 동안 4X의 속도, 및 마지막으로 전체 용량이 대략 3 1/2시간에서 전달될 때까지 8X의 속도가 이어진다. 유사하게, 제1 전체 용량은 최초 30분 동안 50 mg/시간 (2X)의 주입 속도로의 제1주기 시작의 시작에서 투여된 후, 치료하는 의료 전문가의 재량으로 진행되며, 예를 들어, 그 후 다음 30분 동안 4X의 속도, 그 후 다음 30분 동안 8X의 속도, 및 마지막으로 전체 용량이 환자에게 투여될 때까지 16X의 속도가 이어진다. 환자가 하나 또는 둘 다의 프라이밍 단계 주입에 대한 주입 반응을 경험하는 경우, 제1 전체 용량은 최초 30분 동안 50 mg/시간 (2X)의 주입 속도로 시작하는 보다 느린 스케줄로 투여된 후, 치료하는 의료 전문가의 재량으로 진행되며, 예를 들어, 그 후 다음 30분 동안 4X의 속도, 그 후 전체 용량이 환자에게 투여될 때까지 8X의 속도가 이어질 수 있다.

[0101] 이 주입 스케줄 ("변형된 스케줄 2")의 특정 실시양태를 도 2a 내지 2d에 선 풀롯으로서 나타낸다. 도 2a는 프라이밍 제1주 및 프라이밍 제2주에 대한 속도 상승 스케줄을 나타낸다. 도 2b는 프라이밍 제1주 및 프라이밍 제2주 동안 투여되는 약물의 누적량을 나타낸다. 도 2c는 제1주기 제1주에 대한 속도 상승 스케줄 및 후속 전체 용량 투여(들)를 나타내고, 도 2d는 이들 투여 동안 투여되는 약물의 누적량을 나타낸다.

[0102]

<표 V>

[0103]

MM-151 단일요법 ("변형된 스케줄 2")의 투여량 및 투여

스케줄	프라이밍 단계 ¹		제 1주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
QW	225 mg	450 mg	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD
Q2W	225 mg	450 mg	FD	-	FD	-	FD	-	FD	-
Q3W	225 mg	450 mg	FD	-	-	n/a	FD	-	-	n/a

[0104]

¹DLT 평가 기간은 프라이밍 단계 및 제1주기 둘 다로 이루어질 것이다.

[0105]

<표 VI>

[0106]

85 kg 환자에 대해 10.5 mg/kg으로의 최적화된 주입 스케줄 ("변형된 스케줄 2")로의 MM-151 투여

주입	속도 (mg/시간)	시간 (시간)	주입된 약물 (mg)	주입된 누적 약물 (mg)	누적 시간(시간)
제1 주입 (프라이밍 제1주)	25	0.5	12.5	12.5	0.5
	50	0.5	25.0	37.5	1.0
	100	1.875	187.5	225.0	2.88
제2 주입 (프라이밍 제2주)	25	0.5	12.5	12.5	0.5
	50	0.5	25.0	37.5	1.0
	100	0.5	50.0	87.5	1.5
	200	1.81	362.5	450	3.31
제3 주입 (제1 전체 용량 ¹)	50	0.5	25	25	0.5
	100	0.5	50	75	1.0
	200	0.5	100	175	1.5
	400	1.794	717.5	892.5	3.29
제4 주입 (제2 전체 용량 ¹)	100	0.5	50	50	0.5
	400	0.5	200	250	1.0
	600	1.07	642.5	892.5	2.07

[0107]

¹이 실시양태에 대해, 전체 용량은 10.5 mg/kg (85 kg 환자에 대해 892.5 mg)이다.

[0108]

일정한 주입, "변형된 스케줄 1" 및 "변형된 스케줄 2"에 의한 MM-151의 투여의 결과

[0109]

3개의 주입 스케줄-60 내지 90분에 걸친 일정한 주입 ("표준 스케줄"), 변형된 스케줄 1, 또는 변형된 스케줄 2에 의해 MM-151이 투여된 환자에 대한 결과를 도 3에 파이 도표로서 나타낸다. 도면에 나타낸 바와 같이, 변형된 스케줄 1을 통해 MM-151을 받는 환자 (중간 열)는, 이들 환자가 표준 스케줄에 따른 환자보다 더 높은 용량의 약물 (일부 환자에 대해 9 mg/kg까지)을 받았음에도 불구하고, 보다 적은 등급 3 주입 반응, 그러나 제1 방문에서 유사한 빈도의 등급 2 주입 반응을 가졌으며, 제4 방문의 시간까지 주입 반응을 전혀 갖지 않았다. 또한, 도면에 나타낸 바와 같이, 변형된 스케줄 2를 통해 MM-151을 받는 환자 (하부 열)는, 이들 환자가 다른 군의 환자보다 제3 및 제4 투여에서 보다 높은 용량의 약물 (일부 환자에 대해 15 mg/kg까지)을 받았음에도 불구하고, 등급 3 주입 반응을 갖지 않고, 제1 방문에서 다른 군의 환자보다 더 적은 등급 2 주입 반응을 가졌으며, 제4 방문의 시간까지 주입 반응을 전혀 갖지 않았다. 도 3에서, 방문을 놓쳤지만 요법을 계속한 환자는 놓친 방문에 상응하여 파이 도표에 대해 놓침으로서 기록되었다.

[0110]

추가의 결과를 도 4에 파이 도표로서 나타내며, 이리노테칸과 조합으로 MM-151이 투여된 환자를 포함하여, 도 3에 제시된 데이터의 생성 후 임상 시험에서 변형된 스케줄 2에 따라 MM-151이 투여된 41명의 추가의 환자를 포함한다. 도면에 나타낸 바와 같이, 최적화된 주입 스케줄을 통해 MM-151을 받는 환자 (하부 선)는, 이들 환자가 다른 군의 환자보다 제3 및 제4 투여에서 더 높은 용량의 약물 (일부 환자에 대해 20 mg/kg까지)을 받았음에도 불구하고, 등급 3 주입 반응을 갖지 않았으며, 다른 군의 환자보다 더 적은 등급 2 주입 반응을 가졌다. 도 4에서, 방문을 놓쳤지만 요법을 계속한 환자는 다음 넘버링된 방문에 대해 존재함으로서 기록되었으므로, 나타낸 데이터는 방문 사이의 공백과 무관하게 최초 4회 투여에 대한 것이다.

[0111]

실시예 3: MM-151 + 이리노테칸 조합 요법 (매주 또는 격주 투약 간격으로의 "변형된 스케줄 2"에 따라 투여된 MM-151로의) 투여량 및 투여

[0112]

<표 VIIa>

[0115] MM-151 + 이리노테칸의 투여량

	프라이밍 단계 ¹		제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
MM-151	225 mg	450 mg	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD
이리노테칸	180	-	180	-	180	-	180	-	180	-

[0116]

[0117] ¹DLT 평가 기간은 프라이밍 단계 및 제1주기 둘 다로 이루어질 것이다.

[0118] <표 VIIb>

[0119] MM-151 + 이리노테칸 조합 용량 상승 - Q2W 투약, 2주 프라이밍 단계, 고정된 투약

	프라이밍 단계 ¹		제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
MM-151	225 mg	450 mg	FD	-	FD	-	FD	-	FD	-
이리노테칸	180	-	180	-	180	-	180	-	180	-

[0120]

[0121] ¹DLT 평가 기간 = 프라이밍 단계 + 제1주기[0122] 실시예 4: MM-151에 대한 대안적인 투약 스케줄

[0123] 하기 표는 대안적인 MM-151 단일요법 및 MM-151 + 이리노테칸 주입 계획을 강조한다. 표 VIII에 나타내어진 스케줄은 MM-151의 초기 주입을 위해 여러 날을 요구하기 때문에 덜 바람직하다.

[0124] <표 VIII>

[0125] MM-151 단일요법 용량 상승 - 2일 제1 주입

스케줄	제 n 주기			
	W1	W2	W3	W4
QW	D0 - 25-50% ¹ D1 - 50-75%	FD	FD	FD
Q2W	D0 - 25-50% D1 - 50-75%	-	FD	-

[0126]

[0127] ¹ D0 = 제0일 - 현재 MM-151 mg/kg 용량 수준의 25 내지 50%를 투여함

[0128] D1 = 제1일 - 현재 용량 수준의 50 내지 75%로 나머지 MM-151을 투여함; 후속 2일에 걸친 MM-151 투여는 제1주기에서 제1 MM-151 용량에 대해서만 일어난다.

[0129] 실시예 5: MM-151에 대한 대안적인 투약 스케줄 "변형된 스케줄 3"

[0130] 변형된 스케줄 3은 변형된 스케줄 2에 나타내어진 속도 상승 계획을 mg/환자 (환자 당 고정된 용량)보다는 mg/kg (체중 기재 투약)의 관점에서 설정된 투약으로 사용한다. 변형된 스케줄 2의 225 mg 고정된 용량은 변형된 스케줄 3에서 3 mg/kg 용량으로 대체되고, 변형된 스케줄 2의 450 mg 고정된 용량은 변형된 스케줄 3에서 6 mg/kg 용량으로 대체된다. 2-주 프라이밍 단계 후, MM-151의 전체 용량 (FD)을 지시된 바와 같이 QW, Q2W, 또는 Q3W 투여한다.

[0131] <표 IX>

[0132] MM-151 단일요법 용량 상승 - 2주 프라이밍 단계, mg/kg 투약

스케줄	프라이밍 단계 ¹		제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
QW	3	6	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD
Q2W	3	6	FD	-	FD	-	FD	-	FD	-
Q3W	3	6	FD	-	-	-	FD	-	-	-

[0133] ¹프라이밍 단계는 단지 제1주기에 선행하고; 후속 주기는 프라이밍 단계를 갖지 않는다;

[0134] DLT 평가 기간 = 프라이밍 단계 + 제1주기

<표 X>

[0135] MM-151 + 이리노테칸 조합 용량 상승 - 2주 프라이밍 단계, mg/kg 투약

	프라이밍 단계 ¹		제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
MM-151	3	6	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD	FD
이리노테칸	180	-	180	-	180	-	180	-	180	-

[0136] ¹DLT 평가 기간 = 프라이밍 단계 + 제1주기

<표 XI>

[0137] MM-151 + 이리노테칸 조합 용량 상승 - Q2W 투약, 2주 프라이밍 단계, mg/kg 투약

	프라이밍 단계 ¹		제 1 주기				후속 주기			
	W1	W2	W1	W2	W3	W4	W1	W2	W3	W4
MM-151	3	6	FD	-	FD	-	FD	-	FD	-
이리노테칸	180	-	180	-	180	-	180	-	180	-

[0138] ¹DLT 평가 기간 = 프라이밍 단계 + 제1주기

[0139] 실시예 6: 주입-관련된 반응이 일어나는 경우 MM-151의 투여의 조정

[0140] 하기 계획은 MM-151의 투여 동안 일어날 수 있는 주입 반응의 관리를 강조한다. 이 계획은 미국 국립 암 연구소 부작용에 대한 통상 용어 기준 (버전 4.0; 상기 배경기술에 기재된 바와 같음)에 의해 정의된 바와 같은 주입-관련된 반응의 등급화를 포함한다.

[0141] 환자가 등급 1 주입-관련된 반응 (최저 중증도)을 경험하는 경우, 주입은 주입 스케줄에 따라 진행될 수 있으며, 증상은 치료하는 의사 (또는 간호사 또는 다른 의료 스태프)에 의해 모니터링되어야 한다. 치료하는 의사의 재량으로, 추가의 의약, 바람직하게는 히스타민 H1 차단제 및 항-염증성 스테로이드 중 하나 또는 둘 다가 투여될 수 있다.

[0142] 환자가 등급 2 주입-관련된 반응 (중등도 중증도)을 경험하는 경우, MM-151의 주입은 중단되어야 하며, 추가의 의약, 바람직하게는 히스타민 H1 차단제 및 항-염증성 스테로이드 중 하나 또는 둘 다가 투여되어야 한다. 주입-관련된 반응 증상이 중단 동안 해결되는 경우, 주입은 중단 시의 속도 이하의 속도로 재개될 수 있다. 한 실시양태에서, 주입은 중단 시의 속도의 대략 (또는 정확하게) 50%인 속도로 재개될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주입 속도는 초기에 저하되고, 이어서 임의로 이것이 중단 시의 속도에 도달하거나 초과할 때까지 상승된다. 바람직하게는 투약 방문에 대한 주입 속도 스케줄에 나타내어진 나머지 단계는 속도 상승을 실행하기 위해 수행될 것이다.

[0143] 환자가 등급 3 또는 등급 4 주입-관련된 반응 (중증)을 경험하는 경우, MM-151의 주입은 종결되어야 하며, 추가의 의약, 바람직하게는 히스타민 H1 차단제 및 항-염증성 스테로이드 중 하나 또는 둘 다가 투여되어야 한다. 추가의 의약, 예컨대 기관지확장제 및 에피네프린 중 하나 또는 둘 다가 투여되어야 한다. 환자는 증상의 악화에 대해 치료하는 의사에 의해 모니터링되고, 그에 따라 치료되어야 한다. 환자가 등급 3 주입-관련된 반응을 경험하는 경우, MM-151의 투여는 다음 예정된 투약 방문에서 치료하는 의사의 재량으로 재개될 수 있다. 환자

가 등급 4 주입-관련된 반응을 경험하는 경우, MM-151은 임의의 후속 방문에서 환자에게 투여되지 않아야 한다.

[0149] 이 계획의 예시적인 실시양태는 하기에 나타내어지며, 환자가 주입-관련된 반응을 나타내는 경우 치료하는 의사가 착수할 수 있는 활동을 강조한다. 이들 지침은 치료하는 의사의 재량으로 및/또는 MM-151의 투여가 수행되고 있는 의료 기관에서 가동중인 지침에 의해 변경될 수 있다.

[0150] 환자가 등급 1 주입-관련된 반응을 나타내는 경우:

[0151] · 등급 2 이상으로 증상이 진행되지 않는다면 주입 속도를 유지하고; 증상이 악화되는 경우, 하기 지침을 참조한다.

[0152] · 환자를 디펜히드라민 25 내지 50 mg p.o. 또는 i.v. 및/또는 메틸프레드니솔론 125 mg (또는 등가물) i.v.로 추가의 의약으로 치료하는 것을 고려한다.

[0153] · 환자를 증상의 악화에 대해 15분마다 모니터링한다.

[0154] 환자가 등급 2 주입-관련된 반응을 나타내는 경우:

[0155] · 주입을 중단하고, 치료하는 의사의 재량으로, 환자로부터 주입 투빙을 분리한다.

[0156] · 디펜히드라민 25 내지 50 mg p.o. 또는 i.v. 및/또는 메틸프레드니솔론 125 mg (또는 등가물) i.v.로 추가의 의약을 투여한다.

[0157] · 환자를 상태의 악화에 대해 15분마다 모니터링한다 (바람직하게는 증상이 해결될 때까지).

[0158] · 증상으로부터 회복한 후, 주입 속도를 이전의 속도의 50%에서 재개하고, 추가의 증상이 나타나지 않는 경우, 주입이 완료될 때까지 속도를 단계적으로 증가시킨다.

[0159] · 등급 2 증상이 재발하는 경우, 환자로부터 주입 투빙을 분리하고, 주입을 재시작하지 않는다.

[0160] · 모든 증상이 7일 후에 해결된 경우, 환자는 다음 예정된 투약 방문에서 MM-151이 투여될 수 있다.

[0161] · 증상이 임의의 시간에 등급 3 이상으로 악화되는 경우, 하기 지침을 따른다.

[0162] 환자가 등급 3 주입-관련된 반응을 나타내는 경우:

[0163] · 주입을 중단하고, 환자로부터 주입 투빙을 분리한다.

[0164] · 디펜히드라민 25 내지 50 mg을 i.v. 투여한다.

[0165] · 1) 생리 식염수 2) 에피네프린 (1:1000 희석의 0.2 내지 0.5 mL (0.2 내지 0.5 mg)를 피하 (s.q.) 또는 근육내 (i.m.) 및 3) 기관지확장제 (식염수 3 mL 중 분무된 알부테롤 2.5 내지 5 mg)를 의학적으로 지시된 바와 같이 투여한다.

[0166] · 메틸프레드니솔론 125 mg (또는 등가물) i.v.로 추가의 의약을 고려한다.

[0167] · 환자를 상태의 악화에 대해 15분마다 모니터링한다 (바람직하게는 증상이 해결될 때까지).

[0168] · 증상이 개선되고, 환자가 퇴원하는 경우, 환자에게 클리닉으로부터 퇴원한 후에 주입 반응 증상이 재발하는 경우 응급 치료를 추구하고, 치료하는 임상의에게 통지하도록 충고한다.

[0169] · 중증도 및 반응의 지속성에 따라, 치료하는 의사는 다음 예정된 투약 방문에서 MM-151의 투여를 고려할 수 있다.

[0170] 환자가 등급 4 주입-관련된 반응을 나타내는 경우:

[0171] · 주입을 중단하고, 환자로부터 주입 투빙을 분리한다.

[0172] · 디펜히드라민 50 mg을 i.v. 투여한다.

[0173] · 1) 생리 식염수 2) 에피네프린 (1:1000 희석의 0.2 내지 0.5 mL (0.2 내지 0.5 mg)를 s.q. 또는 i.m. 및 3) 기관지확장제 (식염수 3 mL 중 분무된 알부테롤 2.5 내지 5 mg)를 의학적으로 지시된 바와 같이 투여한다.

[0174] · 재발성 또는 계속되는 반응을 예방하기 위해 메틸프레드니솔론 (또는 등가물) i.v. (0.5 mg/kg 이하, Q 6시간)로 추가의 의약을 고려한다.

[0175] · 환자를 상태의 악화에 대해 15분마다 모니터링한다 (바람직하게는 증상이 해결될 때까지).

[0176] · 관찰을 위해 병원 입원을 고려한다.

[0177] · 환자에게 MM-151을 재-투여하지 않는다.

[0178] **등가물**

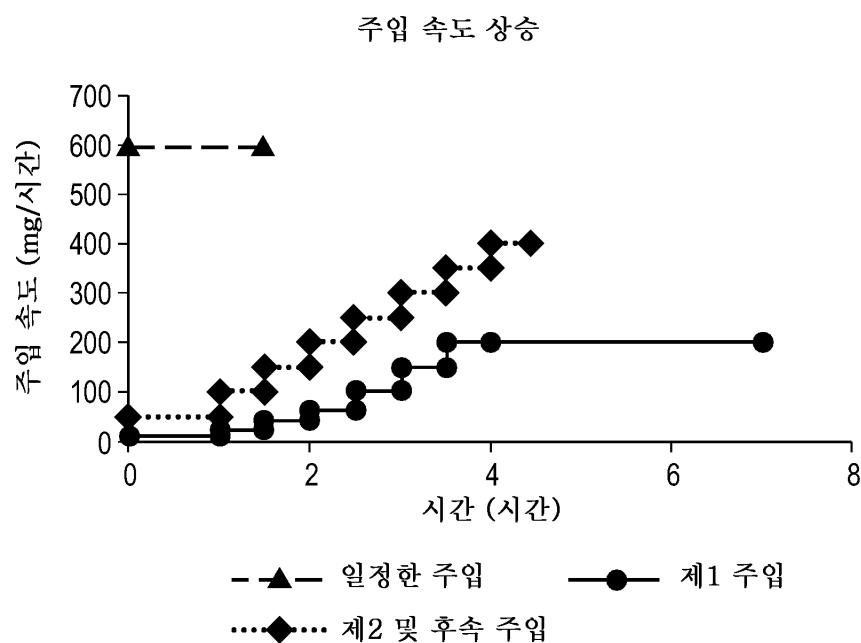
[0179] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통상적인 실험 이하를 사용하여 본원에 기재된 구체적인 실시양태의 많은 등가물을 인식하거나, 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다. 임의의 복수의 종속항 및 실시예에 개시된 실시양태의 임의의 조합은 본 개시내용의 범위 내인 것으로 고려된다.

[0180] **참조로 포함됨**

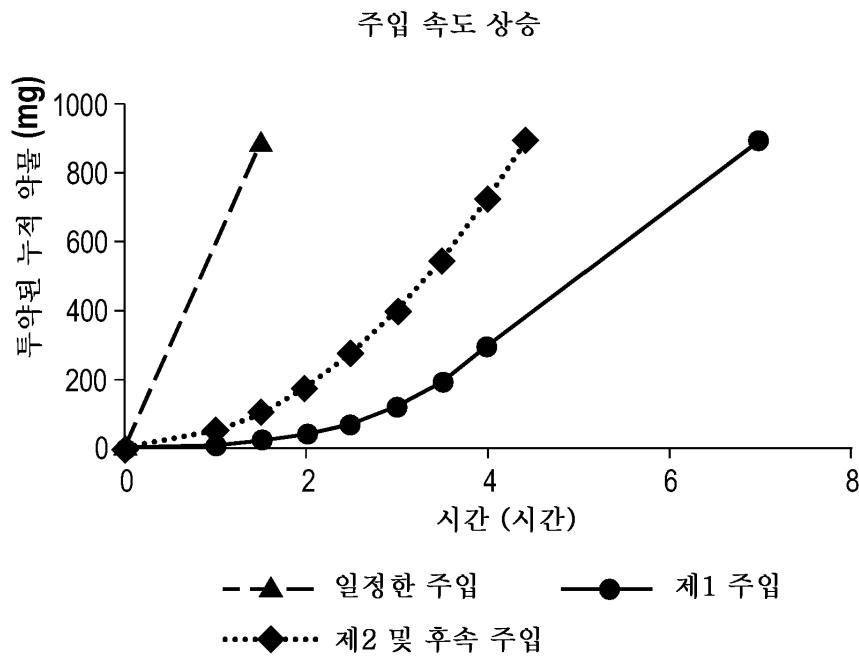
[0181] 본원에 언급된 각각의 및 모든 미국 및 외국 특허 및 계류증인 특허 출원 및 공보의 개시내용은 구체적으로 그 전문이 본원에 참조로 포함되며, 서열 목록 및 도면의 내용도 그러하다.

도면

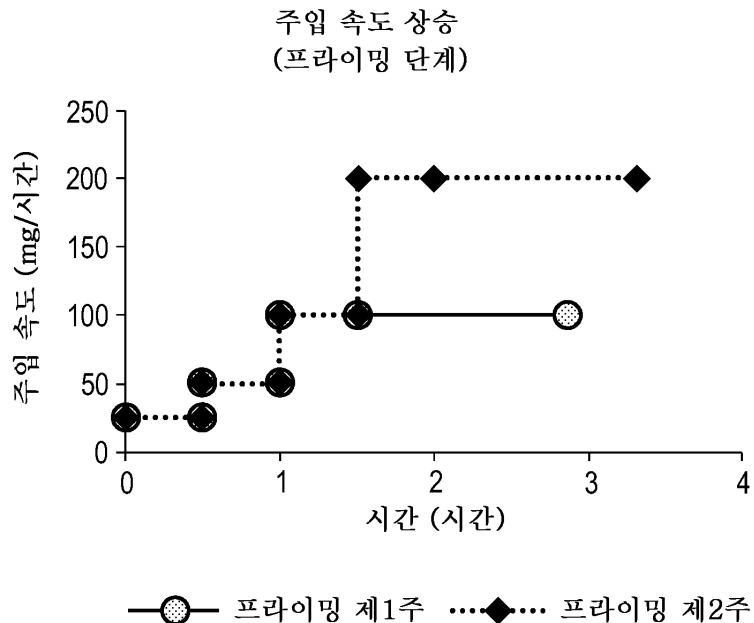
도면 1a



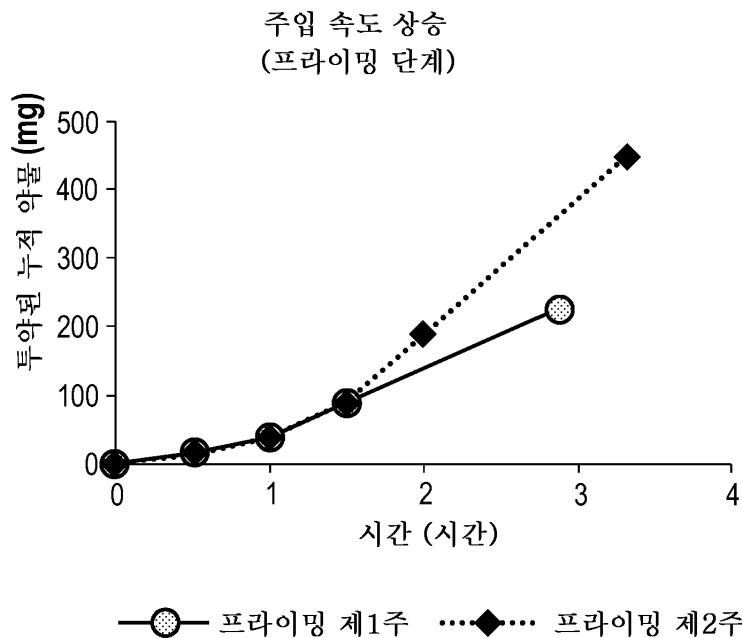
도면1b



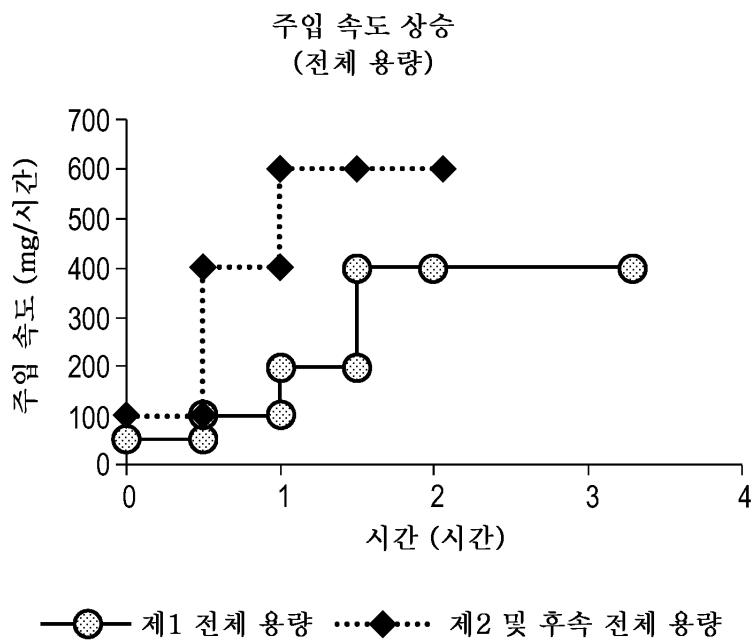
도면2a



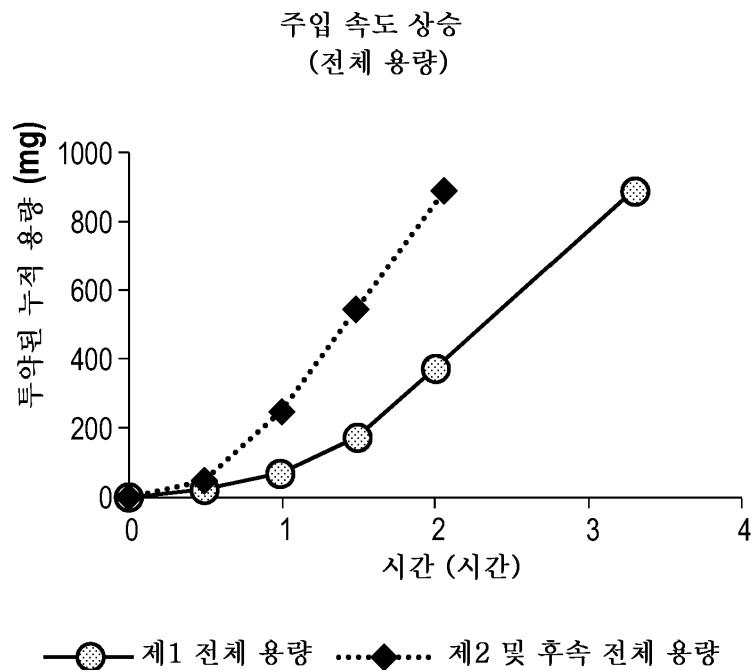
도면2b



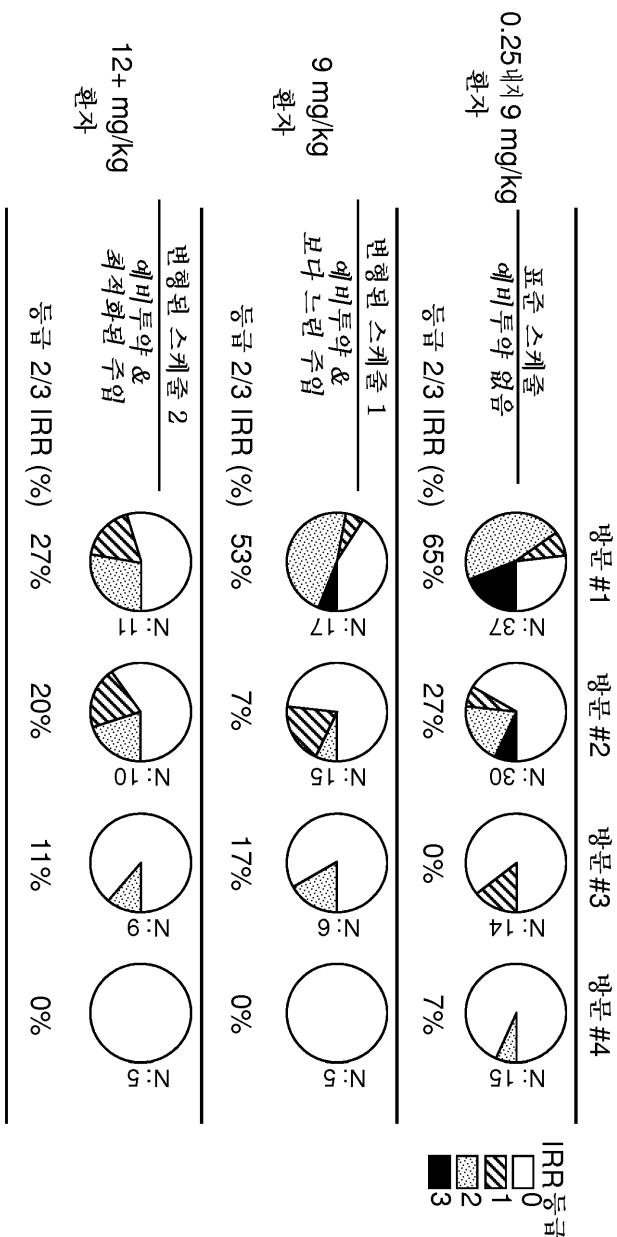
도면2c



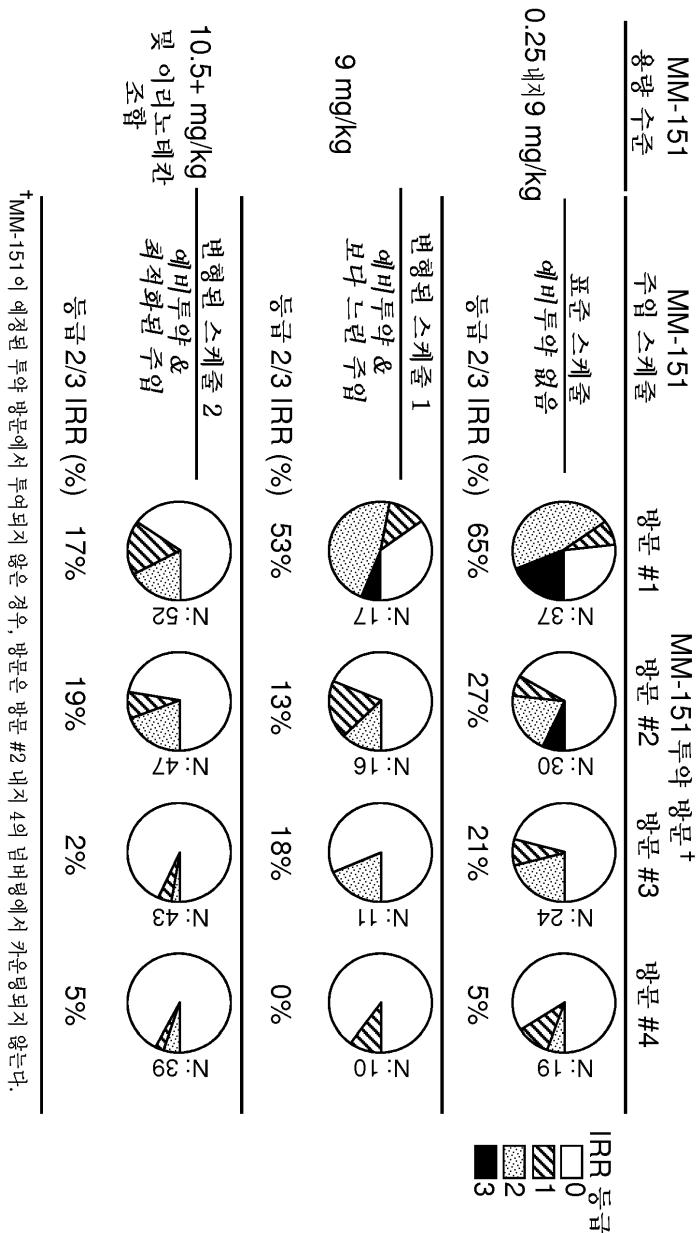
도면2d



도면3



도면4



[†] MM-151이 예상된 투약 방문에서 투여되지 않은 경우, 방문은 방문 #2 대비 4의 넘버링에서 차운팅되거나 않는다.

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> MERRIMACK PHARMACEUTICALS, INC.

<120> DOSAGE AND ADMINISTRATION OF ANTI-EGFR THERAPEUTICS

<130> MMJ-046PC

<140><141><150> 62/005,401

<151> 2014-05-30

<150> 61/996,819

<151> 2014-05-14

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Val Asn Tyr Ala

65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Ser Val Asn Leu Tyr Trp Tyr Phe Asp

115 120 125

Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 2

<211> 127

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1	5	10	15
Asp Thr Thr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser			
20	25	30	
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser			
35	40	45	
Ile Ser Ser Trp Trp Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro			
50	55	60	
Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser			
65	70	75	80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
85	90	95	
Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His			
100	105	110	
Ala His Pro Thr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
115	120	125	
<210> 3			
<211> 138			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			

<400> 3			
Met Gly Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly			
1	5	10	15
Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys			
20	25	30	
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe			
35	40	45	
Gly Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu			
50	55	60	

Glu Trp Met Gly Ser Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Pro Ala			
65	70	75	80
Gln Lys Ser Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser			
85	90	95	

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Lys Met Gly Arg Gly Lys Val Ala Phe Asp Ile Trp
 115 120 125

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 4

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Val Leu Tyr Ser Pro Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg

65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro Ile Thr Phe Gly Gly Thr

115 120 125

Lys Val Glu Ile Lys

130

<210> 5

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Gly Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Gln Lys Leu Arg Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser Val Pro

115 120 125

Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 6

<211> 128

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Gly Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser

35 40 45

Val Ser Ser Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

50	55	60
Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala		
65	70	75
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
85	90	95
Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asp Tyr Arg		
100	105	110
Thr Trp Pro Arg Arg Val Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
115	120	125
<210> 7		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 7		
Ser Tyr Ala Ile Ser		
1	5	
<210> 8		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 8		
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Val Asn Tyr		
1	5	10
<210> 9		
<211> 6		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 9		
Asp Pro Ser Val Asn Leu		
1	5	
<210> 10		
<211> 8		
<212> PRT		

<213> Homo sapiens

<400> 10

Gln Ser Ile Ser Ser Trp Trp Ala

1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Asp Ala Ser Ser Leu

1 5

<210> 12

<211

> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Gln Gln Tyr His Ala His Pro

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Ser Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 14

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala Asn Pro

1 5 10

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Gly Arg Gly Lys Val

1 5

<210> 16

<211> 14

<

212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Gln Ser Val Leu Tyr Ser Pro Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Trp Ala Ser Thr Arg

1 5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Gln Gln Tyr Tyr Gly Ser Pro

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Asp Leu Gly Gly Tyr Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Gly Ala Ser Thr Arg

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Gln Asp Tyr Arg Thr Trp Pro Arg

1

5