



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월14일  
(11) 등록번호 10-2313262  
(24) 등록일자 2021년10월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/32 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/32 (2013.01)  
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7020412
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월14일  
심사청구일자 2019년07월12일
- (85) 번역문제출일자 2019년07월12일
- (65) 공개번호 10-2019-0094228
- (43) 공개일자 2019년08월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/066286
- (87) 국제공개번호 WO 2018/125589  
국제공개일자 2018년07월05일
- (30) 우선권주장  
62/439,815 2016년12월28일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20060034842 A1\*  
US20080102069 A1  
WO2014172371 A2  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
제넨테크, 인크.  
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
- (72) 발명자  
비티, 메리  
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내  
브래머, 멜리사  
미국 86336 애리조나주 세도나 칼 린다 333
- (74) 대리인  
장덕순, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 36 항

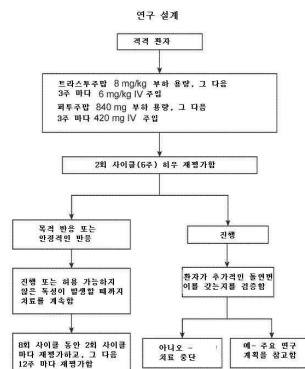
심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **진행성 HER2 발현 암의 치료**

(57) 요약

퍼투주맵과 트라스투주맵의 투여에 의해서 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 진행성 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이 개시된다. 일 양상에서, 암은 진행성 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 방광, 요로상피, 침샘, 폐, 췌장, 난소, 전립선 또는 피부암이다. 또 다른 양상에서, 암은 1종 이상의 다른 치료 요법에 대해서 난치성인 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 방광, 요로상피, 침샘, 폐, 췌장, 난소, 전립선 또는 피부암이다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 2039/507 (2013.01)

A61K 2039/55 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

(30) 우선권주장

62/457,672 2017년02월10일 미국(US)

62/519,599 2017년06월14일 미국(US)

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 결장직장암(advanced colorectal cancer)을 갖는 인간 KRAS 야생형 환자에서 진행성 결장직장암을 치료하기 위한, 트라스투주맙(trastuzumab)과 조합하여 투여하기 위한 퍼투주맙(pertuzumab)의 제약 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 암이 HER2-양성인 제약 조성물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, HER2 발현 수준이 IHC 2+ 또는 3+인 제약 조성물.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 암이 HER2-증폭된 것인 제약 조성물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, HER2 증폭이 형광 동소 혼성화(fluorescence in situ hybridization: FISH)에 의해서 결정되는 것인 제약 조성물.

**청구항 6**

제4항에 있어서, HER2 증폭이 차세대 서열결정법(next generation sequencing: NGS)에 의해서 결정되는 것인 제약 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 암이 HER2-돌연변이된 것인 제약 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 돌연변이가 HER2-활성화 돌연변이인 제약 조성물.

**청구항 9**

제7항에 있어서, HER2 돌연변이가 HER2의 엑손 20 내의 삽입, HER2의 아미노산 잔기 755 내지 759 주변의 결실, G309A, G309E, S310F, D769H, D769Y, V777L, P780-Y781insGSP, V842I, R896C 및 2종 이상의 고유한 시퀀스에서 발견되는 다른 추정 활성화 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 암이 국소 진행성(locally advanced)인 제약 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 암이 전이성인 제약 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 암이 또 다른 치료 요법에 대해서 난치성인 제약 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 암이 화학요법-내성인 제약 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 암이 백금-내성인 제약 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 환자가 상기 암에 대해 1 내지 5 라운드의 사전 치료(prior treatment)를 받았던 환자인 제약 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 사전 치료가 화학요법을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 17**

제15항에 있어서, 상기 사전 치료가 HER2-지향 요법을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 18**

제16항에 있어서, 상기 사전 치료가 HER2-지향 요법을 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 상기 사전 치료 중 적어도 하나가 진행 단계에서 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 20**

제15항에 있어서, 상기 사전 치료 중 적어도 하나가 네오아주반트(neoadjuvant) 치료인 제약 조성물.

**청구항 21**

제15항에 있어서, 상기 사전 치료 중 적어도 하나가 아주반트 치료인 제약 조성물.

**청구항 22**

제15항에 있어서, 상기 암이 상기 사전 치료 중 적어도 하나에 대해서 내성인 제약 조성물.

**청구항 23**

제1항에 있어서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물이 다른 항암 약물(들)의 부재 하에서 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물이 화학요법의 부재 하에서 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 25**

제23항에 있어서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물이 또 다른 HER2-지향 요법의 부재 하에서 투여되는 것인 제약 조성물.

**청구항 26**

제1항에 있어서, 상기 치료가 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물의 병용 투여로 본질적으로 이루어진 것인 제약 조성물.

**청구항 27**

제1항에 있어서, 상기 투여가 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 개선된 전체 반응률(overall response rate: ORR)을 초래하는 것인 제약 조성물.

**청구항 28**

제1항에 있어서, 상기 투여가 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 개선된 부분 반응(partial response: PR)을 초래하는 것인 제약 조성물.

**청구항 29**

제1항에 있어서, 상기 투여가 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 개선된 완전 반응(complete response: CR)을 초래하는 것인 제약 조성물.

**청구항 30**

제1항에 있어서, 상기 투여가 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 상기 환자의 생존을 연장시키는 것인 제약 조성물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 투여가 무진행 생존(progression-free survival: PFS)을 연장시키는 것인 제약 조성물.

**청구항 32**

제30항에 있어서, 상기 투여가 전체 생존(overall survival: OS)을 연장시키는 것인 제약 조성물.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물이 상승작용적 효과를 초래하는 것인 제약 조성물.

**청구항 34**

제1항에 있어서, 상기 투여가 퍼투주맙 또는 트라스투주맙을 사용한 단일요법에 비해서 부작용의 증가를 초래하지 않는 것인 제약 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 투여가 퍼투주맙 또는 트라스투주맙을 사용한 단일요법에 비해서 심장-부작용의 증가를 초래하지 않는 것인 제약 조성물.

**청구항 36**

퍼투주맙을 갖는 바이알, 및

패키지 삽입물(package insert)

을 포함하며, 여기서 패키지 삽입물은 상기 퍼투주맙을 제1항에 기재된 바와 같이 투여하는 것에 대한 설명을 제공하는 것인 제조품.

**청구항 37**

삭제

**청구항 38**

삭제

**청구항 39**

삭제

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

삭제

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

삭제

**청구항 45**

삭제

**청구항 46**

삭제

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

삭제

**청구항 50**

삭제

**청구항 51**

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001]

**서열 목록**

[0002]

본 출원은 ASCII 포맷의 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하고, 이의 전문은 참고로 포함된다. 2017년 10월 3일에 생성된 상기 ASCII 카피는 파일명이 GNE\_0428\_US\_SL.txt이고, 크기가 32,760바이트이다.

[0003]

**기술분야**

[0004]

본 발명은 퍼투주맙(pertuzumab)과 트라스투주맙(trastuzumab)의 투여에 의해서 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 암, 예컨대, 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘, 폐, 췌장, 난소, 전립선, 또는 피부(아포크린) 암을 갖는 환자를 치료하는 것에 관한 것이다. 일 양상에서, 암은 진행성(advanced) HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘, 폐암, 췌장, 난소, 전립선 또는 피부(아포크린)이다. 또 다른 양상에서, 암은 1종 이상의 다른 치료 요법에 난치성인 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘, 폐암, 췌장, 난소, 전립선 또는 피부(아포크린)이다.

**배경 기술**

[0005]

수용체 타이로신 카이나제의 HER 패밀리의 구성원은 세포 성장, 분화 및 생존의 중요한 매개인자이다. 수용체 패밀리는 상피 성장 인자 수용체(EGFR, ErbB1 또는 HER1), HER2(ErbB2 또는 p185<sup>neu</sup>), HER3(ErbB3) 및 HER4(ErbB4 또는 tyro2)를 비롯한 4개의 별개의 구성원을 포함한다. 수용체 패밀리의 구성원은 다양한 유형의 인간 악성종양에 관련되어 있다.

[0006]

뮤린 항-HER2 항체 4D5의 재조합 인간화 버전(huMAb4D5-8, rhuMAb HER2, 트라스투주맙 또는 HERCEPTIN<sup>(등록상표)}</sup>; 미국 특허 제5,821,337호)은 과도한 사전 항암 요법(prior anti-cancer therapy)을 제공받은 HER2-과발현 전이성 유방암을 갖는 환자에서 임상적으로 활성이다(Baselga et al., J. Clin. Oncol. 14:737-744 (1996)).

[0007]

트라스투주맙은 종양이 HER2 단백질을 과발현하는 전이성 유방암을 갖는 환자의 치료를 위해서 미국식품의약국

으로부터 1998년 9월 25일에 판매 승인되었다. 현재, 트라스투주맵은 전이성 설정에서 단일 작용제로서 또는 화학요법 또는 호르몬 요법과의 조합하여 사용하기 위해서 승인되어 있고, 초기 단계 HER2-양성 유방암을 갖는 환자를 위해서 단일 작용제로서 또는 아주반트 치료로서 화학 요법과 조합하여 사용하기 위해서 승인되어 있다. 트라스투주맵-기반 요법은 이의 사용에 대해서 금기를 갖지 않는 HER2-양성 초기 단계 유방암을 갖는 환자를 위해서 현재 권고된 치료이다(Herceptin<sup>(등록상표)</sup> 처방 정보; NCCN 가이드라인, 버전 2.2011). 트라스투주맵과 도세탁셀(또는 파클리탁셀)은 1차(first-line) 전이성 유방암(MBC) 치료 설정의 등록된 치료 표준이다(Slamon et al. N Engl J Med. 2001;344(11):783-792.; Marty et al. J Clin Oncol. 2005; 23(19):4265-4274).

[0008] HER2 항체 트라스투주맵으로 치료된 환자는 HER2 발현을 기초로 요법이 선택된다(예를 들어, 국제 특허 제 WO99/31140호(Paton 등), 미국 특허 제US2003/0170234A1호(Hellmann, S.), 및 제US2003/0147884호(Paton 등); 뿐만 아니라 국제 특허 제WO01/89566호, 미국 특허 제US2002/0064785호, 및 제US2003/0134344호(Mass 등) 참조). (또한, HER2 과발현 및 증폭의 검출을 위한 면역조직화학(IHC) 및 형광 동소 혼성화(fluorescence in situ hybridization: FISH)에 관련된 미국 특허 제6,573,043호, 미국 특허 제6,905,830호 및 제US2003/0152987호(Cohen 등) 참조). 따라서, 전이성 유방암의 최적의 관리는 현재 환자의 일반적인 상태, 의학 이력, 및 수용체 상태뿐만 아니라 HER2 상태를 고려한다.

[0009] 퍼투주맵(재조합 인간화된 단클론성 항체 2C4(rhuMAb 2C4)라고도 공지됨; 제넨테크, 인크(Genentech, Inc), 미국 사우스 샌프란시스코 소재)은 HER 이량체화 저해제(HDI)로서 공지된 첫 번째 신규 부류의 작용제를 나타내고, 다른 HER 수용체 (예컨대, EGFR/HER1, HER2, HER3 및 HER4)와 함께 활성 이중이량체 또는 동중이량체를 형성하는 HER2의 능력을 저해하는 기능을 한다(예를 들어, 문헌[Harari and Yarden *Oncogene* 19:6102-14 (2000); Yarden and Sliwkowski. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-37 (2001); Sliwkowski *Nat Struct Biol* 10:158-9 (2003); Cho et al. *Nature* 421:756-60 (2003); 및 Malik et al. *Pro Am Soc Cancer Res* 44:176-7 (2003)] 참조).

[0010] 종양 세포에서 HER2-HER3 이중이량체의 형성의 퍼투주맵 차단은 중요한 세포 신호전달을 저해하여, 감소된 종양 증식 및 생존을 초래하는 것으로 입증되어 있다(Agus et al. *Cancer Cell* 2:127-37 (2002)).

[0011] 퍼투주맵은 진행성 암을 갖는 환자에서 Ia상 시험으로 그리고 난소암 및 유방암뿐만 아니라 폐 및 전립선암을 갖는 환자에서 II상 시험으로서 병원에서 단일 작용제로서 시험되었다. I상 연구에서, 표준 요법 동안 또는 표준 요법 이후에 진행된 치유할 수 없는, 국소 진행성, 재발성 또는 전이성 고형 종양을 갖는 환자를 정맥내로 3주마다 제공되는 퍼투주맵으로 치료하였다. 퍼투주맵은 일반적으로 널리 용인되었다. 종양 퇴행은 20명의 환자 중 3명에서 반응에 대해서 평가 가능하게 달성되었다. 2명의 환자는 부분 반응이 확인되었다. 2.5개월을 초과하게 지속되는 안정적인 질환은 21명의 환자 중 6명에서 관찰되었다(Agus et al. *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:192 (2003)). 2.0 내지 15mg/kg의 용량에서, 퍼투주맵의 약동학은 선형이었고, 평균 청소율은 2.69 내지 3.74ml/일/kg 범위였고, 평균 최종 제거 반감기는 15.3 내지 27.6일 범위였다. 퍼투주맵에 대한 항체는 검출되지 않았다(Allison et al. *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:197 (2003)).

[0012] 미국 특허 제US 2006/0034842호에는 항-ErbB2 항체 조합물로 ErbB-발현 암을 치료하는 방법이 기술되어 있다. 미국 특허 제US 2008/0102069호에는 HER2-양성 전이성 암, 예컨대, 유방암의 치료에서의 트라스투주맵 및 퍼투주맵의 용도가 기술되어 있다. 문헌[Baselga et al., *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Col. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:1004]에는 트라스투주맵으로의 치료 동안 진행된 미리 치료된 HER2-양성 유방암을 갖는 환자를 트라스투주맵과 퍼투주맵의 조합물로 치료하는 것이 보고되어 있다. 문헌[Portera et al., *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol. 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007:1028]은 트라스투주맵-기반 요법에 대해서 진행형 질환을 갖는 HER2-양성 유방암 환자에서 트라스투주맵 + 퍼투주맵 병용 요법의 효능 및 안전성을 평가하였다. 저자들은 이러한 치료 요법의 전체 유효 및 유익을 정의하기 위해서 병용 치료의 효능의 추가 평가가 필요하였다고 결론내었다.

[0013] 퍼투주맵은 전이성 질환을 위해서 트라스투주맵을 이미 공급받은 HER2-양성 전이성 유방암을 갖는 환자에서 트라스투주맵과 조합하여 II상 연구에서 평가되었다. 국립 암연구소(NCI)에 의해서 수행된 한 연구는 이미 치료된 HER2-양성 전이성 유방암을 갖는 11명의 환자가 참여하였다. 11명의 환자 중 2명은 부분 반응(PR)을 나타내었다(Baselga et al., *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (June 20 Supplement): 1004).

[0014] 2010년 12월 8일 내지 12일에 CTCR-AACR 샌 안토니오 유방암 심포지엄(SABCS)에서 발표된 초기 단계 HER2-양성 유방암을 갖는 여성에서 퍼투주맵과 트라스투주맵 및 화학요법(도세탁셀)의 신규 병용 요법의 효과를 평가하는

II상 네오아주반트 연구의 결과는, 수술 이전에 네오아주반트 설정에서 제공된 2종의 HER2 항체와 도세탁셀이 트라스투주맵과 도세탁셀(pCR 29.0%), p=0.014과 비교할 때 유방에서 완전 증양 소멸률(병리학적 완전 반응율, pCR, 45.8%)을 절반을 초과하게 상당히 개선시켰다.

[0015] 퍼투주맵 및 트라스투주맵(CLEOPATRA) II상 임상 연구의 임상 평가는 퍼투주맵 및 트라스투주맵 및 도세탁셀의 효능 및 안정성을, 국소 재발성, 비절제성, 또는 전이성 HER2-양성 유방암을 갖는 환자에 대한 1차 치료로서, 위약 및 트라스투주맵 및 도세탁셀과 비교하여 평가하였다. 위약 및 트라스투주맵 및 도세탁셀과 비교할 때, 퍼투주맵 및 트라스투주맵 및 도세탁셀의 조합물은 HER2-양성 전이성 유방암을 위한 1차 치료로서 사용되는 경우, 심장 독성 효과를 증가시키지 않으면서 무진행 생존을 상당히 연장시켰다(Baselga et al., *N Eng J Med* 2012 366:2, 109-119).

[0016] II상 임상 연구 네오스피어(NeoSphere)는 수술 가능한, 국소 진행성 및 염증성 유방암을 갖는 치료-미경험 여성(어떠한 이전 암 요법도 제공받지 않은 환자)에서 퍼투주맵 및 트라스투주맵의 네오아주반트 투여의 효능 및 안전성을 평가하였다. 퍼투주맵 및 트라스투주맵 및 도세탁셀이 제공된 환자는 트라스투주맵 및 도세탁셀이 제공된 환자와 비교할 때, 내약성(tolerability)을 실질적으로 변화시키지 않으면서, 상당히 개선된 병리학적 완전 반응률을 나타내었다(Gianni et al., *Lancet Oncol* 2012 13(1):25-32). 5-년 추적 결과는 문헌[Gianni et al., *Lancet Oncol* 2016 17(6):791-800]에 보고되어 있다.

[0017] HER2 항체에 관련된 특허 공개는 하기를 포함한다: 미국 특허 5,677,171; 5,720,937; 5,720,954; 5,725,856; 5,770,195; 5,772,997; 6,165,464; 6,387,371; 6,399,063; 6,015,567; 6,333,169; 4,968,603; 5,821,337; 6,054,297; 6,407,213; 6,639,055; 6,719,971; 6,800,738; 5,648,237; 7,018,809; 6,267,958; 6,695,940; 6,821,515; 7,060,268; 7,682,609; 7,371,376; 6,127,526; 6,333,398; 6,797,814; 6,339,142; 6,417,335; 6,489,447; 7,074,404; 7,531,645; 7,846,441; 7,892,549; 6,573,043; 6,905,830; 7,129,840; 7,344,840; 7,468,252; 7,674,589; 6,949,245; 7,485,302; 7,498,030; 7,501,122; 7,537,931; 7,618,631; 7,862,817; 7,041,292; 6,627,196; 7,371,379; 6,632,979; 7,097,840; 7,575,748; 6,984,494; 7,279,287; 7,811,773; 7,993,834; 7,435,797; 7,850,966; 7,485,704; 7,807,799; 7,560,111; 7,879,325; 7,449,184; 7,700,299; 및 US 2010/0016556; US 2005/0244929; US 2001/0014326; US 2003/0202972; US 2006/0099201; US 2010/0158899; US 2011/0236383; US 2011/0033460; US 2005/0063972; US 2006/018739; US 2009/0220492; US 2003/0147884; US 2004/0037823; US 2005/0002928; US 2007/0292419; US 2008/0187533; US 2003/0152987; US 2005/0100944; US 2006/0183150; US2008/0050748; US 2010/0120053; US 2005/0244417; US 2007/0026001; US 2008/0160026; US 2008/0241146; US 2005/0208043; US 2005/0238640; US 2006/0034842; US 2006/0073143; US 2006/0193854; US 2006/0198843; US 2011/0129464; US 2007/0184055; US 2007/0269429; US 2008/0050373; US 2006/0083739; US 2009/0087432; US 2006/0210561; US 2002/0035736; US 2002/0001587; US 2008/0226659; US 2002/0090662; US 2006/0046270; US 2008/0108096; US 007/0166753; US 2008/0112958; US 2009/0239236; US 2004/008204; US 2009/0187007; US 2004/0106161; US 2011/0117096; US 2004/048525; US 2004/0258685; US 2009/0148401; US 2011/0117097; US 2006/0034840; US 2011/0064737; US 2005/0276812; US 2008/0171040; US 2009/0202536; US 2006/0013819; US 2006/0018899; US 2009/0285837; US 2011/0117097; US 2006/0088523; US 2010/0015157; US 2006/0121044; US 2008/0317753; US2006/0165702; US 2009/0081223; US 2006/0188509; US 2009/0155259; US 2011/0165157; US 2006/0204505; US 2006/0212956; US 2006/0275305; US 2007/0009976; US 2007/0020261; US 2007/0037228; US 2010/0112603; US 2006/0067930; US 2007/0224203; US 2008/0038271; US 2008/0050385; 2010/0285010; US 2008/0102069; US 2010/0008975; US 2011/0027190; US 2010/0298156; US 2009/0098135; US 2009/0148435; US 2009/0202546; US 2009/0226455; US 2009/0317387; 및 US 2011/0044977.

**발명의 내용**

[0018] 지난 세기의 상당한 발전에도 불구하고, 진행성 또는 치료 난치성, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘, 폐, 췌장, 난소, 전립선, 또는 피부(아포크린) 암을 갖는 환자는 매우 적은 치료 선택을 갖는다.

[0019] 일 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 결장직장암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맵과 트라스투주맵의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 결장직장암의 치료 방법에 관한 것이다.

[0020] 제2 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 담도암(advanced biliary cancer)을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맵과 트라스투주맵의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행

성 담도암의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0021] 제3 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 요로상피암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 요로상피암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0022] 제4 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 방광암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 방광암의 치료 방법에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 방광암은 요로상피 방광암이다.
- [0023] 제5 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 침샘암(advanced salivary cancer)을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 침샘암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0024] 제6 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 폐암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0025] 제7 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 췌장암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0026] 제8 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 난소암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0027] 제9 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 전립선암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0028] 제10 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자에게 유효량의 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물을 투여하는 단계를 포함하는, 진행성 피부암의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0029] 모든 양상에서, 암인 HER2-양성인 경우, HER2 발현 수준은 예를 들어, IHC 2+ 또는 3+일 수 있다.
- [0030] 모든 양상에서, 암이 HER2-증폭된 경우, HER2 증폭은 예를 들어, 형광 동소 혼성화(FISH)에 의해서 결정될 수 있다.
- [0031] 모든 양상에서, 암이 HER2-돌연변이된 경우, 돌연변이는 예를 들어 차세대 서열결정법(NGS) 또는 실시간 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해서 검출될 수 있다.
- [0032] 특정 실시형태에서, HER2 돌연변이는 HER2의 엑손 20 내의 삽입, HER2의 아미노산 잔기 755 내지 759 주변의 결실, G309A, G309E, S310F, D769H, D769Y, V777L, P780-Y781insGSP, V8421I, R896C 및 2종 이상의 고유한 시퀀스에서 발견되는 다른 추정 활성화 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0033] 진행성 암은 국소 진행성 또는 전이성일 수 있다.
- [0034] 다른 실시형태에서, 암은 또 다른 치료 요법에 대해서 난치성이다. 따라서, 암은 백금 내성을 비롯하여, 화학요법-내성일 수 있다.
- [0035] 다른 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙으로 치료된 환자는 암 치료를 위해서 1 내지 5 라운드의 사전 치료가 제공되었다.
- [0036] 다양한 실시형태에서, 사전 치료는 화학요법, 및/또는 HER2-지향된 요법을 포함할 수 있다.
- [0037] 다른 실시형태에서, 이러한 사전 치료 중 적어도 1종은 진행 단계에서 투여된다.
- [0038] 사전 치료(들)는 네오아주반트 치료 및/또는 아주반트 치료를 포함할 수 있다.
- [0039] 특정 실시형태에서, 환자의 암은 사전 치료 중 적어도 1종에 대해서 내성이다.
- [0040] 추가 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물은 다른 항암 약물(들)의 부재 하에서 투여된다.
- [0041] 더 추가의 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물은 화학요법의 부재 하에서 투여된다.
- [0042] 상이한 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물은 또 다른 HER2 지향된 요법의 부재 하에서 투여된다.
- [0043] 추가의 또 다른 실시형태에서, 치료는 퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물의 병용 투여로 본질적으로

이루어진다.

- [0044] 본 발명의 치료 방법은 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 개선된 전체 반응률(overall response rate: ORR) 및/또는 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 개선된 부분 반응(partial response: PR) 및/또는 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙에 비해서 개선된 완전 반응(complete response: CR)을 초래할 수 있다.
- [0045] 다른 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 단일 작용제로서의 퍼투주맙 또는 트라스투주맙의 투여에 비해서 상기 환자의 생존을 연장시킨다.
- [0046] 추가 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 환자의 무진행 생존(progression-free survival: PFS)을 연장시킨다.
- [0047] 더 추가의 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 환자의 전체 생존(overall survival: OS)을 연신킨다.
- [0048] 또 다른 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 상승작용적 효과를 초래한다.
- [0049] 추가의 또 다른 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 퍼투주맙 또는 트라스투주맙을 사용한 단일 요법에 비해서 부작용의 증가를 초래하지 않는다.
- [0050] 추가 실시형태에서, 퍼투주맙과 트라스투주맙의 병용 투여는 퍼투주맙 또는 트라스투주맙을 사용한 단일 요법에 비해서 심장-부작용의 증가를 초래하지 않는다.
- [0051] 또 다른 양상에서, 본 발명은 퍼투주맙 및 패키지 삽입물(package insert)을 갖는 바이알을 포함하는 제조품에 관한 것이며, 여기서 패키지 삽입물은 상기 본 명세서에 기술된 바와 같은 상기 퍼투주맙을 투여하는 것에 대한 설명을 제공한다.
- [0052] 추가 양상에서 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 결장직장암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0053] 제2 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 담도암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0054] 제3 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 요로상피암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0055] 제4 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 방광암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 방광암은 요로상피 방광암이다.
- [0056] 제5 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 침샘암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0057] 제6 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 폐암을 갖는 인간 환자의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0058] 제7 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 췌장암의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0059] 제8 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 난소암의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0060] 제9 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 전립선암의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0061] 제10 양상에서, 본 발명은 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 피부(아포크린)의 치료를 위해서, 트라스투주맙과 조합하여 사용하기 위한, 퍼투주맙의 조성물에 관한 것이다.
- [0062] 또 다른 양상에서, 본 발명은 트라스투주맙과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 결장직장암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의학의 제조에서의, 퍼투주맙의 용도에 관한 것이다.

- [0063] 제2 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 담도암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0064] 제3 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 요로상피암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0065] 제4 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 방광암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 방광암은 요로상피 방광암이다.
- [0066] 제5 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 침샘암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0067] 제6 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 폐암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0068] 제7 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 췌장암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0069] 제8 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 난소암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0070] 제9 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 전립선암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0071] 제10 양상에서, 본 발명은 트라스투주맵과 조합하여, HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 진행성 피부(아포크린)암을 갖는 인간 환자를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 퍼투주맵의 용도에 관한 것이다.
- [0072] 이들 및 추가 양상은 실시예를 비롯한 본 명세서에서의 개시내용으로부터 자명할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0073] 도 1은 HER2 단백질 구조 및 이의 세포외 도메인의 도메인 I 내지 IV(각각 서열번호 1 내지 4)에 대한 아미노산 서열의 개략도.
- 도 2A 및 도 2B는 뮤린 단클론성 항체 2C4의 가변 경쇄( $V_L$ )(도 2A) 및 가변 중쇄( $V_H$ )(도 2B) 도메인의 아미노산 서열(각각 서열번호 5 및 6); 변이체 574/퍼투주맵의  $V_L$  및  $V_H$  도메인(각각 서열번호 7 및 8), 및 인간  $V_L$  및  $V_H$  공통 프레임워크(hum  $\kappa 1$ , 경쇄 카파 하위군 I; humIII, 중쇄 하위군 III)(각각 서열번호 9 및 10)의 정렬을 도시한 도면. 별표는 퍼투주맵의 가변 도메인과 뮤린 단클론성 항체 2C4의 가변 도메인 또는 퍼투주맵의 가변 도메인과 인간 프레임워크의 가변 도메인 간의 차이를 표시한다. 상보성 결정 영역(CDR)은 괄호 내에 있다.
- 도 3A 및 도 3B는 퍼투주맵 경쇄(도 3A; 서열번호 11) 및 중쇄(도 3B; 서열번호 12)의 아미노산 서열을 나타낸 도면. CDR은 볼드체로 나타낸다. 경쇄 및 중쇄의 분자량 계산치는 23,526.22Da 및 49,216.56Da(환원된 형태의 시스테인)이다. 탄수화물 모이어티는 중쇄의 Asn 299에 부착된다.
- 도 4A 및 도 4B는 각각 트라스투주맵 경쇄(도 4A; 서열번호 13) 및 중쇄(도 4B; 서열번호 14)의 아미노산 서열을 나타낸 도면. 가변 경쇄 및 가변 중쇄 도메인의 경계를 화살표로 나타낸다.
- 도 5A 및 도 5B는 각각 변이체 퍼투주맵 경쇄 서열(도 5A; 서열번호 15) 및 변이체 퍼투주맵 중쇄 서열(도 5B; 서열번호 16)을 도시한 도면.
- 도 6은 마이패스웨이(MyPathway) 임상 시험의 주요 연구 계획을 나타낸 도면.
- 도 7은 실시예 1에 기술된 연구에 대한 연구 설계를 나타낸 도면.
- 도 8은 LVEF의 무증상 감소를 다루기 위한 알고리즘을 나타낸 도면.
- 도 9는 HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자(n=34)를 위한 치료 시간을 나타낸 도면. +는 치료가 진행 중임을 나타내고; K는 환자가 KRAS 돌연변이를 가짐을 나타내고; 파선은 4개월을 나타낸다.
- 도 10은 HER2-증폭된/과발현된 mRCR을 갖는 환자(n=31)에서 목표 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 백분율

변화를 나타낸 도면. +는 치료가 진행 중임을 나타내고; K는 환자가 KRAS 돌연변이를 가짐을 나타낸다. <sup>a</sup>3명의 환자는 이러한 플롯으로부터 제외된다: 2명의 환자(KRAS 돌연변이를 갖는 1명 포함)는 사후 기준선(post-baseline) 종양 평가가 없는 임상 진행으로 인해서 중단된 치료를 나타내며, 1명은 새로운 병변으로 인해서 치료가 중단되어, 표적 병변 평가의 3/4이 훼손됨. <sup>b</sup>"기준선으로부터의 백분율 변화"는 목표 병변 크기의 최대 감소/최소 증가, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 나타낸다. 목표 병변 크기의 30% 감소를 갖는 환자는 PR로 평가되고; 목표 병변 크기의 적어도 20% 증가를 갖거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 갖는 환자는 PD로 평가된다.

도 11은 HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자에서의 PFS를 나타낸 도면.

도 12는 HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자에서의 OS를 나타낸 도면.

도 13은 HER2-증폭된/과발현 담도암을 갖는 환자(N=8)에서의 치료 반응의 폭포 플롯을 나타낸 도면.

도 14는 HER2-증폭된/과발현 방광암을 갖는 환자(N=8)에서의 치료 반응의 폭포 플롯을 나타낸 도면.

도 15는 HER2-증폭된/과발현된 또는 HER2-돌연변이된 전이성 요로상피암(mUC)을 갖는 환자(n=12)에서 치료에 대한 시간을 나타낸 도면.

도 16은 환자에 의한 목표 병변 크기에서의 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화를 나타낸 도면.

도 17A 내지 도 17C는 상이한 시간 지점에서 HER2-양성 mUC를 갖는 환자에서 완전 종양 반응의 CT 스캔을 나타낸 도면.

A) 2015년 4월: 기준선 스캔. 전이의 최대 수집물은 앞쪽 내지 중간 횡행결장에서 발견되었고, 3.5cm x 1.6cm로 측정되었다.

B) 2015년 6월: 제1 사후 기준선 스캔은 마지막 CT 이래로 망 이식물(omental implant)의 감소 및 특정 가능한 질환 없음을 나타낸다. 화살표는 남아있는 연조직의 선형 가닥 만을 갖는 망 내의 연조직 덩어리의 감소를 구별한다.

C) 2016년 12월: 재발성 또는 전이성 질환의 증거 없음.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### I. 정의

[0074]

"생존"은 살아있는 환자를 지칭하고, 전체 생존(OS)뿐만 아니라 무진행 생존(PFS)을 포함한다.

[0075]

"전체 생존" 또는 "OS"는 정의된 시간 기간, 예컨대, 진단 또는 치료 시간으로부터 1년, 5년, 12년, 10년, 15년 등 동안 살아있는 환자를 지칭한다. 실시예에 기술된 임상 시험의 목적을 위해서, 환자 집단의 무작위화일로부터 전체 생존(OS)은 임의의 원인으로부터의 사망일까지의 시간으로서 정의된다.

[0076]

"무진행 생존" 또는 "PFS"는 암이 진행되지 않거나 악화되지 않고 살아있는 환자를 지칭한다. 실시예에 기술된 임상 시험의 목적을 위해서, 어느 것이 먼저 일어나든, 진행 생존(PFS)은 연구 집단의 무작위화로부터 첫 번째로 문헌화된 진행형 질환 또는 관리 가능하지 않은 독성 또는 임의의 원인으로부터의 사망까지의 시간으로서 정의된다. 질환 진행은 임의의 임상적으로 허용되는 방법, 예컨대, 예를 들어, 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST)(Therasse et al., *J Natl Ca Inst* 2000; 92(3):205-216)에 의해서 결정된 바와 같은 방사선학적 진행형 질환, 뇌 척수액의 세포생물학적 평가에 의해서 진단된 암종 수막염, 및/또는 피하 병변의 흉벽 재발을 모니터링하기 위한 의학 사진술에 의해서 기록될 수 있다.

[0077]

"생존을 연장시키는"은 미치료 환자 및/또는 1종 이상의 승인된 항암제로 치료된 환자(그러나 본 발명에 따라서 치료되지 않음)에 비해서 본 발명에 따라서 치료된 환자에서 전체 또는 무진행 생존을 증가시킨 것을 의미한다. 특정 예에서, "생존을 연장시키는"은 본 발명의 병용 요법(예를 들어, 퍼투주맙, 트라스투주맙 및 화학요법의 조합물로의 치료)을 제공받은 암 환자의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전체 생존(OS)을 트라스투주맙 및 화학요법만으로 치료된 환자에 비해서 연장시키는 것을 의미한다. 또 다른 특정 예에서, "생존을 연장시키는"은 본 발명의 병용 요법(예를 들어, 퍼투주맙, 트라스투주맙 및 화학요법의 조합물로의 치료)을 제공받은 암 환자의 무진행 생존(PFS) 및/또는 전체 생존(OS)을 퍼투주맙 및 화학요법만으로 치료된 환자에 비해서 연장시키는 것을 의미한다.

[0078]

- [0079] "목적 반응" 또는 "OR"은 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 비롯한 측정 가능한 반응을 지칭한다.
- [0080] "완전 반응" 또는 "CR"은 치료에 대한 반응으로 암의 모든 징후가 소멸된 것을 의도한다. 이것은 암이 치유된 것을 항상 의미하는 것은 아니다.
- [0081] "부분 반응" 또는 "PR"은 치료에 대한 반응으로, 신체에서 하나 이상의 종양 또는 병변의 크기 또는 암의 양이 감소된 것을 지칭한다.
- [0082] "HER 수용체"는 HER 수용체 패밀리에 속하는 수용체 단백질 타이로신 카이나제이며, EGFR, HER2, HER3 및 HER4 수용체를 포함한다. HER 수용체는 일반적으로 HER 리간드에 결합하고/하거나 또 다른 HER 수용체 분자와 이량체 화할 수 있는 세포의 도메인; 친유성 막관통 도메인; 보존된 세포내 타이로신 카이나제 도메인; 및 인산화될 수 있는 몇몇 타이로신 잔기를 보유하는 카복실-말단 신호전달 도메인을 포함할 것이다. HER 수용체는 "네이티브 서열" HER 수용체 또는 이의 "아미노산 서열 변이체"일 수 있다. 바람직하게는 HER 수용체는 네이티브 서열 인간 HER 수용체이다.
- [0083] 표현 "ErbB2" 및 "HER2"는 본 명세서에서 상호 교환 가능하게 사용되며, 예를 들어, 문헌[Semba *et al.*, *PNAS (USA)* 82:6497-6501 (1985) 및 Yamamoto *et al.* *Nature* 319:230-234 (1986)]에 기술된 인간 HER2 단백질(젠뱅크 수탁 번호(Genebank accession number) X03363)을 지칭한다. 용어 "*erbB2*"는 인간 ErbB2를 암호화하는 유전자를 지칭하고, "*neu*"는 래트 p185<sup>neu</sup>를 암호화하는 유전자를 지칭한다. 바람직한 HER2는 네이티브 서열 인간 HER2이다.
- [0084] 본 명세서에서, "HER2 세포의 도메인" 또는 "HER2 ECD"는 세포막에 고정되거나 순환하는, 세포의 외부에 존재하는 HER2의 도메인 및 이의 단편을 지칭한다. HER2의 아미노산 서열을 도 1에 나타낸다. 일 실시형태에서, HER2의 세포의 도메인은 4개의 도메인을 포함할 수 있다: "도메인 I"(약 1 내지 195의 아미노산 잔기; 서열번호 1), "도메인 II"(약 196 내지 319의 아미노산 잔기; 서열번호 2), "도메인 III"(약 320 내지 488의 아미노산 잔기; 서열번호 3), 및 "도메인 IV"(약 489 내지 630의 아미노산 잔기; 서열번호 4)(신호 펩타이드가 없는 잔기 넘버링)(문헌[Garrett *et al.* *Mol. Cell.* 11: 495-505 (2003), Cho *et al.* *Nature* 421: 756-760 (2003), Franklin *et al.* *Cancer Cell* 5:317-328 (2004), 및 Plowman *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:1746-1750 (1993)], 뿐만 아니라 본 명세서에 도 1 참고).
- [0085] "HER3" 또는 "ErbB3"은 본 명세서에서 예를 들어, 미국 특허 제5,183,884호 및 제5,480,968호 뿐만 아니라 문헌[Kraus *et al.* *PNAS (USA)* 86:9193-9197 (1989)]에 개시된 바와 같은 수용체를 지칭한다.
- [0086] "저 HER3" 암은 암 유형에서 HER3 발현에 대해서 중간 수준보다 낮은 수준으로 HER3을 발현하는 것이다. 일 실시형태에서, 저 HER3 암은 상피 난소암, 복막암 또는 나팔관암이다. 암이 저 HER3 암인지의 여부를 결정하기 위해서 암에서 HER3 DNA, 단백질, 및/또는 mRNA 수준을 평가할 수 있다(예를 들어, 저 HER3 암에 대한 추가 정보에 대해서 미국 특허 제7,981,418호 참고). 선택적으로, 암이 저 HER3 암인지를 결정하기 위해서 HER3 mRNA 발현 검정을 수행한다. 일 실시형태에서, 암에서 HER3 mRNA 수준은 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응(PCR), 예컨대, 정량적 역전사 PCR(qRT-PCR)을 사용하여 평가된다. 선택적으로, 암은 예를 들어, COBAS z480<sup>(등록상표)</sup> 장비를 사용하여, qRT-PCR로 평가되는 경우 약 2.81 이하의 농도비로 HER3을 발현한다.
- [0087] "HER 이량체"는 본 명세서에서 적어도 2개의 HER 수용체를 포함하는 비공유 회합된 이량체이다. 이러한 복합체는 2종 이상의 HER 수용체를 발현하는 세포가 HER 리간드에 노출되는 경우 형성될 수 있고, 예를 들어, 문헌[Sliwkowski *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 269(20):14661-14665 (1994)]에 기술된 바와 같은 면역침전에 의해서 단리되고, SDS-PAGE에 의해서 분석될 수 있다. 다른 단백질, 예컨대, 사이토카인 수용체 소단위(예를 들어, gp130)는 이량체와 회합될 수 있다. 바람직하게는, HER 이량체는 HER2를 포함한다.
- [0088] "HER 이종이량체"는 본 명세서에서 적어도 2종의 상이한 HER 수용체를 포함하는 비공유 회합된 이종이량체, 예컨대, EGFR-HER2, HER2-HER3 또는 HER2-HER4 이종이량체이다.
- [0089] "HER 항체"는 HER 수용체에 결합하는 항체이다. 선택적으로, HER 항체는 HER 활성화 또는 기능을 추가로 방해한다. 바람직하게는, HER 항체는 HER2 수용체에 결합한다. 본 명세서에서 관심대상 HER2 항체는 퍼투주맵 및 트라스투주맵이다.
- [0090] "HER 활성화"는 임의의 하나 이상의 HER 수용체의 활성화, 또는 인산화를 지칭한다. 일반적으로, HER 활성화는(예를 들어, HER 수용체 또는 기질 폴리펩타이드 내의 HER 수용체 인산화 타이로신 잔기의 세포내 카이나제 도

메인에 의해서 유발되는) 신호 전달을 초래한다. HER 활성화는 관심대상 HER 수용체를 포함하는 HER 이량체에 결합하는 HER 리간드에 의해서 매개될 수 있다. HER 이량체에 결합하는 HER 리간드는 이량체 내의 HER 수용체 중 하나 이상의 카이나제 도메인을 활성화시켜, HER 수용체 중 하나 이상 내의 타이로신 잔기의 인산화 및/또는 추가적인 기질 폴리펩타이드(들), 예컨대, Akt 또는 MAPK 세포내 카이나제에서 타이로신 잔기의 인산화를 초래할 수 있다.

- [0091] "인산화"는 단백질, 예컨대, HER 수용체, 또는 이의 기질에 대한 하나 이상의 포스페이트기(들)의 첨가를 지칭한다.
- [0092] "HER 이량체화를 저해하는" 항체는 HER 이량체를 저해하거나 방해하는 항체이다. 바람직하게는, 이러한 항체는 이의 이중이량체 결합 부위에서 HER2에 결합한다. 본 명세서에서 가장 바람직한 이량체화 저해 항체는 퍼투주맵 또는 Mab 2C4이다. HER 이량체화를 저해하는 항체의 다른 예는 EGFR에 결합하여 1종 이상의 다른 HER 수용체와의 이량체화를 저해하는 항체(예를 들어, 활성화되거나 또는 "비테더링된" EGFR에 결합하는, EGFR 단클론성 항체 806, Mab 806; 문헌[Johns *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004)] 참고); HER3에 결합하여, 1종 이상의 다른 HER 수용체와의 이량체화를 저해하는 항체; 및 HER4에 결합하여 1종 이상의 다른 HER 수용체와의 이량체화를 저해하는 항체를 포함한다.
- [0093] "HER2 이량체화 저해제"는 HER2를 포함하는 이량체 또는 이중이량체의 형성을 저해하는 작용제이다.
- [0094] HER2 상의 "이중이량체 결합 부위"는 그것과 이량체를 형성할 때 EGFR, HER3 또는 HER4의 세포외 도메인 내의 영역과 접촉하거나 접촉하는 HER2의 세포외 도메인 내의 영역을 지칭한다. 그 영역은 HER2의 도메인 II(서열번호 15)에서 발견된다(Franklin *et al. Cancer Cell* 5:317-328 (2004)).
- [0095] HER2의 "이중이량체 결합 부위에 결합하는" HER2 항체는 도메인 II(서열번호 2) 내의 잔기에 결합하고, 선택적으로 HER2 세포외 도메인의 나머지, 예컨대, 도메인 I 및 III(서열번호 1 및 3) 내의 잔기에 결합하고, HER2-EGFR, HER2-HER3, 또는 HER2-HER4 이중이량체의 형성을 적어도 어느 정도까지 입체적으로 방해할 수 있다. 문헌 [Franklin *et al. Cancer Cell* 5:317-328 (2004)]에는 RCSB 단백질 데이터뱅크(ID 코드 IS78)에 기탁된 HER2-퍼투주맵 결정 구조가 특징규명되어 있고, HER2의 이중이량체 결합 부위에 결합하는 예시적인 항체가 도시되어 있다.
- [0096] HER2의 "도메인 II에 결합하는" 항체는 도메인 II(서열번호 2) 내의 잔기에 결합하고, 선택적으로 HER2의 다른 도메인(들), 예컨대, 도메인 I 및 III(각각 서열번호 1 및 3) 내의 잔기에 결합한다. 바람직하게는 도메인 II에 결합하는 항체는 HER2의 도메인 I, II 및 III 사이의 접합부에 결합한다.
- [0097] 본 명세서에서의 목적을 위해서, 상호 교환 가능하게 사용되는 "퍼투주맵" 및 "rhuMab 2C4"는 각각 서열번호 7 및 8의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 퍼투주맵이 무손상 항체인 경우, 그것은 바람직하게는 IgG1 항체를 포함하고; 일 실시형태에서 서열번호 11 또는 15의 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 12 또는 16의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 항체는 선택적으로 재조합 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 의해서 생산된다. 용어 "퍼투주맵" 및 "rhuMab 2C4"는 본 명세서에서 미국 의약품 성분명(United States Adopted Name: USAN) 또는 국제일반명(International Nonproprietary Name: INN): 퍼투주맵을 갖는 약물의 생물유사 버전을 포함한다.
- [0098] 본 명세서에서의 목적을 위해서, "트라스투주맵" 및 rhuMab4D5"는 각각 서열번호 13 및 14 내로부터의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 트라스투주맵이 무손상 항체인 경우, 그것은 바람직하게는 IgG1 항체를 포함하고; 일 실시형태에서 서열번호 13의 경쇄 아미노산 서열 및 서열번호 14의 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 항체는 선택적으로 중국 햄스터 난소(CHO) 세포에 의해서 생산된다. 용어 "트라스투주맵" 및 "rhuMab4D5"는 본 명세서에서 미국 의약품 성분명(USAN) 또는 국제일반명(INN): 트라스투주맵을 갖는 약물의 생물유사 버전을 포함한다.
- [0099] 용어 "항체"는 본 명세서에서 가장 넓은 의미로 사용되고, 목적하는 생물학적 활성도를 나타내는 한 단클론성 항체, 다클론성 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 및 항체 단편을 구체적으로 포함한다.
- [0100] 비-인간(예를 들어, 설치류) 항체의 "인간화된" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 보통, 인간화된 항체는 수용자의 초가변 영역으로부터의 잔기가 목적하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비-인간중(공여자 항체), 예컨대, 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 초가변 영역으로부터의 잔기에 의해서 대체된 인간 면역글로불린(수용자 항체)이다. 일부 예에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해서 대체된다. 추가로, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는

공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 추가로 개선시키기 위해서 행해진다. 일반적으로, 인간화된 항체는 초가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부가 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, FR의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 면역글로불린 서열의 것인 적어도 하나, 전형적으로는 2개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함할 것이다. 인간화된 항체는 선택적으로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 것의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 상세 사항에 대해서는, 문헌[Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-329 (1988); 및 Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)]을 참고하기 바란다. 인간화된 HER2 항체는 구체적으로 참고로 본 명세서에 명확하게 포함되고, 본 명세서에 규정된 미국 특허 제5,821,337호의 표 3에 기술된 바와 같은 트라스 투주맵(HERCEPTIN<sup>(등록상표)</sup>); 및 인간화된 2C4 항체, 예컨대, 본 명세서에 기술 및 규정된 퍼투주맵을 포함한다.

[0101] "무손상 항체"는 본 명세서에서 2개의 항원 결합 영역, 및 Fc 영역을 포함하는 것이다. 바람직하게는, 무손상 항체는 기능성 Fc 영역을 갖는다.

[0102] "항체 단편"은 바람직하게는 이의 항원 결합 영역을 포함하는, 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 다이아바디; 선형 항체; 측쇄 항체 분자; 및 항체 단편(들)으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0103] "네이티브 항체"는 통상적으로 2개의 동일한 경(L)쇄 및 2개의 동일한 중(H)쇄로 구성된, 약 150,000달톤의 이종사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 공유 다이설파이드 결합에 의해서 중쇄에 연결되는 반면, 다이설파이드 링키지의 수는 상이한 면역글로불린 아이소토프의 중쇄 사이에서 달라진다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇠내 다이설파이드 브리지를 갖는다. 각각의 중쇄는 하나의 단부에 가변 도메인(V<sub>H</sub>), 그 다음 다수의 불변 도메인을 갖는다. 각각의 경쇄는 하나의 단부(V<sub>L</sub>) 에 가변 도메인을 갖고, 이의 다른 단부에 불변 도메인을 갖는다. 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이에 계면을 형성한다고 여겨진다.

[0104] 본 명세서에서 사용되는 경우 용어 "초가변 영역"은 항원-결합에 책임이 있는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 일반적으로 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 24-34(L1), 50-56(L2) 및 89-97(L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 31-35(H1), 50-65(H2) 및 95-102(H3); Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)) 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 26-32(L1), 50-52(L2) 및 91-96(L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 26-32(H1), 53-55(H2) 및 96-101(H3); Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))를 포함한다. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는 본 명세서에 정의된 바와 같은 초가변 영역 잔기가 아닌 가변 도메인 잔기이다.

[0105] 용어 "Fc 영역"은 본 명세서에서 네이티브 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 비롯한, 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해서 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계가 달라질 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 통상적으로 위치 Cys226에서의 아미노산 잔기에서부터, 또는 Pro230에서부터, 이의 카복실-말단까지 신장되도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은, 예를 들어 항체의 생산 또는 정제 동안, 또는 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합 방식으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 무손상 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단 및 K447 잔기를 갖는 항체와 K447 잔기를 갖지 않는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다.

[0106] 달리 제시되지 않는 한, 본 명세서에서 면역글로불린 중쇄 내의 잔기의 넘버링은 본 명세서에 참고로 명확하게 포함된, 문헌[Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]에서와 같은 EU 인덱스의 것이다. "카밧에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.

[0107] "기능성 Fc 영역"은 네이티브 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 보유한다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체 의존적 세포 매개된 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체: B cell receptor; BCR)의 하향조절 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 도메인)과 조합되는 것을 요구하며, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은 다양한 검정을 사용하여 평가될 수

있다.

- [0108] "네이티브 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 네이티브 서열 인간 Fc 영역은 네이티브 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 알로타입); 네이티브 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 네이티브 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 및 네이티브 서열 인간 IgG4 Fc 영역뿐만 아니라 이의 자연 발생 변이체를 포함한다.
- [0109] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형, 바람직하게는 하나 이상의 아미노산 치환(들)에 의해서 네이티브 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 바람직하게는, 변이체 Fc 영역은 네이티브 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 비교할 때 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어, 네이티브 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역 내에서 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 바람직하게는 약 1 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 변이체 Fc 영역은 본 명세서에서 바람직하게는 네이티브 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 이와 가장 바람직하게는 적어도 약 90% 상동성, 보다 바람직하게는 이와 적어도 약 95% 상동성을 보유할 것이다.
- [0110] 이의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라서, 무손상 항체는 상이한 "부류"에 배정될 수 있다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 무손상 항체의 5종의 주요 종류가 존재하고, 이들 중 몇몇은 하위부류(아이스타입), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA 및 IgA2로 추가로 나뉠 수 있다. 항체의 상이한 부류에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$  및  $\mu$  라고 지칭된다. 상이한 부류의 면역글로불린의 소단위 구조 및 3차원 구성은 널리 공지되어 있다.
- [0111] "네이키드 항체"는 이중 분자, 예컨대, 세포독성 모이어티 또는 방사성 동위원소에 접합되지 않은 항체이다.
- [0112] "친화성 성숙된" 항체는 이러한 변경(들)을 보유하지 않는 모 항체와 비교할 때, 항원에 대한 항체의 친화성을 개선시키는 하나 이상의 추가변 영역에서의 하나 이상의 변경을 갖는 것이다. 바람직한 친화성 성숙된 항체는 표적 항원에 대해서 나노몰 또는 심지어는 피코몰의 친화성을 가질 것이다. 친화성 성숙된 항체는 관련 기술 분야에 공지된 절차에 의해서 생산된다. 문헌[Marks *et al. Bio/Technology* 10:779-783 (1992)]에는 VH 및 VL 도메인 서플딩에 의한 친화성 성숙이 기술되어 있다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이발생이 문헌 [Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al. Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al., J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins *et al, J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)]에 기술되어 있다.
- [0113] "탈아미노화된(deamidated)" 항체는 이의 하나 이상의 아스파라긴 잔기가 예를 들어, 아스파르트산, 석신이미드 또는 이소-아스파르트산으로 유도체화된 것이다.
- [0114] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 병태를 지칭하거나 또는 기술한다. 용어 "암"은 비제한적으로 HER2-양성, HER2-증폭된 및/또는 HER2-돌연변이된 암, 예컨대, 결장직장암, 담도암, 요로상피암, 방광암, 침샘암, 폐암, 예를 들어, 비소세포 폐(NSCLC)암, 췌장, 난소, 전립선, 및 피부(아포크린) 암을 구체적으로 포함한다.
- [0115] "결장직장암"은 결장 및/또는 직장의 임의의 부분에서 발달되는 암이다. 이 용어는 구체적으로 전이성 및 국소 진행성을 비롯한, 진행성 결장직장암, 수술 불가능한(절제 불가능한) 결장직장암, 치유 요법에 적용될 수 없는 결장직장암, 및 수술 후 재발성 진행성 결장직장암, 뿐만 아니라 조직학적으로 확인된 선암, 원발성 결장직장 림프종, 위장관 기질 종양, 평활근육종, 카르시노이드 종양 및 흑색종을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 치료-내성 결장직장암을 포함한다. 선암은 결장직장암의 주요 형태이다.
- [0116] "방광암"은 구체적으로 전이성 및 국소 진행성 방광암, 수술 불가능한(절제 불가능한) 방광암, 치유 요법에 적용될 수 없는 방광암, 및 수술 후 재발성 진행성 방광암, 뿐만 아니라 치료-내성 방광암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 모든 유형 및 병기의 방광암을 구체적으로 포함한다. 이 용어는 요로상피 암종, 편평 세포 암종 및 선암, 및 방광암의 비침습성, 비근육 침습성 및 근육 침습성 형태를 구체적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 방광암은 요로상피 방광암이다.
- [0117] "담도암"은 전이성 및 국소 진행성 담도암, 수술 불가능한(절제 불가능한) 담도암, 치유 요법에 적용될 수 없는 담도암, 및 수술 후 재발성 진행성 담도암, 뿐만 아니라 간내 담관암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 치료-내성 담도암을 구체적으로 포함하지만 이들로 제한되지 않는 담관의 모든 암을 포함한다.
- [0118] "위암"은 수술 불가능한(절제 불가능한) 국소 진행성 또는 전이성 질환을 갖는 위 또는 위식도 연결부의 조직학

적으로 확인된 선암, 치유 요법에 적용될 수 없는 암, 수술의 의도가 질환을 치유하려는 것인 경우 수술 후 재발성 진행성 위암, 예컨대, 위 또는 위식도 연결부의 선암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 전이성 또는 국소 진행성 수술 불가능한 위암을 구체적으로 포함한다.

- [0119] "진행성" 암은 국소 침습성("국소 진행성") 또는 전이("전이성")에 의해서 기원의 부위 또는 기관 외부로 확산된 것이다. 따라서, 용어 "진행성" 암은 국소 진행성 및 전이성 질환 둘 모두를 포함한다.
- [0120] "전이성" 암은 신체의 한 부분(예를 들어, 유방)으로부터 신체의 또 다른 부분으로 확산된 암을 지칭한다.
- [0121] "난치성" 암은 항암제, 예컨대, 화학요법 또는 생물학적 요법, 예컨대, 면역요법이 암 환자에게 투여됨에도 불구하고 진행하는 것이다. 난치성 암의 예는 백금 난치성인 것이다.
- [0122] "재발성" 암은 초기 요법, 예컨대, 수술에 대한 반응 이후에, 초기 부위 또는 원위 부위에서 재성장된 것이다.
- [0123] "국소 재발성" 암은 이미 치료된 암과 동일한 장소에서 치료 후 복귀된 암이다.
- [0124] "절제 불가능한" 또는 "비절제성" 암은 수술에 의해서 제거(절제)될 수 없다.
- [0125] "초기 단계 유방암"은 본 명세서에서 유방 또는 겨드랑이 림프절 외부로 확산되지 않은 유방암을 지칭한다. 이러한 암은 일반적으로 네오아주반트 또는 아주반트 요법으로 치료된다.
- [0126] "네오아주반트 요법" 또는 "네오아주반트 치료" 또는 "네오아주반트 투여"는 수술 이전에 제공되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0127] "아주반트 요법" 또는 "아주반트 치료" 또는 "아주반트 투여"는 수술 이후에 제공되는 전신 요법을 지칭한다.
- [0128] 본 명세서에서, "환자" 또는 "대상체"는 인간 환자이다. 환자는 "암 환자" 즉, 암, 특히 유방암의 1종 이상의 증상을 겪고 있거나 겪을 위험이 있는 환자일 수 있다.
- [0129] "환자 집단"은 암 환자의 군을 지칭한다. 이러한 집단은 약물, 예컨대, 퍼투주맙 및/또는 트라스투주맙의 통계적으로 유의한 효능 및/또는 안정성을 입증하기 위해서 사용될 수 있다.
- [0130] "재발된" 환자는 차도 이후에 암의 징후 또는 증상을 갖는 환자이다. 선택적으로, 환자는 아주반트 또는 네오아주반트 요법 이후에 재발되었다.
- [0131] "HER 발현, 증폭 또는 활성화를 나타내는" 암 또는 생물학적 샘플은 진단 시험에서, HER 수용체를 발현(과발현 포함)하고, 증폭된 HER 유전자를 갖고/갖거나 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 달리 나타내는 것이다.
- [0132] "HER 활성화를 나타내는" 암 또는 생물학적 샘플은 진단 시험에서 HER 수용체의 활성화 또는 인산화를 나타내는 것이다. 이러한 활성화는 (예를 들어, ELISA에 의해서 HER 인산화를 측정함으로써) 직접적으로 또는 (예를 들어, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 유전자 발현 프로파일링에 의해서 또는 HER 이중이량체를 검출함으로써) 간접적으로 결정될 수 있다.
- [0133] "HER 수용체 과발현 또는 증폭"을 갖는 암 세포는 동일한 조직 유형의 비암성 세포와 비교할 때 상당히 더 높은 수준의 HER 수용체 단백질 또는 유전자를 갖는 것이다. 이러한 과발현은 유전자 증폭에 의해서 또는 증가된 전사 또는 번역에 의해서 유발될 수 있다. HER 수용체 과발현 또는 증폭은 (예를 들어, 면역조직화학 검정; IHC를 통해서) 세포의 표면 상에 존재하는 HER 단백질의 증가된 수준을 평가함으로써 진단 또는 예후 검정으로 결정될 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 예를 들어, 형광 동소 혼성화(FISH; 1998년 10월 공개된 국제 특허 제 W098/45479호 참고) 및 발색 동소 혼성화(CISH; 예를 들어, 문헌[Tanner et al., *Am. J. Pathol.* 157(5): 1467-1472 (2000); Bella et al., *J. Clin. Oncol.* 26: (May 20 suppl; abstr 22147) (2008)] 참고)를 비롯한 동소 혼성화(ISH), 서던 블롯팅 또는 중합효소 연쇄 반응(PCR) 기술, 예컨대, 정량 실시간 PCR(qRT-PCR)을 통해서, 세포 내의 HER-암호화 핵산의 수준을 측정할 수 있다. 또한 생물학적 유체, 예컨대, 혈청에서 shed(shed) 항원(예를 들어, HER 세포의 도메인)을 측정함으로써 HER 수용체 과발현 또는 증폭을 연구할 수 있다(예를 들어, 1990년 6월 12일 등록된 미국 특허 제4,933,294호; 1991년 4월 18일 공개된 W091/05264호; 1995년 3월 28일 등록된 미국 특허 제5,401,638호; 및 문헌[Sias et al. *J. Immunol. Methods* 132: 73-80 (1990)] 참고). 상기 검정을 제외하고, 다양한 생체내 검정이 통상의 기술자에게 사용 가능하다. 예를 들어, 환자의 신체 내의 세포를 검출 가능한 표지, 예를 들어, 방사성 동위원소로 선택적으로 표지된 항체에 노출시킬 수 있고, 환자 내의 세포에 대한 항체의 결합은 예를 들어, 방사능에 대한 외부 스캐닝에 의해서 또는 항체에 이미 노출된 환자로부터 취한 생검을 분석함으로써 평가될 수 있다.

- [0134] "HER2-양성" 암은 HER2의 정상 수준보다 더 높은 암 세포를 포함한다. HER2-양성 암의 예는 HER2-양성 결장직장암, HER2-양성 담도암, HER2-양성 요로상피암 및 HER2-양성 방광암을 포함한다. 선택적으로, HER2-양성 암은 2+ 또는 3+의 면역조직화학(IHC) 점수 및/또는 2.0 이상의 동소 혼성화(ISH) 증폭비를 갖는다. 선택적으로, HER2-양성 암은 2.0 초과와 HER2/CEP17 비(형광 또는 발색 동소 혼성화[FISH 또는 CISH]) 또는 6 초과와 유전자 카피수(FISH/CISH 또는 차세대 서열결정법[NGS])를 특징으로 하는 HER2 증폭을 갖는다.
- [0135] "HER2-돌연변이된" 암은 예를 들어, 차세대 서열결정법(NGS) 또는 실시간 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해서 식별될 수 있는 카이나제 도메인 돌연변이를 비롯한, HER2-활성화 돌연변이를 갖는 암 세포를 포함한다. "HER2-돌연변이된" 암은 HER2의 엑손 20 내의 삽입, HER2의 아미노산 잔기 755 내지 759 주변의 결실, 돌연변이 G309A, G309E, S310F, D769H, D769Y, V777L, P780-Y781insGSP, V842I, R896C 중 임의의 것(Bose et al., *Cancer Discov* 2013; 3:1-14), 뿐만 아니라 2종 이상의 고유한 시퀀스에서 발견되는 COSMIC 데이터 내의 이미 보고된 동일한 비동의 추정 활성화 돌연변이(또는 indel)를 특징으로 하는 암을 구체적으로 포함한다. 추가 상세 사항에 대해서는, 예를 들어, 문헌[Stephens et al., *Nature* 2004;431:525-6; Shigematsu et al., *Cancer Res* 2005; 65:1642-6; Buttitta et al., *Int J Cancer* 2006; 119:2586-91; Li et al., *Oncogene* 2008; 27:4702-11; Sequist et al., *J Clin Oncol* 2010; 28:3076-83; Arcila et al., *Clin Cancer Res* 2012; 18:4910-8; Greulich et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:14476-81; 및 Herter-Sprue et al., *Front Oncol* 2013;3:1-10]을 참고하기 바란다. HER2-돌연변이된 암은 예를 들어, HER2-돌연변이된 결장직장암, HER2-돌연변이된 담도암, HER2-돌연변이된 요로상피암, HER2-돌연변이된 방광암, HER2-돌연변이된 침샘암 또는 HER2-돌연변이된 폐암일 수 있다.
- [0136] 본 명세서에서, "항암제"는 암을 치료하는 데 사용되는 약물을 지칭한다. 항암제의 비제한적인 예는 본 명세서에서 화학치료제, HER 이량체화 저해제, HER 항체, 종양 연관된 항원에 대해서 지향되는 항체, 항-호르몬 화합물, 사이토카인, EGFR-표적화 약물, 항-혈관형성제, 타이로신 카이나제 저해제, 성장 저해제 및 항체, 세포독성제, 세포자멸을 유도하는 항체, COX 저해제, 파네실 트랜스퍼라제 저해제, 태아종양 단백질 CA 125에 결합하는 항체, HER2 백신, Raf 또는 ras 저해제, 리포솜 독소루비신, 노포테칸, 탁산, 이중 타이로신 카이나제 저해제, TLK286, EMD-7200, 퍼투주맵, 트라스투주맵, 에를로티닙 및 베바시주맵을 포함한다.
- [0137] "에피토프 2C4"는 항체 2C4가 결합하는 HER2의 세포의 도메인 내의 영역이다. 2C4 에피토프에 본질적으로 결합하는 항체를 스크리닝하기 위해서, 예컨대, 문헌[*Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기술된 일상적인 교차 차단 검정이 수행될 수 있다. 바람직하게는 항체는 HER2에 대한 2C4의 결합을 약 50% 이상 차단한다. 대안적으로, 항체가 HER2의 2C4 에피토프에 본질적으로 결합하는지의 여부를 평가하기 위해서 에피토프 맵핑이 수행될 수 있다. 에피토프 2C4는 HER2의 세포 외 도메인 내의 도메인 II(서열번호 2)로부터의 잔기를 포함한다. 2C4 및 퍼투주맵은 도메인 I, II 및 III(각각 서열번호 1, 2 및 3)의 연결부에서 HER2의 세포의 도메인에 결합한다(Franklin et al. *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)).
- [0138] "에피토프 4D5"는 항체 4D5(ATCC CRL 10463) 및 트라스투주맵이 결합하는 HER2의 세포의 도메인 내의 영역이다. 이러한 에피토프는 HER2의 막관통 도메인에 인접하고, HER2의 도메인 IV(서열번호 4) 내에 존재한다. 4D5 에피토프에 본질적으로 결합하는 항체를 스크리닝하기 위해서, 예컨대, 문헌[*Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Ed Harlow and David Lane (1988)]에 기술된 일상적인 교차 차단 검정이 수행될 수 있다. 대안적으로, 항체가 HER2의 4D5 에피토프(예를 들어, 약 잔기 529 내지 약 잔기 625의 영역(HER2 ECD, 신호 펩타이드를 포함하는 잔기 넘버링 포함)) 내의 임의의 하나 이상의 잔기)에 본질적으로 결합하는지의 여부를 평가하기 위해서 에피토프 맵핑이 수행될 수 있다.
- [0139] "치료"는 치료적 치료 및 예방적 또는 예방 조치 둘 모두를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 것은 암을 이미 갖는 것뿐만 아니라 암이 예방되고자 하는 것을 포함한다. 따라서, 본 명세서에서 치료하고자 하는 환자는 암을 갖는 것으로 진단될 수 있거나 암에 취약하거나 민감할 수 있다.
- [0140] 용어 "유효량"은 환자에서 암을 치료하기에 유효한 약물의 양을 지칭한다. 약물의 유효량은 암 세포의 수를 감소시키고/거나; 종양 크기를 감소시키고/거나; 암 세포가 주변 기관으로 침투하는 것을 저해(즉, 어느 정도 둔화시키고, 바람직하게는 중단)하고/하거나; 종양 전이를 저해(어느 정도 둔화시키고, 바람직하게는 중단)하고/하거나; 종양 성장을 어느 정도 저해하고/하거나; 암과 연관된 증상 중 1종 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고/하거나 존재하는 암 세포를 사멸시킬 수 있는 정도까지, 그것은 세포성장지정성 및/또는 세포독성일 수 있다. 유효량은 무진행 생존을 연장시켜(예를 들어, 고품 종양에 대한 반응 평가,

RECIST, 또는 CA-125 변화에 의해서 측정되는 바와 같음), 목적 반응(부분 반응, PR, 또는 완전 반응, CR 포함)을 초래하고, 전체 생존 시간을 증가시키고/거나 암의 1종 이상의 증상을 개선시킬 수 있다(예를 들어, FOSI 에 의해서 측정되는 바와 같음).

[0141] 용어 "세포독성제"는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 세포의 기능을 저해 또는 예방하고/거나 세포의 파괴를 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소(예를 들어, At<sup>211</sup>, I<sup>131</sup>, I<sup>125</sup>, Y<sup>90</sup>, Re<sup>186</sup>, Re<sup>188</sup>, Sm<sup>153</sup>, Bi<sup>212</sup>, P<sup>32</sup> 및 Lu의 방사성 동위원소), 화학치료제, 및 독소, 예컨대, 소분자 독소 또는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소(이의 단편 및/또는 변이체 포함)를 포함하도록 의도된다.

[0142] "화학요법"은 암의 치료에 유용한 화학 화합물의 사용이다. 화학요법에 사용되는 화학치료제의 예 알킬화제, 예컨대, 티오테과 및 CYTOXAN<sup>(등록상표)</sup> 사이클로스포스파마이드; 알킬 실포네이트, 예컨대, 부실판, 임프로실판 및 피포실판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대, 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌에티오포스포르아마이드 및 트라이메틸올롤로멜라민; TLK 286(TELCYTA<sup>(상표명)</sup>); 아세토제닌스(특히 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, MARINOL<sup>(등록상표)</sup>); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베틀린산; 캄토테신(합성 유사체 토포테칸(HYCAMTIN<sup>(등록상표)</sup> 포함), CPT-11(이리노테칸, CAMPTOSAR<sup>(등록상표)</sup>), 아세틸캄토테신, 스키포렉틴, 및 9-아미노캄토테신); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포사이드; 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스펜지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로르암부실, 클로나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란 노뎀비친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 나이트로소우레아, 예컨대, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트; 항생제, 예컨대, 엔디인 항생제(예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가II(예를 들어, 문헌[Agnew, *Chem Int'l. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)] 참고) 및 안트라사이클린, 예컨대, 아나마이신, AD 32, 알카루비신, 다우노루비신, 독소루비신, 텍스라죽산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, 발루비신, KRN5500, 메노가릴, 디네미신, 예컨대, 디네미신 A, 에스페라미신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 크로모단백질 에네디인 항생제 발색단, 아클라시노미신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마시니스, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신<sup>(등록상표)</sup> 독소루비신(예컨대, 모폴리노-독소루비신, 사이나노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 리포솜 독소루비신, 및 데옥시독소루비신), 에소루비신, 마셀로마이신, 미토마이신, 예컨대, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 켈라라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투버시딘, 우베니백스, 지노스타틴, 및 조루비신; 엽산 유사체, 예컨대, 데뉴테린, 프테롭테린, 및 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자시딘, 6-아자우리딘, 카르모피, 시타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 및 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대, 갈루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스탄올, 페티티오스탄, 및 테스트라톤; 항-아드레날, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄 및 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 폴리닌산(류코보린); 아세글라톤; 항-엽산엽항-신생물제, 예컨대, ALIMTA<sup>(등록상표)</sup>, LY231514 페메트렉세드, 다이하이드로폴레이트 리덕타제 저해제, 예컨대, 메토트렉세이트, 항-대사체, 예컨대, 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이의 전구약물 예컨대, UFT, S-1 및 카페시타빈, 및 티미달레이트 합성효소 저해제 및 글리신아마이드 리보뉴클레오타이드 폼일트랜스퍼라제 저해제, 예컨대, 칼티트렉세드(TOMUDEX<sup>TM</sup>, TDX); 다이하이드로피리미딘 데하이드로게나제의 저해제, 예컨대, 에닐우라실; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레블린산 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대, 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단놀; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK7 다당류 복합체(JHS 내추럴 프러덕츠(JHS Natural Products), 미국 오리건주 유진 소재); 라죽산; 라이족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(ELDISINE<sup>(등록상표)</sup>,

FILDESIN<sup>(등록상표)</sup>); 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라바이노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁산; 클로란부실; 쟈시타빈(GEMZAR<sup>(등록상표)</sup>); 6-티오구아닌; 머캅토포린; 백금; 백금 유사체 또는 백금계 유사체, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴(VELBAN<sup>(등록상표)</sup>); 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴(ONCOVIN<sup>(등록상표)</sup>); 빈카 알칼로이드; 비노렐빈(NAVELBINE<sup>(등록상표)</sup>); 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 토포아이소머라제 저해제, RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체; 뿐만 아니라 상기, 예컨대, CHOP, 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론, 및 5-FU와 류코보린과 조합된 옥살리플라틴(ELOXATIN<sup>(상표명)</sup>)으로의 치료 요법에 대한 약어인 FOLFOX 중 2종 이상의 조합물을 포함한다.

[0143] 또한 이 정의에는 종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하는 작용을 하는 항-호르몬제, 예컨대, 예를 들어, 타목시펜(NOLVADEX<sup>(등록상표)</sup> 타목시펜 포함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON<sup>(등록상표)</sup> 토레미펜을 비롯한 항-에스트로겐 및 선택성 에스트로겐 수용체 조절제(SERM); 아로마타제 저해제; 및 항-안드로겐, 예컨대, 플루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 착생 세포 증식에 관련된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 저해하는 것, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체(EGF-R); 백신, 예컨대, 유전자 요법 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN<sup>(등록상표)</sup> 백신, LEUVECTIN<sup>(등록상표)</sup> 백신, 및 VAXID<sup>(등록상표)</sup> 백신; PROLEUKIN<sup>(등록상표)</sup> rIL-2; LURTOTECAN<sup>(등록상표)</sup> 토포아이소머라제 1 저해제; ABARELIX<sup>(등록상표)</sup> rmRH; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체가 포함된다.

[0144] "탁산"은 유사분열을 저해하고, 미세소관을 방해하는 화학요법이다. 탁산의 예는 파클리탁셀(TAXOL<sup>(등록상표)</sup>; 브리스톨 마이어스 스킵 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴욕주 프린스턴 소재); 파클리탁셀 또는 nab-파클리탁셀의 크레모포-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제형(ABRAXANE<sup>(상표명)</sup>; 어메리칸 파마슈티컬 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샤움버그 소재); 및 도세탁셀(TAXOTERE<sup>(등록상표)</sup>; 롱-프랑 로어(Rhône-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재)을 포함한다.

[0145] "안트라사이클린"은 진균 스트렙토코쿠스 페우세티우스(Streptococcus peucetius)로부터 유래된 항생제 유형이며, 예는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 상기에 열거된 것을 비롯한 임의의 다른 안트라사이클린 화학치료제를 포함한다.

[0146] "안트라사이클린-기반 화학요법"은 1종 이상의 안트라사이클린으로 이루어지거나 이것을 포함하는 화학요법 요법을 지칭한다. 예는 5-FU, 에피루비신, 및 사이클로포스파마이드(FEC); 5-FU, 독소루비신, 및 사이클로포스파마이드(FAC); 독소루비신 및 사이클로포스파마이드(AC); 에피루비신 및 사이클로포스파마이드(EC); 용량 집중(dose-dense) 독소루비신 및 사이클로포스파마이드(ddAC) 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0147] 본 명세서에서의 목적을 위해서, "카보플라틴-기반 화학요법"은 1종 이상의 카보플라틴으로 이루어지거나 이것을 포함하는 화학요법 요법을 지칭한다. 예는 TCH(도세탁셀/TAXOL<sup>(등록상표)</sup>, 카보플라틴 및 트라스투주맵/HERCEPTIN<sup>(등록상표)</sup>)이다.

[0148] "아로마타제 저해제"는 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 저해한다. 아로마타제 저해제의 예는 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티마이드, MEGASE<sup>(등록상표)</sup> 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN<sup>(등록상표)</sup> 엑스메스탄, 폼에스탄(formestane), 파드로졸, RIVISOR<sup>(등록상표)</sup> 보로졸, FEMARA<sup>(등록상표)</sup> 레트로졸, 및 ARIMIDEX<sup>(등록상표)</sup> 아나스트로졸을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 아로마타제 저해제는 레트로졸 또는 아나스트로졸이다.

[0149] "대사길항물질 화학요법"은 대사물질과 구조적으로 유사하지만, 신체에 의해서 생산적 방식으로 사용될 수 없는 작용제의 사용이다. 다수의 대사길항물질 화학요법은 핵산, RNA 및 DNA의 생산을 방해한다. 대사길항물질 화학

치료제의 예는 겐시타빈(GEMZAR<sup>(등록상표)</sup>), 5-플루오로우라실(5-FU), 카페시타빈(XELODA<sup>(상표명)</sup>), 6-머캅토피린, 메 토트렉세이트, 6-티오구아닌, 페메트렉세드, 알티트렉세드, 아라비노실사이토신 ARA-C 시타라빈(CYTOSAR-U<sup>(등록상 표)</sup>), 다카바진(DTIC-DOME<sup>(등록상표)</sup>), 아조사이토신, 데옥시사이토신, 피리드미덴, 플루다라빈(FLUDARA<sup>(등록상표)</sup>), 클 라드라빈, 2-데옥시-D-글루코스 등을 포함한다.

- [0150] "화학요법-내성" 암은 화학요법 요법을 제공받는 동안 암 환자가 진행된 것(즉, 환자는 "화학요법 난치성"임), 또는 화학요법이 완결된 후 환자가 12개월(예를 들어, 6개월) 이내에 진행된 것을 의미한다.
- [0151] 용어 "플라틴"은 본 명세서에서 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 백금 기반 화학요법을 지칭하도록 사용된다.
- [0152] 용어 "플루오로피리미딘"은 본 명세서에서 카페시타빈, 플록스우리딘, 및 플루오로우라실(5-FU)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 대사길항물질 화학요법을 지칭하도록 사용된다.
- [0153] 치료제의 "고정" 또는 "플랫(flat)" 용량은 본 명세서에서 환자의 체중(WT) 또는 체표면적(BSA)과 관련되지 않고 인간 환자에게 투여되는 용량을 지칭한다. 따라서 고정 또는 플랫 용량은 mg/kg 용량 또는 mg/m<sup>2</sup> 용량으로서 제공되지 않고, 치료제의 절대량으로 제공된다.
- [0154] "부하" 용량은 본 명세서에서 일반적으로 환자에게 투여되는 치료제의 초기 용량을 포함하며, 이의 1회 이상의 유지 용량(들)이 이어진다. 일반적으로, 단일 부하 용량이 투여되지만, 다수의 부하 용량이 본 명세서에서 고려 된다. 통상적으로, 투여되는 부하 용량(들)의 양은 투여되는 유지 용량(들)의 양을 초과하고/거나 부하 용량(들)은 유지 용량(들)으로 달성될 수 있는 것보다 더 초기에 치료제의 목적하는 정상 상태 농도를 달성하도록, 유지 용량(들)보다 더 빈번하게 투여된다.
- [0155] "유지" 용량은 본 명세서에서 치료 기간에 걸쳐서 환자에게 투여되는 치료제의 1회 이상의 용량을 지칭한다. 통 상적으로, 유지 용량은 이격된 치료 간격으로, 예컨대, 대략 매주, 대략 2주마다, 대략 3주마다, 또는 대략 4주 마다, 바람직하게는 3주마다 투여된다.
- [0156] "주입" 또는 "주입하는"은 치료 목적을 위해서 약물 함유 용액을 정맥을 통해서 신체 내로 도입하는 것을 지칭 한다. 일반적으로, 이것은 정맥주사(IV) 백을 통해서 달성된다.
- [0157] "정맥주사 백" 또는 "IV 백"은 환자의 정맥을 통해서 투여될 수 있는 용액을 보유할 수 있는 백이다. 일 실시형 태에서, 용액은 식염 용액(예를 들어, 약 0.9% 또는 약 0.45% NaCl)이다. 선택적으로, IV 백은 폴리올레핀 또는 폴리바이닐 클로라이드로부터 형성된다.
- [0158] "바이알"은 액체 또는 동결건조된 제제를 보유하기에 적합한 용기이다. 일 실시형태에서, 바이알은 단회 사용 바이알, 예를 들어, 뚜껑이 있는 20-cc 단회 사용 바이알이다.
- [0159] "패키지 삽입물"은 식품의약국(FDA) 또는 다른 규제 기관의 지시에 의해서 모든 처방 양물의 패키지 내부에 존 재해야 하는 리플렛이다. 리플렛은 일반적으로 약물에 대한 상표명, 이의 일반명, 및 이의 작용 기전; 이의 적 응증 상태, 금기, 경고, 예방책, 역효과, 및 투여형(dosage form)을 포함하며; 권고된 용량, 시간 및 투여 경로 에 대한 설명을 포함한다.
- [0160] 표현 "안전성 데이터"는 약물에 대한 부작용을 모니터링하고 예방하는 방법에 대한 지도를 비롯한, 약물의 안전 성을 사용자에게 설명하기 위해서 이상 반응의 유형별 및 중증도를 나타내는 통제된 임상 시험에서 수득된 데이 터에 관한 것이다. 표 3 및 표 4는 본 명세서에서 퍼투주맵에 대한 안정성 데이터를 제공한다. 안정성 데이터는 표 3 및 표 4에서 임의의 1종 이상(예를 들어, 2종, 3종, 4종 또는 그 초과)의 가장 일반적인 이상 반응(AE) 또 는 부작용(ADR)을 포함한다. 예를 들어, 안정성 데이터는 본 명세서에 개시된 바와 같은 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 설사 및/또는 심장 독성에 관한 정보를 포함한다.
- [0161] "효능 데이터"는 약물이 질환, 예컨대, 암을 효과적으로 치료하는 것을 나타내는 통제된 임상 시험에서 수득된 데이터를 지칭한다.
- [0162] "안정적인 혼합물"은 2종 이상의 약물, 예컨대, 퍼투주맵과 트라스투주맵의 혼합물을 지칭하는 경우 혼합물 중 의 약물 각각이 1종 이상의 분석 검정에 의해서 평가되는 경우 이의 물리적 및 화학적 안정성을 본질적으로 보 유하는 것을 의미한다. 이러한 목적을 위한 예시적인 분석 검정은 색상, 외관 및 투명도(CAC), 농도 및 탁도 분 석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 이온-교환 크로마토그래피(IEC), 모세관 구역 전기영동

(CZE), 이미지 모세관 등전점 맞춤(image capillary isoelectric focusing: iCIEF), 및 효력 검정을 포함한다. 일 실시형태에서, 혼합물은 5°C 또는 30°C에서 최대 24시간 동안 안정적임을 발견하였다.

[0163] "조합하여" 투여하는 것은 병용 투여 및 개별 투여를 포함하며, 이 경우, 1종의 치료제의 투여는 또 다른 치료제의 투여 이전에, 투여와 동시에 및/또는 투여 이후에 일어날 수 있다. 따라서, 퍼투주맙과 트라스투주맙을 조합하여 투여하는 것(퍼투주맙과 트라스투주맙의 조합물의 투여)은 어느 순서이든 병용 투여 및 개별 투여를 포함한다.

[0164] 1종 이상의 약물과 "동시에" 투여되는 약물은 동일한 치료 사이클 동안, 1종 이상의 다른 약물과 동일한 치료일에, 그리고 선택적으로는 1종 이상의 다른 약물과 동시에 투여된다. 예를 들어, 3주마다 제공되는 암 요법의 경우에, 동시에 투여되는 약물은 각각 3주 사이클의 1일에 투여된다.

[0165] **II. 항체 및 화학요법 조성물**

[0166] 항체의 생산을 위해서 사용되는 HER2 항원은 예를 들어, 목적하는 에피토프를 함유하는 HER2 수용체의 세포의 도메인의 가용성 형태 또는 이의 일부일 수 있다. 대안적으로, 세포 표면에서 HER2를 발현하는 세포(예를 들어, HER2를 과발현하도록 형질전환된 NIH-3T3 세포; 또는 암종 세포주, 예컨대, SK-BR-3 세포, 문헌[Stancovski *et al.* *PNAS (USA)* 88:8691-8695 (1991)] 참고)가 항체를 생성시키는 데 사용될 수 있다. 항체를 생성시키는 데 유용한 HER2 수용체의 다른 형태는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

[0167] 본 명세서에서 단클론성 항체를 제조하는 다양한 방법은 관련 기술 분야에서 입수 가능하다. 예를 들어, 단클론성 항체는 문헌[Kohler *et al.*, *Nature*, 256:495 (1975)]에 먼저 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여 또는 재조합 DNA 방법(미국 특허 제4,816,567호)에 의해서 제조될 수 있다.

[0168] 본 발명에 따라서 사용되는 항-HER2 항체, 트라스투주맙 및 퍼투주맙은 상업적으로 입수 가능하다.

[0169] (i) 인간화된 항체

[0170] 비인간 항체를 인간화시키는 방법은 관련 기술 분야에 기술되어 있다. 바람직하게는, 인간화된 항체는 비인간인 공급원으로부터 인간화된 항체 내에 도입된 1종 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "임포트(import)" 잔기라고 지칭되며, 이것은 전형적으로 "임포트" 가변 도메인으로부터 취해진다. 인간화는 윈터(Winter) 및 공동 연구자의 방법(Jones *et al.*, *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239:1534-1536 (1988))에 따라서, 인간 항체의 상응하는 서열에 대해서 추가변 영역 서열을 치환시킴으로써 본질적으로 수행될 수 있다. 따라서, 이러한 "인간화된" 항체는 무손상 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적게 비인간 종으로부터의 상응하는 서열에 의해서 치환된 키메라 항체(미국 특허 제4,816,567호)이다. 실제로, 인간화된 항체는 전형적으로 일부 추가변 영역 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체에서 유사한 부위로부터의 잔기에 의해서 치환된 인간 항체이다.

[0171] 인간화된 항체를 제조하는 데 사용될, 인간 가변 도메인, 경쇄 및 중쇄 둘 모두의 선택은 항원성을 감소시키는 데 매우 중요하다. 소위 "최적합(best-fit)" 방법에 따라서, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열이 공지된 인간 가변-도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해서 스크리닝된다. 이어서 설치류의 서열에 가장 근접한 인간 서열이 인간화된 항체에 대한 인간 프레임워크 영역(FR)으로서 허용된다(Sims *et al.*, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987)). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위군의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정 프레임워크 영역을 사용한다. 동일한 프레임워크가 몇몇 상이한 인간화된 항체를 위해서 사용될 수 있다(Carter *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); Presta *et al.*, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993)).

[0172] 항체가 항원에 대한 높은 친화성 및 다른 바람직한 생물학적 특성을 보유하면서 인간화되는 것이 추가로 중요하다. 이러한 목적을 달성하기 위해서, 바람직한 방법에 따라서, 인간화된 항체는 모체 및 인간화된 서열의 3차원 모델을 사용하여 모체 서열 및 다양한 개념적인 인간화된 산물의 분석 공정에 의해서 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 입수 사용 가능하며, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 친숙하다. 선택된 후보물질 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체배와 구조를 설명 및 도시하는 컴퓨터 프로그램이 입수 가능하다. 이러한 디스플레이의 관찰은, 후보물질 면역글로불린 서열의 기능에서의 그 잔기의 적절한 역할의 분석, 즉 후보물질 면역글로불린이 그의 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, FR 잔기는, 목적하는 항체 특징, 예컨대, 표적 항원(들)에 대한 증가된 친화성이 달성되도록 수용자 및 임포트 서열로부터 선택 및 조합될 수 있다. 일반적으로, 추가변 영역 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적으로

그리고 가장 실질적으로 관련된다.

- [0173] 미국 특허 제6,949,245호에는 HER2에 결합하여 HER 수용체의 리간드 활성화를 차단하는 예시적인 인간화된 HER2 항체의 생산이 기술되어 있다.
- [0174] 인간화된 HER2 항체는 구체적으로 참고로 본 명세서에 명확하게 포함되고, 본 명세서에 규정된 미국 특허 제 5,821,337호의 표 3에 기술된 바와 같은 트라스투주맙; 및 인간화된 2C4 항체, 예컨대, 본 명세서에 기술 및 규정된 퍼투주맙을 포함한다.
- [0175] 본 명세서에서 인간화된 항체는 예를 들어, 인간 가변 중쇄 도메인 내에 혼입된 비인간 초가변 영역 잔기를 포함할 수 있고, 문헌[Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)]에 제시된 가변 도메인 넘버링 시스템을 사용하여 69H, 71H 및 73H로 이루어진 군으로부터 선택된 위치에서 프레임워크 영역(FR) 치환을 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 인간화된 항체는 위치 69H, 71H 및 73H 중 2개 또는 모두에서 FR 치환을 포함한다.
- [0176] 본 명세서에서 관심대상의 예시적인 인간화된 항체는 가변 중쇄 도메인 상보성 결정 잔기 GFTFTDYTMX(서열번호 17)(여기서 X는 바람직하게는 D 또는 S임); DVNPNSSGGSIYNQRFKG(서열번호 18); 및/또는 NLGPSFYFDY(서열번호 19)를 포함하는데, 이것은 선택적으로 이러한 CDR 잔기의 아미노산 변형을 포함하고, 예를 들어, 여기서 변형은 항체의 친화성을 본질적으로 유지시키거나 개선시킨다. 예를 들어, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 항체 변이체는 상기 가변 중쇄 CDR 서열 내에 약 1개 내지 약 7개 또는 약 5개의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어, 하기에 기술된 바와 같은, 친화성 성숙에 의해서 제조될 수 있다.
- [0177] 인간화된 항체는 예를 들어, 상기 단락에서의 가변 중쇄 도메인 CDR 잔기에 더하여, 가변 경쇄 도메인 상보성 결정 잔기 KASQDVSIGVA(서열번호 20); SASYX<sup>1</sup>X<sup>2</sup>X<sup>3</sup>(여기서 X<sup>1</sup>는 바람직하게는 R 또는 L이고, X<sup>2</sup>는 바람직하게는 Y 또는 E이고, X<sup>3</sup>은 바람직하게는 T 또는 S임)(서열번호 21); 및/또는 QQYIYPYT(서열번호 22)를 포함할 수 있다. 이러한 인간화된 항체는 상기 CDR 잔기의 아미노산 변형을 선택적으로 포함하고, 예를 들어, 여기서 변형은 항체의 친화성을 본질적으로 유지시키거나 개선시킨다. 예를 들어, 항체 변이체는 상기 가변 경쇄 CDR 서열 내에 약 1개 내지 약 7개 또는 약 5개의 아미노산 치환을 가질 수 있다. 이러한 항체 변이체는 예를 들어, 하기에 기술된 바와 같은, 친화성 성숙에 의해서 제조될 수 있다.
- [0178] 본 출원은 또한 HER2에 결합하는 친화성 성숙된 항체를 고려한다. 모 항체는 인간 항체 또는 인간화된 항체, 예를 들어, 각각 서열번호 7 및 8의 가변 경쇄 및/또는 가변 중쇄 서열을 포함하는(즉, 퍼투주맙의 VL 및/또는 VH를 포함하는) 것일 수 있다. 퍼투주맙의 친화성 성숙된 변이체는 바람직하게는 무린 2C4 또는 퍼투주맙의 친화성보다 우수한 친화성(예를 들어, HER2-세포의 도메인(ECD) ELISA를 사용하여 측정되는 경우, 예를 들어, 약 2배 또는 약 4배, 내지 약 100배 또는 약 1000배 개선된 친화성)으로 HER2 수용체에 결합한다. 치환을 위한 예시적인 가변 중쇄 CDR 잔기는 H28, H30, H34, H35, H64, H96, H99, 또는 2중 이상(예를 들어, 이들 잔기의 2중, 3중, 4중, 5중, 6중, 또는 7중)의 조합물을 포함한다. 변형을 위한 가변 경쇄 CDR 잔기의 예는 L28, L50, L53, L56, L91, L92, L93, L94, L96, L97 또는 2중 이상(예를 들어, 이들 잔기의 2중 내지 3중, 4중, 5중 또는 최대 10중)의 조합물을 포함한다.
- [0179] 트라스투주맙을 비롯한, 이의 인간화된 변이체를 생성시키기 위한 무린 4D5 항체의 인간화는 미국 특허 제 5,821,337호, 제6,054,297호, 제6,407,213호, 제6,639,055호, 제6,719,971호 및 제6,800,738호, 뿐만 아니라 문헌[Carter *et al.* PNAS (USA), 89:4285-4289 (1992)]에 기술되어 있다. HuMAb4D5-8(트라스투주맙)은 마우스 4D5 항체보다 3-배 더 강하게 HER2 항원에 결합하였고, 인간 효과기 세포의 존재 하에서 인간화된 항체의 유도된 세포독성 활성도를 허용하는 이차 면역 기능(ADCC)을 가졌다. HuMAb4D5-8은 V<sub>L</sub> κ 하위군 I 공통 프레임워크에 혼입된 가변 경쇄(V<sub>L</sub>) CDR 잔기, 및 V<sub>H</sub> 하위군 III 공통 프레임워크 내에 혼입된 가변 중쇄(V<sub>H</sub>) CDR 잔기를 포함하였다. 항체는 V<sub>H</sub>의 위치 71, 73, 78 및 93(FR 잔기의 카뎀 넘버링)으로서의 프레임워크 영역(FR) 치환; 및 V<sub>L</sub>의 위치 66(FR 잔기의 카뎀 넘버링)에서의 FR 치환을 포함하였다. 트라스투주맙은 비-A 알로타입 인간 γ 1 Fc 영역을 포함한다.
- [0180] 인간화된 항체 또는 친화성 성숙된 항체의 다양한 형태가 고려된다. 예를 들어, 인간화된 항체 또는 친화성 성숙된 항체는 항체 단편일 수 있다. 대안적으로, 인간화된 항체 또는 친화성 성숙된 항체는 무손상 항체,

예컨대, 무손상 IgG1 항체일 수 있다.

[0181] (ii) 퍼투주맙 조성물

[0182] HER2 항체 조성물의 일 실시형태에서, 조성물은 주요 중 퍼투주맙 항체 및 이의 2종 이상의 변이체의 혼합물을 포함한다. 퍼투주맙 주요 중 항체의 본 명세서에서의 바람직한 실시형태는 서열번호 5 및 6의 가변 경쇄 및 가변 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것이고, 가장 바람직하게는 서열번호 11의 경쇄 아미노산 서열, 및 서열번호 12의 중쇄 아미노산 서열을 포함하는 것(이의 서열의 탈아미노화되고/되거나 산화된 변이체 포함)이다. 일 실시형태에서, 조성물은 주요 중 퍼투주맙 항체와 아미노-말단 리더 연장부를 포함하는 이의 아미노산 서열 변이체의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 아미노-말단 리더 연장부는 항체 변이체의 경쇄 상에(예를 들어, 항체 변이체의 하나 또는 2개의 경쇄 상에) 존재한다. 주요 중 HER2 항체 또는 항체 변이체는 전장 항체 또는 항체 단편(예를 들어, F(ab)=2 단편의 Fab)일 수 있지만, 바람직하게는 둘 모두는 전장 항체이다. 항체 변이체는 본 명세서에서 이의 중쇄 또는 경쇄 중 임의의 하나 이상 상에 아미노-말단 리더 연장부를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 아미노-말단 리더 연장부는 항체의 하나 또는 2개의 경쇄 상에 존재한다. 아미노-말단 리더 연장부는 바람직하게는 VHS-를 포함하거나 이것으로 이루어진다. 조성물 중의 아미노-말단 리더 연장부의 존재는 N-말단 서열 분석, 전하 이질성에 대한 검정(예를 들어, 양이온 교환 크로마토그래피 또는 모세관 구역 전기영동), 질량 분광분석법 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다양한 분석 기술에 의해서 검출될 수 있다. 조성물 중의 항체 변이체의 양은 일반적으로 변이체를 검출하는 데 사용되는 임의의 검정(바람직하게는 N-말단 서열 분석)의 검출 한계치를 구성하는 양에서부터 주요 중 항체의 양보다 적은 양까지의 범위이다. 일반적으로, 조성물 중의 항체 분자의 약 20% 이하(예를 들어, 약 1% 내지 약 15%, 예를 들어, 5% 내지 약 15%)가 아미노-말단 리더 연장부를 포함한다. 이러한 백분율 양은 바람직하게는 정량적 N-말단 서열 분석 또는 양이온 교환 분석(바람직하게는 고분해능의 약한 양이온-교환 칼럼, 예컨대, PROPAC WCX-10(상표명) 양이온 교환 칼럼 사용)을 사용하여 결정된다. 아미노-말단 리더 연장 변이체 이외에, 중쇄 중 하나 또는 둘 모두 상에 C-말단 라이신 잔기를 포함하는 항체, 탈아미노화된 항체 변이체 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 주요 중 항체 및/또는 변이체의 추가 아미노산 서열 변경이 고려된다.

[0183] 또한, 주요 중 항체 또는 변이체는 글리코실화 변이체를 추가로 포함할 수 있고, 이의 비제한적인 예는 이의 Fc 영역에 부착된 G1 또는 G2 올리고당 구조를 포함하는 항체, 이의 경쇄에 부착된 탄수화물 모이어티(예를 들어, 항체의 하나 또는 2개의 경쇄에 부착된, 예를 들어, 하나 이상의 라이신 잔기에 부착된 하나 또는 2개의 탄수화물 모이어티, 예컨대, 글루코스 또는 갈락토스)를 포함하는 항체, 하나 또는 2개의 비글리코실화된 중쇄를 포함하는 항체, 또는 이의 하나 또는 2개의 중쇄에 부착된 시알리데이트화된(sialidated) 올리고당을 포함하는 항체 등을 포함한다.

[0184] 조성물은 유전자 조작된 세포주, 예를 들어, HER2 항체를 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포주로부터 회수될 수 있거나, 펩타이드 합성에 의해서 제조될 수 있다.

[0185] 예시적인 퍼투주맙 조성물에 관한 추가 정보에 대해서는, 미국 특허 제7,560,111호 및 제7,879,325호 뿐만 아니라 제US 2009/0202546A1호를 참고하기 바란다.

[0186] (iii) 트라스투주맙 조성물

[0187] 트라스투주맙 조성물은 일반적으로 주요 중 항체(각각 서열번호 13 및 14의 경쇄 및 중쇄 서열), 및 이의 변이체 형태, 특히 산성 변이체(탈아미노화된 변이체 포함)의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 조성물 중의 이러한 산성 변이체의 양은 약 25% 미만, 또는 약 20% 미만, 또는 약 15% 미만이다(미국 특허 제6,339,142호 참고). 또한, 양이온-교환 크로마토그래피에 의해서 분할 가능한 트라스투주맙의 형태에 관한 문헌[Harris et al., *J. Chromatography, B* 752:233-245 (2001)]을 참고하기 바람직하며, 이것은 피크 A(경쇄 둘 모두에서 Asp로 탈아미노화된 Asn30); 피크 B(하나의 중쇄에서 이소Asp로 탈아미노화된 Asn55); 피크 1(하나의 경쇄에서 Asp로 탈아미노화된 Asn30); 피크 2(하나의 경쇄에서 Asp로 탈아미노화된 Asn30, 및 하나의 중쇄에서 아이소Asp로 이성질체화된 Asp102); 피크 3(주요 피크 형태 또는 주요 중 항체); 피크 4(하나의 중쇄에서 이소Asp로 이성질체화된 Asp102); 및 피크 C(하나의 중쇄 내의 Asp102 석신이미드(Asu))를 포함한다. 이러한 변이체 형태 및 조성물이 본 명세서에서 본 발명에 포함된다.

[0188] III. 요법에 대한 환자의 선택

[0189] HER2 발현 또는 증폭의 검출을 사용하여 본 발명에 따른 치료를 위한 환자를 선택할 수 있다. 몇몇 FDA-승인된 상업적인 검정이 HER2-양성, HER2-발현, HER2-과발현 또는 HER2-증폭된 암 환자를 식별하는 데 사용 가능하다.

이러한 방법은 HERCEPTEST<sup>(등록상표)</sup>(다코(Dako)) 및 PATHWAY<sup>(등록상표)</sup> HER2(면역조직화학 (IHC) 검정) 및 PathVysion<sup>(등록상표)</sup> 및 HER2 FISH pharmDx(상표명)(FISH 검정)를 포함한다. 사용자는 각각의 검정의 보정 및 성능에 대한 정보에 대해서 특정 검정 키트의 패키지 삽입물을 참조해야 한다.

- [0190] 예를 들어, HER2 발현 또는 과발현은 예를 들어, HERCEPTEST<sup>(등록상표)</sup>(다코)를 사용하여, IHC에 의해서 분석될 수 있다. 종양 생검으로부터의 파라핀 포매된 조직 절편을 IHC 검정에 적용하고, 하기와 같이 HER2 단백질 염색 강도 기준을 부여하였다:
- [0191] 점수 0 어떠한 염색도 관찰되지 않거나 종양 세포의 10% 미만에서 막 염색이 관찰됨.
- [0192] 점수 1+ 종양 세포의 10% 초과에서 희미하게/미미하게 감지 가능한 막 염색이 관찰됨. 세포는 이의 막의 부분에서만 염색된다.
- [0193] 점수 2+ 종양 세포의 10% 초과에서 약하거나 중간인 완전 막 염색이 관찰됨.
- [0194] 점수 3+ 종양 세포의 10% 초과에서 중간이거나 강한 완전 막 염색이 관찰됨.
- [0195] HER2 과발현 평가에 대해서 0 또는 1+ 점수를 갖는 종양은 HER2-음성이라고 특징규명될 수 있는 반면, 2+ 또는 3+ 점수를 갖는 종양은 HER2-양성으로서 특징규명될 수 있다.
- [0196] HER2를 과발현하는 종양은, 세포당 발현되는 HER2 분자의 카피수에 상응하는 면역조직화학 점수에 의해서 등급 매겨질 수 있고, 하기와 같이 생화학적으로 결정될 수 있다:
- [0197] 0 = 0 내지 10,000개 카피/세포,
- [0198] 1+ = 적어도 약 200,000개 카피/세포,
- [0199] 2+ = 적어도 약 500,000개 카피/세포,
- [0200] 3+ = 적어도 약 2,000,000개 카피/세포.
- [0201] 타이로신 카이나제의 리간드-독립적인 활성화로 이어지는 3+ 수준의 HER2의 과발현(Hudziak *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:7159-7163 (1987))이, 유방암의 대략 30%에서 일어나며, 이들 환자에서, 무재발 (relapse-free) 생존 및 전체 생존이 감소된다(Slamon *et al.*, *Science*, 244:707-712 (1989); Slamon *et al.*, *Science*, 235:177-182 (1987)).
- [0202] HER2 단백질 과발현 및 유전자 증폭의 존재는 상당한 상관관계가 있으며, 따라서, 대안적으로, 또는 추가로, 유전자 증폭을 검출하기 위한 검정인, 동소 혼성화(ISH), 예를 들어, 형광 동소 혼성화(FISH)의 사용은 또한 본 발명에 따른 치료에 적절한 환자의 선택을 위해서 사용될 수 있다. FISH 검정, 예컨대, INFORM(상표명)(벤타나 (Ventana)(미국 아리조나주 소재)에 의해서 판매됨) 또는 PathVysion<sup>(등록상표)</sup> (비시스(Vysis), 미국 일리노이주 소재)을 폼알린-고정된, 파라핀-포매된 종양 조직 상에서 수행하여 종양에서 (존재하는 경우) HER2 증폭의 정도를 결정할 수 있다.
- [0203] 가장 일반적으로, HER2-양성 상태는 상기 방법 중 임의의 것을 사용하여, 기록 보존(archival) 파라핀-포매된 종양 조직을 사용하여 확인된다.
- [0204] 바람직하게는, 2+ 또는 3+ IHC 점수를 갖고/갖거나 FISH 또는 ISH 양성인 HER2-양성 환자가 본 발명에 따른 치료를 위해서 선택된다. 3+ IHC 점수 및 FISH/ISH 양성성을 갖는 환자가 본 발명에 따른 치료에 특히 적합하다.
- [0205] HER2-지향된 요법에 대한 반응성과 연관된 HER2 돌연변이가 또한 식별되었다. 이러한 암은 HER2의 엑손 20 내의 삽입, HER2의 아미노산 잔기 755 내지 759 주변의 결실, 돌연변이 G309A, G309E, S310F, D769H, D769Y, V777L, P780-Y781insGSP, V842I, R896C 중 임의의 것(Bose *et al.*, *Cancer Discov* 2013; 3:1-14), 뿐만 아니라 2종 이상의 고유한 시퀀스에서 발견되는 COSMIC 데이터 내의 이미 보고된 동일한 비동의 추정 활성화 돌연변이(또는 indel)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0206] 또한 퍼투주말을 사용한 요법에 대해서 환자를 스크리닝하기 위한 대안적인 검정 및 실시예에 대해서는, 미국 특허 제7,981,418호를 참고하기 바란다.
- [0207] **IV. 약제학적 제형**

- [0208] 목적하는 순도를 갖는 항체를 선택적인 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 함께 혼합함으로써 일반적으로 동결건조 제형 또는 수성 용액의 형태의 저장을 위한 본 발명에 따라서 사용되는 HER2 항체의 치료 제형을 제조한다(Remington's Pharmaceutical Sciences 16<sup>th</sup> edition, Osol, A. Ed. (1980)). 항체 결정이 또한 고려된다(미국 특허 출원 제2002/0136719호 참고). 허용 가능한 담체, 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충액, 예컨대, 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸 벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대, 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신; 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이팅제, 예컨대, EDTA; 당, 예컨대, 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염형성 반대이온, 예컨대, 나트륨; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대, TWEEN(상표명), PLURONICS(상표명) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 동결건조 항체 제형은 본 명세서에 참고로 명확히 포함되는 국제 특허 제 WO 97/04801호에 기술되어 있다.
- [0209] 동결건조 항체 제형은 본 명세서에 참고로 명확히 포함된 미국 특허 제6,267,958호, 제6,685,940호 및 제 6,821,515호에 기술되어 있다. 바람직한 HERCEPTIN<sup>(등록상표)</sup> (트라스투주맵) 제형은 정맥내 (IV) 투여를 위한 멸균된 백색 내지 연황색 무보존제 동결건조 분말이며, 440mg의 트라스투주맵, 400mg의 알파 α, α-트레할로스 무수물, 9.9mg의 L-히스티딘-HCl, 6.4mg의 L-히스티딘, 및 1.8mg의 폴리솔베이트 20, USP를 포함한다. 보존제로서 1.1%의 벤질 알코올을 함유하는 20ml의 주사용 정균수(bacteriostatic water for injection: BWFI)의 재구성온 대략 6.0의 pH에서, 21mg/ml의 트라스투주맵을 함유하는 다회-용량 용액을 생성한다. 추가 상세 사항에 대해서는, 트라스투주맵 처방 정보를 참고하기 바란다.
- [0210] 치료적 용도에 바람직한 퍼투주맵 제형은 20mM의 히스티딘 아세테이트, 120mM의 수크로스, 0.02%의 폴리솔베이트 20, pH 6.0 중의 30mg/ml의 퍼투주맵을 포함한다. 대체 퍼투주맵 제형은 25mg/ml 퍼투주맵, 10mM의 히스티딘-HCl 완충액, 240mM의 수크로스, 0.02%의 폴리솔베이트 20, pH 6.0을 포함한다.
- [0211] 실시예에 기술된 임상 시험에서 사용되는 위약의 제형은 활성 작용제가 없는 퍼투주맵과 동일하다.
- [0212] 본 명세서에서 제형은 치료하고자 하는 특정 적응증에 필요한 바와 같은 1종 초과 활성 화합물, 바람직하게는 서로 부정적으로 영향을 미치지 않는 상보적인 활성도를 갖는 것을 또한 함유할 수 있다. HER 이량체화 저해제와 조합될 수 있는 다양한 약물이 하기 방법 섹션에 기술되어 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 유효한 양의 조합물로 적합하게 존재한다.
- [0213] 생체내 투여를 위해서 사용될 제형은 멸균성이어야 한다. 이것은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해서 쉽게 달성된다.
- [0214] **V. 치료 방법**
- [0215] 본 발명에 따라서, 퍼투주맵 및 트라스투주맵은 적용 가능한 처방 정보에 따라서 투여된다.
- [0216] 퍼투주맵은 전형적으로 정맥내 주입에 의해서 3주마다 투여되며, 60분에 걸쳐서 투여되는 제1 840mg 주입으로 시작하여, 그 다음 30 내지 60분에 걸쳐서 투여되는 420mg의 제2 및 임의의 후속 정맥내 주입이 이어진다. 적합한 투여 스케줄의 추가 상세사항은 트라스투주맵 처방 정보 및 실시예에 제공되어 있다.
- [0217] 트라스투주맵은 전형적으로 정맥내 주입에 의해서 3주마다 투여되며, 90분에 걸친 제1 8mg/kg 부하 용량으로 시작하여, 그 다음 30 내지 60분에 걸쳐서 투여되는 제2 및 임의의 후속 정맥내 주입 6mg/kg 유지 용량이 이어진다. 적합한 투여 스케줄의 추가 상세사항은 트라스투주맵 처방 정보 및 실시예에 제공되어 있다.
- [0218] 퍼투주맵 및 트라스투주맵은 동일한 방문 중에, 어느 순서로든 투여될 수 있다.
- [0219] **VI. 제조품**
- [0220] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘 또는 폐암의 치료에 유용한 물질을 함유하는 제조품이 제공된다. 제조품은 고정 용량의 퍼투주맵을 갖는 바이알을 포함하며, 여기서 고정 용량은 대략 420mg, 대략 525mg, 대략 840mg, 또는 대략 1050mg의 퍼투주맵, 예컨대, 420mg 또는 840mg의 퍼투주맵이다.

제조품은 바람직하게는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다. 패키지 삽입물은 고정 용량을 HER2-양성, HER2-증폭된, 또는 HER2-돌연변이된 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘 또는 폐암을 갖는 환자에게 본 명세서에 기술되고 청구된 바와 같이, 트라스투주맵과 조합하여 투여하는 것에 대한 설명을 제공할 수 있다. 특정 실시형태에서, 패키지 삽입물은 결장직장암, 담도암, 요로상피암, 방광암, 침샘암 또는 폐암, 예컨대, 진행성(국소 진행성 또는 전이성) 및/또는 치료 내성 결장직장, 담도, 요로상피, 방광, 침샘 또는 폐암의 치료에 대한 설명을 제공한다.

[0221] 일 실시형태에서, 제조품은 2개의 바이알을 포함하는데, 여기서 제1 바이알은 대략 840mg의 고정 용량의 퍼투주맵을 함유하고, 제2 바이알은 대략 420mg의 고정 용량의 퍼투주맵을 함유한다.

[0222] 또 다른 실시형태에서, 제조품은 2개의 바이알을 포함하는데, 여기서 제1 바이알은 대략 1050mg의 고정 용량의 퍼투주맵을 함유하고, 제2 바이알은 대략 525mg의 고정 용량의 퍼투주맵을 함유한다.

[0223] 일 실시형태에서 본 명세서에서 제조품은 암 환자에게 투여하기에 적합한 퍼투주맵과 트라스투주맵의 안정적인 혼합물을 함유하는 정맥주사(IV) 백을 포함한다. 선택적으로, 혼합물은 예를 들어, 약 0.9% NaCl 또는 약 0.45% NaCl을 포함하는 염수 용액 중에 존재한다. 예시적인 IV 백은 폴리올레핀 또는 폴리바이닐 클로라이드 주입 백, 예를 들어, 250ml IV 백이다. 본 발명의 일 실시형태에 따라서, 혼합물은 약 420mg 또는 약 840mg의 퍼투주맵 및 약 200mg 내지 약 1000mg의 트라스투주맵(예를 들어, 약 400mg 내지 약 900mg의 트라스투주맵)을 포함한다.

[0224] 선택적으로, IV 백 내의 혼합물은 5°C 또는 30°C에서 최대 24시간 동안 안정적이다. 혼합물의 안정성은 색상, 외관 및 투명도(CAC), 농도 및 탁도 분석, 미립자 분석, 크기 배제 크로마토그래피(SEC), 이온-교환 크로마토그래피(IEC), 모세관 구역 전기영동(CZE), 이미지 모세관 등전점 맞춤(iCIEF), 및 효력 검정으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 검정에 의해서 평가될 수 있다.

[0225] 또 다른 실시형태에서, 제조품은 약 420mg의 퍼투주맵을 함유하는 단일-용량 바이알을 포함한다.

[0226] **VII. 생물학적 물질의 기탁**

[0227] 하기 하이브리도마 세포주를 어메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection)(미국 20110-2209 버지니아주 머내서스 유니버시티 블러버드 10801 소재)(ATCC)에 기탁하였다:

[0228]	항체 명칭	ATCC 번호	기탁일
[0229]	4D5	ATCC CRL 10463	1990년 5월 24일
[0230]	2C4	ATCC HB-12697	1999년 4월 8일

표 1

서열의 표

설명	서열번호	도
HER2 도메인 I	1	1
HER2 도메인 II	2	1
HER2 도메인 III	3	1
HER2 도메인 IV	4	1
2C4 가변 경쇄	5	2A
2C4 가변 중쇄	6	2B
574/퍼투주맙 가변 경쇄	7	2A
574/퍼투주맙 가변 중쇄	8	2B
인간 V <sub>L</sub> 공통 프레임워크	9	2A
인간 V <sub>H</sub> 공통 프레임워크	10	2B
퍼투주맙 경쇄	11	3A
퍼투주맙 중쇄	12	3B
트라스투주맙 경쇄	13	4A
트라스투주맙 중쇄	14	4B
변이체 퍼투주맙 경쇄	15	5A
변이체 퍼투주맙 중쇄	16	5B
GFTFTDYTMX	17	
DVNFNSGGSIYNQRFKG	18	
NLGPSEYFDY	19	
KASQDVSIQVA	20	
SASYX <sup>2</sup> X <sup>3</sup>	21	
QQYYIYPYT	22	

[0231]

[0232]

본 발명의 추가 상세사항은 하기 비제한적인 실시예로 예시된다. 본 명세서에서 모든 인용의 개시내용은 본 명세서에 명확히 참고로 포함된다.

[0233]

실시예를 비롯하여 본 명세서에 전체에서 사용되는 바와 같은, 약어의 목록 및 용어의 정의를 하기 표에 제공한다.

[0234] 약어의 목록 및 용어의 정의

약어	정의
AE	이상 반응
ALT(SGPT)	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ALP	알칼린 포스파타제
ANC	절대 호중구수
AST(SGOT)	아스파테이트 아미노트랜스퍼라제
AUC	농도-시간 곡선 하 면적
BID	1 일 2회
BML	검출 한계치 미만
BSA	체표면적
BUN	혈액 요소 질소
BWFI	주사용 정균수
CBC	전체 혈구수
CFR	연방 규정집
CHF	울혈성 심부전
CI	신뢰 구간
CISH	발색 동소 혼성화
CLIA	임상 실험실 개선 수정법(Clinical Laboratory Improvement Amendments)
$C_{max}$	관찰된 최대 농도
CMP	종합적 대사 프로파일
COSMIC	암에서 체세포 돌연변이의 카탈로그
CR	완전 반응
CRF	사례 보고 폼
CRO	임상 시험 수탁기관
CT	컴퓨터 단층촬영
CTCAE	일반적인 이상 반응 범주(Common Terminology Criteria for Adverse Events)
<i>ctDNA</i>	순환 종양 DNA
cuSCC	피부 편평 세포 암종
DCR	질환 제어율
DILI	약물-유도된 간 손상
EC	윤리 위원회
eCRF	전자적 사례 보고 폼
ECG	심전도
ECHO	심장초음파

[0235]

약어	정의
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status(동부 협동 종양학 그룹 성능 상태)
EDC	전자 데이터 수집
EGFR	상피 성장 인자 수용체
ERK	세포외 신호-조절된 카이나제
FDA	식품의약품국
FISH	형광 동소 혼성화
FSH	여포 자극 호르몬
G-CSF	과립구 집락-자극 인자
GCP	임상시험 실시기준
GGT	감마-글루탐일 트랜스퍼라제
GI	위장관
hCG	인간 융모막 고나도트로핀
HER2	인간 상피 성장 인자 2
HPSA	미국 심부전 학회
HIPAA	건강 보험 양도 및 책임법(Health Insurance Portability and Accountability Act)
IB	임상 자료집
ICH	국제 의약품 규제 조화 위원회(International Conference on Harmonisation)
IHC	면역조직화학
ILD	간질성 폐 질환
IMP	연구용 의학 제품
IND	시험용 신약(신청)
INR	국제 표준화 비율
IRB	임상 시험 위원회(Institutional Review Board)
IWRS	대화형 웹 응답 시스템
KA	각질가시세포종
LPLV	마지막 환자, 마지막 방문
LVEF	좌심실 박출률
MAPK	미토겐-활성화 단백질 카이나제
MedDRA	국제 의학 용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEK	MAPK/ERK 카이나제
MRI	자기 공명 영상
MUGA	다중 게이트 획득(multiple-gated acquisition)(스캔)
NCI	국립 암연구소

[0236]

약어	정의
NGS	차세대 서열결정법
NSCLC	비소세포 폐암
NYHA	뉴욕 심장 학회
ORR	전체 반응률
OS	전체 생존
1년 OS	1년 생존율
PCR	중합효소 연쇄 반응
PD	진행형 질환
PET	양전자 방출 단층촬영술(스캔)
PFS	무진행 생존
PO	경구
PR	부분 반응
PTCH-1	단백질 패치트 호몰로그(patched homolog)-1(유전자)
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준
RT-PCR	실시간 중합효소 연쇄 반응
RVO	망막 정맥 폐쇄
SAE	심각한 이상 반응
SCRI	사라 캐논 연구소(Sarah Cannon Research Institute)
SD	안정적인 질환
SMO	평활화(smoothened)(유전자)
T <sub>max</sub>	최대 농도까지의 시간
ULN	정상 상한치
USPI	U.S. 패키지 삽입물
VAF	변이체 대립유전자 빈도
WCBP	임신 가능성이 있는 여성

[0237]

[0238]

**실시예 1**

[0239]

**HER2 과발현, 증폭 또는 HER2-활성화 돌연변이를 특징으로 하는 암을 갖는 환자에 대해서 트라스투주맙과 퍼투주맙을 평가하는 IIa상 임상 연구**

[0240]

이것은 미국에서 수행된 다기관, 비무작위화, 개방 표지 IIa상 연구(마이페쓰웨이연구; ML28897; NCT2091141)이다. 4종의 상이한 치료 요법을 치료 표준 치료의 투여 이후에 진행된 진행성 고형 종양을 갖는 환자 또는 표준 요법이 존재하지 않는 환자 또는 임상 이익을 전달할 요법이 주치의 판단에 따라서 입수 가능하지 않고/않거나 적합한 선택이 아닌 환자 및 표적화 요법의 시험이 최상의 입수 가능한 치료 선택인 것으로 간주되는 환자의 군에서 동시에 평가할 것이다. HER2 과발현, 증폭, 또는 HER2-활성화 돌연변이를 특징으로 하는 고형 종양을 갖는 환자의 치료가 연구된 치료 요법 중 하나이다. 이러한 임상 시험에 대한 연구 계획을 도 6에 나타낸다.

[0241]

**목적**

[0242]

**일차 목적**

[0243]

본 연구에 대한 일차 목적은 진행성 고형 종양을 갖고, 1) 이러한 작용제 중 하나에 대한 반응을 예측하는 분자적 변경(돌연변이, 유전자 발현 이상)을 갖고, 2) 이러한 작용제의 사용에 대한 어떠한 이전의 승인된 적응증을 갖지 않고, 3) 로슈/제넨테크(Roche/Genentech)-후원된 중재적 시험에 부적격하고, 4) 임상 이익을 전달할 요법이 주치의의 판단에 따라서 입수 가능하지 않고/않거나 적합한 선택이 아닌 환자에서 트라스투주맙과 퍼투주맙의 효능(연구자-평가된 전체 반응에 의해서 결정됨)을 평가하는 것이다.

[0244]

**이차 목적**

[0245]

본 연구에 대한 이차 목적은 하기와 같다:

[0246]

연구된 종양 유형에 대한 연구 의약의 안정성 및 내약성을 평가하기 위함

[0247]

치료 반응과 종양 유전자 이상의 패턴의 연관성을 보여주려는 목적을 위해서 본 연구에서 치료된 모든 환자의 분자 프로파일링 데이터를 수집 및 저장하기 위함

[0248]

**탐색적 바이오마커 목적**

- [0249] 본 연구에 대한 탐색적 바이오마커 목적은 하기와 같다:
- [0250] 혈액-기반 차세대 서열결정법(NGS) 및 연구 의약에 대한 반응(즉, 예측 바이오마커)에 의해서 식별된 체세포 종양 특이적 돌연변이의 수준 및 특징의 연관성, 더 중증의 질환 상태로의 진행(즉, 예후 바이오마커), 연구 의약에 대한 획득된 내성, 연구 의약의 활성도의 증거, 및 효능의 표준 측정치를 평가하기 위함.
- [0251] 질환의 진행을 더 양호하게 이해하기 위해서 혈액-기반 NGS에 의해서 식별된 체세포 종양-특이적 돌연변이의 수준 및 특징의 연관성을 평가하기 위함.
- [0252] **연구 설계**
- [0253] **포함 기준**
- [0254] 환자는 연구 참여를 위해서 하기 기준을 충족해야 한다:
- [0255]
  - 본 시험의 특징을 이해하고, 문서화된 사전 동의를 제공할 수 있음
- [0256]
  - 연령 18세 이상
- [0257]
  - 연구 및 추적 절차에 적극적이고, 이를 따름
- [0258]
  - 기대 수명 12주 이상
- [0259]
  - 조직학적으로 문서화된 전이성 암(고형 종양, 혈액 악성종양)
- [0260]
  - 종양 조직이 하기 이상 중 적어도 하나를 나타낸 임상 시험실 개선 수정법(CLIA)-공인된 시험실로부터의 분자적 시험 결과:
- [0261]
  - HER2 과발현, 증폭 또는 HER2-활성화 돌연변이
- [0262]
  - 환자 적격성에 대해서 사용된 분자적 시험 결과는 가장 최근의 종양 생검으로부터 입수해야 했다. (주석: 신규 생검은 필요하지 않음)
- [0263]
  - 전이성 암에 대한 표준 1차 요법을 제공받은 환자(1차 요법이 존재하지 않는 종양 제외) 및 표적화 요법의 시험이 최상의 사용 가능한 치료 선택인 것으로 간주되는 환자. 적격 환자는 임상 이익을 전달할 입수 가능한 요법을 갖지 않고/않거나 주치의의 판단에 따라서 적합한 선택이 아니어야 한다.
- [0264]
  - 특정 배정된 연구 약물 또는 동일한 표적을 공유하는 임의의 다른 약물로의 어떠한 이전 치료도 없음
- [0265]
  - 연구 참여의 시기의 진행형 암
- [0266]
  - 고형 종양 버전 1.1의 반응 평가 기준(RECIST v1.1)에 의한 측정 가능하거나 또는 평가 가능한 질환
- [0267]
  - 동부 협동 종양학 그룹 성능 상태(ECOG PS) 점수 0, 1 또는 2
- [0268]
  - 하기로서 정의된 적절한 혈액 기능:
- [0269]
  - 절대 호중구수  $1000/\mu\text{l}$  이상
- [0270]
  - 헤모글로빈  $8\text{g/dL}$  이상(에리트로포이에틴 작용제 또는 수혈로 달성될 수 있음)
- [0271]
  - 혈소판  $75,000/\mu\text{l}$  이상
- [0272] 하기와 같이 정의된 적절한 신장 및 간 기능:
- [0273]
  - 알라닌 아미노트랜스퍼라제 및 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제  $2.5 \times$  정상 상한치(ULN) 이하( $5 \times$  ULN 이하, 원발성 또는 전이성 간 연관으로 인한 것으로 간주되는 경우)
- [0274]
  - 총 빌리루빈  $1.5 \times$  ULN 이하
- [0275]
  - 알칼린 포스파타제  $2 \times$  ULN 미만( $5 \times$  ULN 미만, 종양으로 인한 것으로 간주되는 경우)혈청 크레아

티닌 2.0mg/dL 이하 또는 콕크로프트-골트 식(Cockcroft-Gault formula)에 의해서 계산된 크레아티닌 청소율 50 ml/분 이상

- [0276] ● 난관 결찰을 갖는 여성을 비롯한, 임신 가능성이 있는 여성은 초기 시험 치료 7일 미만 이전에 음성 혈청 임신 시험을 가져야 한다.
- [0277] ● 임신 가능성이 있는 여성 환자는 허용 가능한 피임법을 사용하는 것에 동의해야 한다.
- [0278] ● 임상 실험실 개선 수정법(CLIA)-보증된 실험실에서 수행된 검정에 의해서 식별된 바와 같은 HER2 과발현, 증폭, 또는 HER2-활성화 돌연변이를 갖는 고형 종양을 갖는 환자.
- [0279] ● 유방, 위 또는 위식도 연결부 암을 갖는 환자는 HER2-활성화 돌연변이를 가져야 한다.
- [0280] ● 면역조직화학(IHC)을 사용한 단백질 과발현에 의해서, 동소 혼성화(FISH 또는 CISH)를 사용한 유전자 증폭에 의해서 결정된 바와 같은 HER2 양성, 또는 차세대 서열결정법(NGS) 또는 실시간 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)에 의해서 식별된 HER2-활성화 카이나제 도메인 돌연변이를 갖는 종양이 허용 가능할 것이다.
- [0281] ● 동소 혼성화(FISH 또는 CISH)를 사용한 검정은 2.0 이상의 HER2/CEP17 비 또는 6.0 초과와 HER2 유전자 카피수를 갖는 유전자 증폭의 존재를 나타내야 한다.
- [0282] ● IHC를 사용한 검정은 3+의 점수를 나타내야 한다.
- [0283] ● 공지된 또는 잠재적으로 임상적으로 관련된 변경을 갖는 유전자의 NGS를 사용한 검정 또는 RT-PCR에 의한 분석은 임상적인 활성화 돌연변이(미숙 정지 코돈 또는 암호 영역 내에서의 이른 프레임시프트 돌연변이를 비롯하여, 단백질 기능에 해로운 가능성이 있는 아미노산 변화를 초래하는 주요 암호 파괴를 갖는 것)를 식별해야 한다.
- [0284] ● 다수의 검정이 수행되는 경우, 시험 방법 중 임의의 것에 의한 HER2 양성은 적격성 기준이 충족되는 한 환자를 자격이 있게 만들 것이다.
- [0285] ● 50% 초과와 좌심실 박출률(LVEF) 또는 제도적 정상 범위의 하한 초과(더 낮은 것)
- [0286] **제외 기준**
- [0287] 하기 기준 중 임의의 것을 충족하는 환자는 연구 참여에 제외될 것이다:
  - [0288] ● 혈액 악성종양을 갖는 환자
  - [0289] ● 임의의 다른 항암 요법(안드로젠 차단을 제공받고 있는 전립선암을 갖는 남성 환자 제외)의 동시 투여: 비스포스포네이트 및 테노수말이 허용된다.
  - [0290] ● 가장 최근의 항암 요법 28일 이하 및 탈모를 제외한 부작용으로부터 회복되지 않음
  - [0291] ● 방사선 요법 14일 이하 이내
  - [0292] ● 활성 또는 미치료 뇌 전이
  - [0293] ● 치료된 뇌 전이를 갖는 환자는, 최소한의 신경학적 증상, 안정적인 질환의 증거(적어도 1개월 동안) 또는 추적 스캔에 대한 반응을 갖고, 코티코스테로이드 요법이 필요없는 경우 자격이 있다.
  - [0294] ● 암중 수막염의 이력
  - [0295] ● 비제어된 동시 악성종양(활성 요법 또는 개입이 필요하지 않은 경우 초기 단계는 허용됨)
  - [0296] ● 모유 수유 중인 여성
  - [0297] ● 연구 참여 전 6개월 이내에 하기 심혈관 사례 중 임의의 것: 심근 경색, 악성 고혈압, 중증/불안정적인 협심

증, 증후성 울혈성 심부전, 대뇌혈관사고(cerebral vascular accident), 또는 일과성 허혈성 발작

- [0298] ● 연구 참여 전 30일 이내의 폐색전증
- [0299] ● 등급 2 초과(이상 반응에 대한 국립 암연구소 일반 평가기준 버전 4.0[NCI CTCAE v4.0])의 임상적으로 유의미한 심실 또는 심방 부정맥의 이력 또는 존재
- [0300] ● 다른 심장 이상을 갖지 않는 만성, 속도 제어 심방 부정맥을 갖는 환자는 자격이 있다.
- [0301] ● 연구 참여와 연관된 위험을 증가시킬 수 있거나 연구 결과의 해석을 방해할 수 있는 임의의 다른 중증 급성 또는 만성 의학적 또는 정신의학적 병태 또는 실험실 이상
- [0302] ● 프로토콜의 준수를 허용하지 않는 정신적, 가족성, 사회학적, 또는 지리학적 상태
- [0303] ● 또 다른 활발히 진행되는 로슈/제넨테크-후원된 개입적 임상 시험에 대해서 자격이 있음
- [0304] ● HER2 증폭 또는 과발현에 의해서 식별된 유방, 위 또는 위식도 연결부 암
- [0305] ● 임의의 HER2-표적화된 요법을 사용한 이전 치료
- [0306] **연구 치료**
- [0307] 모든 환자에게 21일(3주) 기간의 사이클로 정맥내(IV)로 제공되는, 퍼투주맵과 트라스투주맵을 공급할 것이다. 연구 설계의 계획을 도 7에 나타낸다.
- [0308] 모든 환자에게 하기를 공급할 것이다:
- [0309] ● 트라스투주맵 8mg/kg 정맥내(IV) 부하 용량, 그 다음 3주마다 IV 주입에 의해서 제공되는 6mg/kg.
- [0310] ● 퍼투주맵 840mg IV 부하 용량, 그 다음 3주마다 IV에 의해서 제공되는 420mg.
- [0311] ● 트라스투주맵과 퍼투주맵의 투여 순서는 연구자 선호에 따른다.
- [0312] ● 항체 둘 모두는 U.S. 패키지 삽입물(USPI)에 따라서 주입될 것이다.
- [0313] ● 어떠한 일상적인 예비투약도 필요하지 않지만; 주입-관련된 증상을 경험한 환자는 후속 주입에 대한 표준 제도 실시에 따라서 예비투약될 수 있다.
- [0314] **물질 및 방법**
- [0315] 트라스투주맵(Herceptin(등록상표))
- [0316] 제형
- [0317] 트라스투주맵은 IV 투여를 위한 멸균된 백색 내지 밝은 황색의 무보존제 동결건조 분말이다. 트라스투주맵의 각각의 바이알은 440mg의 트라스투주맵, 9.9mg의 L-히스티딘 HCl, 6.4mg의 L-히스티딘, 440mg의 α, α-트레할로스 이수화물, 및 1.8mg의 폴리솔베이트 20, USP를 함유한다. 보존제로서 1.1%의 벤질 알코올을 함유하는 20ml의 공급된 주사용 정균수(BWFI) USP로의 재구성 pH 약 6의 21mg/ml의 트라스투주맵을 함유하는 21ml의 다회용량 용액을 산출한다.
- [0318] 투여량, 투여 및 저장
- [0319] 8mg/kg 부하 용량의 트라스투주맵은 90(±10)분에 걸쳐서 투여되어야 한다. IV 푸시(push) 또는 볼러스(bolus)로 투여해서는 안 된다. 트라스투주맵 투여는 환자의 기준선 체중 측정을 기초로 할 것이다. 체중은 3주 치료 사이클마다 1일에 측정될 것이다. 10% 이상의 체중 변화의 경우에, 트라스투주맵 용량은 새로운 체중을 사용하여 재계산되어야 한다. 제1 주입(사이클 1)의 경우, 환자는 발열 및 오한, 또는 다른 주입-관련 반응에 대해서 주입 마지막으로부터 60분에 걸쳐서 관찰되어야 한다. 사이클 1이 용인되면, 이어서 6mg/kg의 트라스투주맵의 사이클 2 및 후속 Q 21일 용량이 30(±10)분에 걸쳐서 투여될 수 있고, 환자는 표 2에 제시된 바와 같이 관찰될 것이다. 모든 주입-관련 증상은 퍼투주맵(트라스투주맵이 먼저 제공된 경우)이 제공되거나 환자가 퇴원하기 이

전에 해결되어야 한다. 주입-관련된 증상을 경험한 환자는 후속 주입에 대한 표준 제도 실시에 따라서 예비투약 될 수 있다.

- [0320] 기준 체중 측정치로부터의 10% 이상의 체중 변화로 인해서 트라스투주맙 용량을 변화시킨 것을 제외하고는, 어느 시기에도 트라스투주맙 투여의 변화는 허용되지 않는다. 트라스투주맙은 허용 가능하지 않은 독성의 경우에 보류되거나 중단될 것이다.
- [0321] 트라스투주맙의 투여에 대한 설명을 하기에 열거한다.

**표 2**

**트라스투주맙에 대한 주입 시간 및 주입 후 관찰 기간**

주입	트라스투주맙 용량(mg/kg)	주입 시간 (분) *	주입 후 관찰 기간(분) *
제 1 주입	8	90	60
제 2 주입	6	30	30
제 3 및 후속 주입	6	30	없음

\* 사이클 1 이후, 이전 용량이 널리 용인되면 주입 및 주입 후 관찰 시간을 단지 단축함.

- [0322]
- [0323] 트라스투주맙의 바이알은 재구성 전에 2℃ 내지 8℃(36°F 내지 46°F)에서 안정적이다. 바이알에 각인된 유효 기간이 지난 것은 사용하지 말아야 한다. 제공된 그대로의 BWFI로 재구성된 트라스투주맙의 바이알은 2℃ 내지 8℃(36°F 내지 46°F)에서 냉장 저장되는 경우 재구성 후 28일 동안 안정적이고, 그 용액은 다회 사용을 위해서 보존된다. 28일 후 임의의 남아있는 다회-용량의 재구성된 용액을 폐기해야 한다. 비보존(unpreserved) 주사용 멸균수(공급되지 않음)가 사용되는 경우, 재구성된 트라스투주맙 용액은 즉시 사용되어야 하고, 임의의 미사용 부분은 폐기되어야 한다. **재구성된 트라스투주맙을 냉동하지 않아야 한다.**

- [0324] 0.9%의 주사용 염화나트륨, USP를 함유하는 폴리비닐클로라이드 또는 폴리에틸렌 백 내의 희석된 주입용 트라스투주맙의 용액은 사용 전에 최대 24시간 동안 2℃ 내지 8℃(36°F 내지 46°F)에서 저장될 수 있다. 희석된 트라스투주맙은 실온 15℃ 내지 25℃에서 최대 24시간 동안 안정적인 것으로 밝혀져 있지만; 희석된 트라스투주맙은 유효 보존제를 함유하지 않기 때문에, 재구성되고 희석된 용액은 냉장 저장되어야 한다(2℃ 내지 8℃).

[0325] 투여량 변형

- [0326] 독성을 이상 반응에 대한 국립 암연구소 일반 평가기준 버전 4.0(NCI CTCAE v4.0)을 사용하여 평가할 것이다. 독성이 발생하면, 독성이 등급 매겨지고, 이의 징후 및 증상을 감소시키기 위해서 적절한 보조 치유 치료제가 투여될 것이다.

- [0327] 트라스투주맙은 대부분의 환자에 의해서 널리 용인된다. 트라스투주맙으로 기인된 등급 3-4 독성이 발생하는 경우, 독성이 등급 1 이하로 개선될 때까지 추가 투여가 보류되어야 한다. 트라스투주맙은 완전 용량에서 재시작되어야 한다. 등급 3-4 독성이 반복되는 경우, 트라스투주맙은 중단되어야 한다. 요법으로부터 이득이 있는 환자는 이의 주치의 재량으로, 퍼투주맙으로의 치료가 계속될 수 있다.

[0328] 독성의 관리

- [0329] 특정 트라스투주맙-관련 독성의 관리를 하기에 논의한다.

[0330] a. 혈액 독성 및 호중구감소성 감염

- [0331] 임상 시험에서, 화학요법 단독을 제공받은 환자와 비교할 때 트라스투주맙과 화학요법을 제공받은 환자에서 증가된 빈혈 발생률이 관찰되었다. 이러한 빈혈 에피소드의 대부분은 강도가 경증 또는 중등도였고, 가역적이었다. 이러한 사례 중 어느 것도 트라스투주맙 요법의 중단을 초래하지 않았다.

- [0332] 임상 시험에서, 중등도 및 중증 호중구감소증 및 발열성 호중구감소증의 발생률은 화학요법 단독을 공급받은 환자의 발생률과 비교할 때 골수억제성 화학요법과 조합하여 트라스투주맙을 제공받은 환자에서 더 높았다. 시판 후 설정에서, 트라스투주맙 및 골수억제성 화학요법을 제공받은 환자에서 중증 호중구감소증을 갖는 환자에서 패혈증으로 인한 사망이 보고되었다. 그러나, 통제된 임상 시험(시판 전 및 시판 후)에서, 패혈증 사망의 발생률은 상당히 증가되지는 않았다. 호중구감소증의 악화에 대한 병리생리학적 기준은 결정되지 않았다. 화학치료

제의 약동학에 대한 트라스투주맙의 효과는 완전히 평가되지는 않았다.

[0333] b. 트라스투주맙을 사용한 혈액 독성의 관리

[0334] 임상 기간 전체에서 환자의 혈액 상태를 주의 깊게 모니터링하기 위해서 주의를 기울여야 한다. 혈액 독성을 개선시키기 위한 조절 성장 인자의 사용은 의사 연구자의 재량이며, 미국 임상 종양학자 협회 가이드라인 (American Society of Clinical Oncologists guideline)에 따라야 한다.

[0335] c. 트라스투주맙 과다투여

[0336] 인간 임상 시험에서 트라스투주맙의 과다투여의 예는 존재하지 않는다. 500mg 초과와 트라스투주맙의 단일 용량은 시험되지 않았다.

[0337] d. 심장 기능장애

[0338] 심장 기능장애의 징후 및 증상을 트라스투주맙을 단독으로 또는 화학요법(가장 통상적으로는 안트라사이클린 기반 치료)과 조합하여 제공받은 다수의 여성에서 관찰하였다. 아드리아마이신/사이클로포스파마이드 단독(7%), 트라스투주맙과 파클리탁셀(11%), 파클리탁셀 단독(1%), 또는 트라스투주맙 단독(7%)을 공급받은 환자와 비교할 때, 트라스투주맙과 아드리아마이신/사이클로포스파마이드 화학요법을 제공받은 환자에서 가장 빈번하게(28%) 심장 기능장애가 관찰되었다. 심장 기능장애로 인한 중증 장애 또는 치명적 경과는 모든 환자의 대략 1%에서 관찰되었다.

[0339] 안트라사이클린-유도된 심근증의 비가역적 특징과 상반되게, 트라스투주맙-유도된 심장 기능장애의 징후 및 증상은 통상적으로 치료에 반응하였다. 완전 및 부분 반응이 심장 기능장애를 갖는 환자에서 발견되었다. 위험은 요법에 대한 중양 반응에 독립적인 것으로 보인다. 심장 기능장애의 예측변수에 대한 임상 데이터베이스의 분석은, 노화 및 안트라사이클린에 대한 노출 만이 가능한 위험 인자임을 나타내었다. 임상 시험에서, 심장 기능장애를 갖는 대부분의 환자는 종종 트라스투주맙의 중단을 비롯하여, 적절한 의학 요법에 반응하였다. 다수의 경우에, 환자는 트라스투주맙으로의 치료가 재개될 수 있다. 전이성 유방암에 대한 1차 치료로서 주 단위 파클리탁셀 및 트라스투주맙을 사용한 후속 연구에서, 심각한 심장 기능장애의 관찰된 발생률은 3%(N = 95)였다 (Seidman et al. 2001). 트라스투주맙과 화학요법 시험에서의 심장 기능장애의 발생은 예측되지 않은 관찰이었기 때문에, 트라스투주맙을 제공받은 환자에서 심장 기능을 모니터링하기 위한 가장 적절한 방법에 대해서는 어떠한 정보도 입수 가능하지 않다.

[0340] 울혈성 심부전(CHF)의 이해 및 치료에서의 상당한 진전이 지난 수 년 동안 수행되었고, 몇몇 신규 약물이 심장 기능을 개선시키는 능력을 나타내었다. 트라스투주맙을 사용하면서 CHF의 증상이 발생한 환자는 미국 심부전 학회(HFSA) 가이드라인(HFSA2010)에 따라서 치료되어야 한다.

[0341] 퍼투주맙은 또한 심장 기능장애 위험과 연관되기 때문에, 다음 섹션에 요약된 바와 같은 시험에서 두 약물 모두를 제공받은 환자에 대한 심장 안정성의 관리는 두 약물 모두에 적용된다.

[0342] e. 심장 안정성의 관리.

[0343] 모든 환자는 연구 참여 이전에 다중 게이트 획득(MUGA) 스캔 또는 심장초음파(ECHO)에 의해서 LVEF의 측정을 비롯한 심장 기능의 기준선 평가가 수행되어야 한다. 정상 LVEF를 갖는 환자 만 본 연구에 참여되어야 한다. 치료를 제공받으면서, 모든 환자는 MUGA 또는 ECHO를 사용하여 LVEF가 규칙적으로 모니터링될 것이다(12주마다 또는 임상적으로 제시된 바와 같이).

[0344] 트라스투주맙과 퍼투주맙으로의 요법 과정 동안 환자는 심부전의 징후 및 증상(즉, 호흡곤란, 빈맥, 새로운 원 인미상 기침, 목 정맥 확장, 심장비대, 간비대, 발작성 야간 호흡곤란, 기좌호흡, 감각 장애, 및 급속한 원인미 상 체중 증가)에 대해서 모니터링되어야 한다. 기준선에서 LVEF를 측정하는 데 사용된 동일한 방법(ECHO 또는 MUGA)을 사용하여 진단을 확인해야 한다.

[0345] f. 중후성 심장 변화에 대한 관리

[0346] 심부전 NCI CTCAE v4.0 등급 2, 3 또는 4의 징후 및 증상이 발생한 환자는 트라스투주맙 및 퍼투주맙이 보류되어야 하고, HFSA(예를 들어, 필요한 경우, ACE 저해제, 엔지오텐신-II 수용체 차단제,  $\beta$ -차단제, 이뇨제 및 심장 글리코사이드; HFSA 2010)에 의해서 처방된 바와 같은 심부전을 위한 치료제가 공급되어야 한다. 심장 상담을 받는 것이 고려되어야 한다. 3주 이후에 LVEF가 재평가되어야 한다(동일한 측정 방법 사용).

- [0347] 심부전의 증상이 치료로 해결되고, 심장 기능(ECHO 또는 MUGA에 의해서 측정되는 경우)이 개선되면, 계속되는 요법의 위험 및 이익에 관해서 환자와 논의한 후 트라스투주맙 및 퍼투주맙이 재시작될 수 있다. HER2-표적화 치료로부터 환자가 임상적으로 유익하면, 계속된 치료의 이익이 심장 기능장애의 위험보다 중요할 수 있다. 트라스투주맙과 퍼투주맙이 재시작되면, LVEF의 비침습적 측정(MUGA 또는 ECHO)과 함께 계속된 감시가 프로토콜에 따라서 계속될 것이다.
- [0348] *g. LVEF에서의 무증상 감소의 관리*
- [0349] 임상적인 LVEF 측정이 치료 동안 무증상 LVEF 감소를 나타내는 경우, 환자 관리는 도 8에 요약된 가이드라인에 따라야 한다.
- [0350] 경고 및 예방책
- [0351] *a. 트라스투주맙에 대한 주입 반응*
- [0352] 트라스투주맙의 제1 주입 동안, 오한 및/또는 발열로 이루어진 복합 증상이 환자 중 대략 40%에서 관찰된다. 다른 징후 및/또는 증상은 구역, 구토, 통증, 한기(rigor), 두통, 기침, 현기증, 발진 및 무력증을 포함할 수 있다. 이러한 증상은 통상적으로 중증도가 경증 내지 중등도이고, 후속 트라스투주맙 주입과 함께 빈번하게 일어난다. 이러한 증상은 표준 제도 실시에 따라서 치료될 수 있다.
- [0353] *b. 트라스투주맙을 사용한 심각한 주입-연관된 사례*
- [0354] 호흡곤란, 저혈압, 천명, 기관지경련, 빈맥, 산소 포화 감소, 및 호흡 곤란을 비롯한, 트라스투주맙 주입에 대한 심각한 부작용은 심각하고/하거나 잠재적으로는 치명적일 수 있다. 이들 사례 중 대부분은 제1 트라스투주맙 주입 동안 또는 그 직후에 일어났다. 중증 또는 중등도 주입-관련 증상은 트라스투주맙 주입을 둔화시키거나 중단함으로써 그리고 산소, 베타 효능제, 항히스타민 또는 코티코스테로이드를 사용한 지지 요법을 실시함으로써 관리될 수 있다.
- [0355] 등급 3 또는 등급 4 독성이 주입 후 관찰 기간 동안 발생하면, 환자는 독성이 처음 관찰된 시기부터 임의의 중증 증상이 해결될 때까지 최소 1시간 동안 평가되어야 한다.
- [0356] 트라스투주맙의 주입-연관된 이상 반응을 갖는 환자는 모든 후속 트라스투주맙 주입 이전에 항히스타민 및/또는 코티코스테로이드로의 예방적 치료가 공급되어야 한다. 권고되는 특정 예방적 예비의약에 대해서는 Herceptin (등록상표) USPI를 참고하기 바란다.
- [0357] *c. 다른 트라스투주맙-관련 독성*
- [0358] 주입-관련 독성에 더하여, 일부 환자에서 복통, 소화불량, 설사, 구역, 구토, 식욕 감퇴 및 탈수가 보고되었다. 알레르기 반응이 또한 보고되었다. 대규모 연구에서 한 명의 환자에서 트라스투주맙에 대한 항체가 발생하였다.
- [0359] 퍼투주맙(Perjeta(등록상표))
- [0360] 제형
- [0361] 퍼투주맙은 20mM의 L-히스티딘(pH 6.0), 120mM의 수크로스, 및 0.02% 폴리솔베이트 20 중에 제형화된 30mg/ml의 퍼투주맙을 함유하는 단일-사용 제형으로서 제공된다. 각각의 20-cc 바이알은 대략 420mg의 퍼투주맙(14.0ml/바이알)을 함유한다.
- [0362] 투여량, 투여 및 저장
- [0363] 바이알로부터 제시된 퍼투주맙을 배출시키고, 0.9% 염화나트륨 주사액의 250-cc IV 백에 첨가한다. 백을 주의 깊게 뒤집어 용액을 혼합한다. 격렬하게 진탕하지 않아야 한다. 투여 전에 미립자 및 탈색에 대해서 용액을 육안으로 관찰한다. 백 내의 전체 부피는 연속식 IV 주입으로서 투여되어야 한다. 투여 튜빙 내에 함유된 부피는 0.9% 염화나트륨 주사액을 사용하여 완전히 플러싱되어야 한다.
- [0364] 0.9% 염화나트륨 주사제를 함유하는 폴리에틸렌 또는 비-PVC 폴리올레핀 백 중에 희석된 주입용 퍼투주맙의 용액은 사용 전에 최대 24시간 동안 2°C 내지 8°C(36°F 내지 46°F)에서 저장될 수 있다. 희석된 퍼투주맙은 실온(2°C 내지 25°C)에서 최대 24시간 동안 안정적임을 발견하였다. 그러나, 퍼투주맙은 보존제를 함유하지 않기 때문에, 무균 희석 용액은 24시간 이하 동안 냉장(2°C 내지 8°C) 저장되어야 한다.
- [0365] 속도 조절 장치가 모든 퍼투주맙 주입을 위해서 사용될 수 있다. 연구 약물 IV 백이 빈 경우, 50ml의 0.9% 염화

나트륨 주사액을 IV 백에 첨가할 수 있거나, 또는 추가의 백을 사용할 것이고, 주입은 퍼투주맵의 완전한 전달을 보장하기 위해서 튜빙의 것과 동일한 부피 동안 계속될 수 있다.

[0366] 퍼투주맵의 투여는 응급 장비를 설치하고, 의학적 상황을 모니터링하고, 의학적 응급상황에 반응하도록 훈련된 스태프를 배치하여 수행되어야 한다. 퍼투주맵의 초기 용량은 60분에 걸쳐서 투여될 것이고, 환자는 임의의 역효과에 대해서 주입의 완결 이후에 추가 60분 동안 모니터링될 것이다. 주입은, 환자가 주입-관련 증상을 경험하는 경우 둔화되거나 중단되어야 한다. 주입-관련 증상이 발생하는 경우, 환자는 징후 및 증상이 완전히 해결될 때까지 모니터링될 것이다. 주입이 널리 용인되는 경우, 후속 용량이 30분에 걸쳐서 투여될 수 있고, 환자는 하기 표 3에 제시된 바와 같이 주입-관련 증상에 대해서 추가 30분 동안 관찰될 것이다.

[0367] 모든 주입-관련 증상은 환자가 퇴원하기 이전에 해결되어야 한다. 그 다음 주입-연관된 증상을 경험한 환자는 표준 제도 실시에 따라서 예비투약될 수 있다.

**표 3**

**퍼투주맵에 대한 주입 시간 및 주입 후 관찰 기간**

주입	퍼투주맵 용량(mg)	주입 시간 (분) *	주입 후 관찰 기간(분) *
제 1 주입	840	60	60
제 2 주입 및 후속 주입	420	30	30

사이클 1 이후, 이전 용량이 널리 용인되면 주입 및 주입 후 관찰 시간을 단지 단축함.

[0368]

[0369] 주입은 호흡곤란 또는 임상적으로 유의미한 저혈압(연구자 재량에 따라 정의됨)이 발생한 환자에서 중단되어야 한다. NCI CTCAE 등급 3 또는 4 알레르기 반응 또는 급성 호흡 곤란 증후군을 경험한 환자는 추가적인 퍼투주맵이 공급되지 않아야 한다.

[0370] 주입 동안 연구 약물의 혈관외유출(extravasation)이 일어나면, 하기 단계를 수행해야 한다:

[0371] 주입 중단.

[0372] 비가성제(non-caustic agent)의 혈관외유출에 대한 제도 가이드라인에 따라서 혈관외유출을 치료한다.

[0373] 연구 약물 주입의 유의미한 부피가 남아있으면, 동일한 팔 내의 또는 다른 부분 상의 더 근위 부위에서 주입을 재시작한다.

[0374] 저장: 퍼투주맵의 바이알은 물리학적 및 생화학적 온전성의 선택적인 보유를 보장하기 위해서 수령 시에 바로 냉장고 2°C 내지 8°C(36°F 내지 46°F)에 배치되어야 하고, 사용 직전까지 냉장 유지되어야 한다. 퍼투주맵 바이알을 냉동하지 말고 진탕하지 않아야 한다. 광으로부터 보호한다.

**[0375] 투여량 변형**

[0376] 퍼투주맵은 대부분의 환자에 의해서 널리 용인된다. 퍼투주맵으로 기인된 등급 3-4 독성이 발생하는 경우, 독성이 등급 1 이하로 개선될 때까지 추가 투여가 보류되어야 한다.

[0377] 퍼투주맵은 완전 용량에서 재시작되어야 한다. 등급 3-4 독성이 반복되는 경우, 퍼투주맵은 중단되어야 한다. 요법으로부터 이득이 있는 환자는 이의 주치의 재량으로, 트라스투주맵으로의 치료가 계속될 수 있다. 특정 퍼투주맵-관련 독성의 관리를 하기에 논의한다.

[0378] 퍼투주맵 경고 및 예방책

*a. 주입-연관 반응*

[0380] 주입 반응은 주입 동안 또는 주입과 동일한 날에 일어나는 과민증, 아나필릭시스성 반응, 급성 주입 반응, 또는 사이토카인 방출 증후군으로서 기술된 임의의 사례로서 전이성 유방암에 대해서 무작위 시험에서 정의되었다. 퍼투주맵-연관 반응의 조사를 가능하게 하기 위해서 퍼투주맵의 초기 용량을 트라스투주맵 및 도세탁셀 전날에 제공하였다. 제 1 일에, 퍼투주맵 만이 투여되는 경우, 주입 반응의 전체 빈도는 퍼투주맵-치료군에서는 13.0%였고, 위약-치료군에서는 9.8%였다. 1% 미만인 등급 3 또는 4였다. 대부분의 일반적인 주입 반응(1.0% 이상)은

열, 오한, 피로, 두통, 무력증, 과민증, 및 구토였다.

- [0381] 제2 사이클 동안 모든 약물이 동일한 날에 투여된 경우, 페루주맙-치료군에서의 가장 일반적인 주입 반응(1.0% 이상)은 피로, 미각장애, 과민증, 근육통 및 구토였다.
- [0382] 무작위 시험에서, 과민증/아나필락시스 반응의 전체 빈도는 페루주맙-치료군에서는 10.8%였고, 위약-치료군에서는 9.1%였다. 등급 3-4 과민증/아나필락시스 반응의 발생률은 NCI CTCAE v3.0에 따라서 페루주맙-치료군에서는 2%였고, 위약-치료군에서는 2.5%였다. 종합적으로, 페루주맙-치료군에서 4명의 환자 및 위약-치료군에서 2명의 환자가 아나필락시스를 경험하였다.
- [0383] 페루주맙의 제1 주입 이후에 60분 동안 그리고 후속 주입 이후에 30분 동안 환자를 가까이에서 관찰한다. 유의미한 주입-연관 반응이 발생하면, 주입을 둔화시키거나 중단하고, 표준 제도 실시에 따라서 적절한 의학 요법을 투여한다. 징후 및 증상이 완전히 해결될 때까지 환자를 주의 깊게 모니터링한다. 중증 주입 반응을 갖는 환자에서 영구적인 중단을 고려한다.
- [0384] *b. 심장독성의 위험*
- [0385] 페루주맙은 HER2 수용체로 지향되고, 심장 기능장애의 위험과 연관된다.
- [0386] 페루주맙 단일-작용제 II상 연구에서, 사후 기준선 LVEF 평가된 환자 중 7%에서 10% 이상 내지50% 미만의 LVEF 값의 LVEF 감소가 관찰되었다. 이들 환자 중 9명은 사전 안트라사이클린 치료가 제공되었다. 종합적으로, 3개의 중후성 심부전 사례가 모든 연구를 통해서 페루주맙으로 치료된 대략 550명의 환자에서 보고되었다. 이들 사례 중 2개는 사전 안트라사이클린을 공급받은 전이성 유방암을 갖는 환자에서 발생하였다.
- [0387] 유의미한 심장 질환 또는 50% 미만의 기준선 LVEF를 갖는 환자는 본 연구에 대한 자격이 없다. 페루주맙-연관 심장 기능장애에 대한 위험 인자는 현재 공지되어 있지 않다. 심장 기능장애의 위험은 사전 안트라사이클린을 공급받은 환자에서 잠재적인 이익에 대해서 주의 깊게 가중되어야 한다.
- [0388] 페루주맙 및 트라스투주맙은 중첩된 잠재적인 심장 독성을 갖기 때문에, 본 연구에서 심장독성의 관리는 두 치료 모두에서 고려되어야 한다.
- [0389] *c. (트라스투주맙 또는 페루주맙에 대한) 태아 독성*
- [0390] 임신 중인 여성에서 트라스투주맙 또는 페루주맙의 임상 연구는 존재하지 않는다. 면역글로불린 G1(IgG1)은 태반 장벽을 통과한다고 공지되어 있다. 동물에서의 연구는 양수과소증, 신장 발달 지연 및 사망을 초래하였다.
- [0391] 트라스투주맙 또는 페루주맙이 모유로 분비되는지의 여부는 공지되어 있지 않다. 모계 IgG1은 모유로 분비되고, 단클론성 항체가 신생아 성장 및 발달에 유해할 수 있기 때문에, 여성은 페루주맙 또는 트라스투주맙 요법 동안 육아를 중단하고, 단클론성 항체의 마지막 용량 이후에 적어도 7개월 동안 모유수유하지 말라고 권고된다.
- [0392] *d. 임신의 추적*
- [0393] 트라스투주맙/페루주맙에 노출된 여성 환자 또는 남성 환자의 여성 파트너에게 태어난 신생아는 출생 후 1년 동안 추적되어야 한다. 임신 중 및 임신 이후의 특정 시간 지점(즉, 임신 중기의 말기, 출산 예정일 2주 후, 및 생후 3, 6 및 12개월)에 스폰서는 추가 정보를 요청할 것이다.
- [0394] *e. 가장 일반적인 부작용*
- [0395] 트라스투주맙 및 도세탁셀과 조합하여 페루주맙을 사용하여 인지된 가장 일반적인 부작용(30% 초과)은 설사, 탈모, 호중구감소증, 구역, 피로, 발진 및 말초 신경증이었다. 가장 일반적인 NCI CTCAE(v 3.0) 등급 3-4 부작용(2% 초과)은 호중구감소증, 발열성 호중구감소증, 백혈구감소증, 설사, 말초 신경증, 빈혈, 무력증 및 피로였다.
- [0396] 다양한 HER2 증폭/과발현 암 유형을 갖는 환자의 페루주맙+트라스투주맙으로의 치료의 효능 결과를 하기 표 4에 나타낸다.

**표 4**

HER2 증폭/과발현을 갖는 환자(N=114\*)에서의 트라스투주맙과 퍼투주맙으로의 치료 효능

일차 부위	환자의 수	반응, n (%)			
		CR	PR	SD >120 일	ORR (95% CI)
결장직장	37	0	14 (38)	4 (11)	38 (23, 55)
폐, 비소세포	16	0	2 (13)	2 (13)	13 (2, 38)
방광	9	1 (11)	2 (22)	2 (22)	33 (8, 70)
췌장	9	0	2 (22)	1 (11)	22 (3, 60)
담도	7	0	2 (29)	3 (38)	29 (4, 71)
난소	8	0	1 (13)	0	13 (0, 53)
자궁	7	0	0	0	0
침샘	5	1 (20)	3 (60)	0	80 (28, >99)
기타(11개 부위) <sup>†</sup>	16	1 (6)	1 (6)	3 (19)	13 (2, 38)
총	114	3 (3)	27 (24)	16 (14)	26 (19, 35)

\*증폭/과발현 + 돌연변이를 갖는 12명의 환자를 포함함.

<sup>†</sup>반응이 전립선(1) 및 피부(아포크린)(1)의 전암을 갖는 환자에서 발생함.

CR, 완전 반응; ORR, 목적 반응률; PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질환; CI, 신뢰 구간.

[0397]

[0398]

추가 결과를 실시예에 기술한다.

[0399]

**실시예 2**

[0400]

**전이성 결장직장암(mCRC)을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙**

[0401]

결장직장암은 미국에서 암 사망의 세 번째로 높은 원인이다. 결장직장 환자는 불량한 예후를 가지며, 5년 생존율이 12.5%이다(Siegel R. et al., *CA Cancer J Clin.* 2014, 64:104-17). 최근 정밀 의학의 발전으로, HER2가 진행성 결장 암의 잠재적인 치료 표적으로 출현하였지만, 어떠한 HER2-표적화 요법도 현재 전이성 결장직장암(mCRC)에 대해서 현재 승인되어 있지 않다.

[0402]

**연구 설계/치료**

[0403]

본 분석에서 적격 환자는 지역 제도 표준에 따라서, 차세대 서열결정법(NGS), 형광 또는 발색 동소 혼성화(FISH 또는 CISH; 2.0 초과 신호비 또는 6 미만의 카피수), 및/또는 면역조직화학(IHC; 3+)에 의해서 평가되는 경우 치료 난치성 HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 가졌다. 활성 뇌전이, 동시 활성 항암 요법, 임신, 또는 퍼투주맙 또는 트라스투주맙에 대해서 금기를 갖는 환자를 제외시켰다. 환자에게 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 발생할 때까지 표준 용량의 퍼투주맙 + 트라스투주맙(퍼투주맙: 840mg 정맥내[IV] 부하 용량, 그 다음 3주마다 420mg IV; 트라스투주맙: 8mg/kg의 IV 부하 용량, 그 다음 3주마다 6mg/kg IV)을 공급하였다. 일차 종점은 연구자-평가된 목적 반응률(ORR)이다.

[0404]

**평가 및 통계학적 방법**

[0405]

종양 반응을 연구자에 의해서 첫 번째 24주 동안에는 6주마다 그 이후에는 12주마다 평가하였다. 반응을 RECIST v1.1에 의해서 평가하였다. 추가 상세 사항에 대해서는 실시예 1을 참고하기 바란다.

[0406]

**결과**

[0407]

컷-오프 시간에 의해서, 실시예 1에 기술된 마이페이스웨이(NCT2091141) 다기관, 개방 표지, IIa상 연구에 참여한 치료-난치성 HER2-증폭된/과발현된 전이성 결장직장암(mCRC)을 갖는 34명의 환자를 상기에 기술된 바와 같이 치료하였다.

표 5

HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자의 기준선 인구통계학적 및 임상적 특징

	환자* (n=34)
중위 연령, y (범위)	57 (25-77)
여성, n (%)	19 (55.9)
남성, n (%)	15 (44.1)
종양 부위, n (%)	
결장	23 (67.6)
우측	8 (23.5)
좌측	14 (41.1)
횡방향	1 (2.9)
직장	11 (32.4)
HER2 시험 방법, n (%) <sup>b</sup>	
NGS	32 (94.1)
FISH/CISH	11 (32.4)
IHC 3+	7 (20.6)
이전 요법의 중위 수(범위)	4 (1-9)
KRAS 상태, n (%)	
야생형	25 (73.5)
돌연변이된	9 (26.5)
사전 항-EGFR 요법, n (%) <sup>c, d</sup>	20 (80.0)
세특시맵 + 화학요법 <sup>e</sup>	14 (56)
파니투무맵 + 화학요법 <sup>f</sup>	10 (40.0)
없음	5 (20.0)

\*1명의 환자가 또한 돌연변이된 HER2를 가졌다. <sup>b</sup>일부 환자는 다중 시험 유형을 가졌다.

<sup>c</sup>백분율은 야생형 KRAS를 갖는 환자를 기준으로 계산된다. <sup>d</sup>환자는 1층 초과 라인의 항-EGFR 요법이 공급될 수 있다. <sup>e</sup>이러한 군 중 1명의 환자는 또한 상이한 치료 라인으로 세특시맵 단일 요법이 공급되었다. <sup>f</sup>이러한 군 중 3명의 환자는 상이한 치료 라인으로 파니투무맵 단일 요법이 공급되었다.

[0408]

[0409] **치료 노출 및 임상 결과**

[0410] 추적 관찰의 중위는 5.6(범위 1.2-22.1)개월이었다. 치료에 대한 중위 시간은 4.1(범위 0-20.7)개월이었다. 환자에 의한 치료 시간을 도 9에 나타낸다.

[0411] ORR은 38.2%(n=13, 95% 신뢰 구간[CI]; 22.2-56.4)였고, CBR은 50.0%(n=17; 95% CI, 32.4-64.6)였다. 모든 13명의 반응자(7명은 치료 중임)는 이의 최상의 반응으로서 PR을 달성하였다. 반응의 중위 기간은 10.3(범위, 1.4-15.7)개월이었다. 이 군은 공존하는 HER2 돌연변이(S310F)를 갖는 환자를 포함한다.

[0412] 4명(11.8%)의 환자(1명은 치료 중임)가 4개월 초과 동안 SD를 가졌다.

[0413] 7명(20.5%)의 환자(1명은 치료중임)가 4개월 이하 동안 SD를 가졌다. 이 군은 공존하는 EGFR 변형을 갖는 1명의 환자를 포함한다.

[0414] 10명(29.4%)의 환자가 진행형 질환(PD)을 가졌다.

[0415] 환자에 의한 목표 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 백분율을 도 10에 나타낸다.

표 6

HER2-증폭된 또는 과발현된 mCRC를 갖는 환자에서의 임상 특징에 의한 결과

임상 특징	ORR, n (% [95% CI])	CBR, n (% [95% CI])	임상 이익의 중위 기간, 개월(95% CI)	중위 PFS, 개월(95% CI)	중위 OS, 개월(95% CI)
모든 환자(n=34)	13 (38.2 [22.2-56.4])	17 (50 [32.4-67.6])	10.3 (4.3-NE)	4.6 (1.6-9.8)	10.3 (7.2-22.1)
KRAS 상태					
야생형(n=25)	13 (52.0 [31.3-72.2])	17 (68.0 [46.5-85.1])	10.3 (4.3-NE)	5.7 (3.6-12.4)	14.0 (8.0-22.1)
돌연변이된(n=9)	0 (0 [NE-NE])	0 (0 [NE-NE])	NA	1.4 (1.1-2.8)	5.0 (1.2-10.3)
이전 요법의 수					
>4 (n=12)	4 (33.3 [9.9-65.1])	4 (33.3 [9.9-65.1])	2.8 (2.8-NE)	2.2 (1.3-5.6)	8.0 (1.8-NE)
≥4 (n=12)	9 (40.9 [20.7-63.6])	13 (59.1 [36.4-79.3])	10.3 (4.3-NE)	5.6 (2.7-12.4)	10.3 (7.2-22.1)
중양 부위 결장, 좌측 (n=14)	6 (42.9 [17.1-71.1])	9 (64.3 [35.1-87.2])	10.4 (9.8-11.1)	9.8 (1.4-12.4)	11.5 (8.5-22.1)
결장, 우측 (n=8)	1 (12.5 [0.3-52.7])	1 (12.5 [0.3-52.7])	10.3 (NE-NE)	1.4 (1.1-3.9)	4.5 (1.2-14.0)
직장 (n=11)	5 (45.5 [16.7-76.6])	6 (54.5 [23.4-83.3])	5.0 (2.8-NE)	5.6 (1.3-11.1)	10.3 (1.8-NE)

[0416]

[0417]

데이터 컷오프에 의해서 환자 중 73.5%(n=25)가 PFS 사례(중양 진행[n=23] 또는 사망[n=2])를 경험하였다. 중위 PFS는 표 6 및 도 11에 나타낸 바와 같이 4.6(95% CI, 1.6-9.8개월)이었다. 야생형 KRAS를 갖는 환자는 돌연변이된 KRAS를 갖는 환자보다 더 높은 중위 PFS를 가졌다(5.7[각각 95% CI, 3.5-12.4]개월 대 1.4[95% CI, 1.1-2.8]개월).

[0418]

데이터 컷오프에 의해서 환자 중 50.0%(n=17)가 사망하였다. 13명의 환자는 질환 진행으로 인해서 사망하였고, 1명은 의심되는 뇌전이로부터 사망하였고, 3명은 미지 또는 미규정된 원인으로부터 사망하였다. 중위 OS는 표 6 및 도 12에 나타낸 바와 같이 10.3(95% CI, 7.2-22.1)개월이었다. 야생형 KRAS를 갖는 환자는 돌연변이된 KRAS를 갖는 환자보다 더 높은 중위 OS를 가졌다(각각 14.0[95% CI, 8.0-22.1]개월 대 5.0[95% CI, 1.2-10.3]개월).

[0419]

안정성 프로파일은 퍼투주맵 및 트라스투주맵에 대한 제품 레이블과 일치하였다.

[0420]

**결론**

[0421]

이러한 데이터는, 비화학요법 치료요법인 퍼투주맵 + 트라스투주맵을 사용한 이중 HER2-표적화 요법이 강하게 사전 치료된, HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자에서 활성이라는 것을 시사한다. ORR은 38.2%였고, 지속적인 반응(중위 10.3개월)이었으며, CBR은 50.0%였다. 퍼투주맵 + 트라스투주맵 치료는 KRAS-돌연변이된 코호트(ORR 0%, CBR 0%)와 비교할 때 야생형 KRAS 중양을 가진 환자에서 더 높은 활성도(ORR 52%, CBR 68%)를 갖는 것으로 보였다. CRC를 갖는 3256명의 환자의 분석은, HER2 증폭/과발현이 KRAS 야생형 중양 상태와 연관됨을 나타내었다(Richman SD et al., *J Pathol* 2016, 238:562-70). ORR은 좌측 결장(42.9%) 또는 직장암(45.5%)과 비교할 때 우측 결장암을 갖는 환자(12.5%)에서 더 낮았지만, 우측 결장 중양의 더 높은 백분율이 본 분석에서 돌연변이된 KRAS를 가졌다(각각 62.5% 대 27.3%).

[0422]

**실시예 3**

[0423]

**전이성 담도암을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맵 + 트라스투주맵**

[0424]

담도암은 높은 사망률을 가지며, 제한된 치료 선택을 갖는다. HER2는 담도암의 9 내지 20%에서 과발현되지만, 그것은 치료적 표적으로서 완전히 연구되지 않았다.

[0425]

실시예 1에 기술된 마이패스웨이(NCR02091141) 개방 표지, 다기관, IIa상 연구에 참여한 유전자 서열결정법, FISH, 또는 IHC에 의해서 HER2 증폭/과발현 또는 추정 활성화 돌연변이를 갖는 HER2-양성 난치성 전이성 담도암을 갖는 11명의 환자(HER2-증폭된/과발현된, n=8; HER2-돌연변이된, n=3[D277Y/D297Y, S310F, 및 A775-G776insYVMA])에게 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 발생할 때까지 퍼투주맵 + 트라스투주맵의 표준

용량을 공급하였다. 일차 중점은 연구자-평가된 전체 반응률(RECIST v1.1)이다.

[0426] 4.2(범위 2.0-12.0)개월의 중위 추적 연구에서, 4명의 환자가 부분 반응(PR)을 가졌고, 3명이 4개월 초과 동안 안정적인 질환(SD)을 가졌다(표 6). 안정성은 패키지 삽입물과 일치하였다. 결과를 표 7에 요약한다.

표 7

	HER2-증폭된/과발현된 (n=8)	HER2-돌연변이된 (n=3)
중위 연령, y (범위)	61 (45-77)	57 (56-67)
여성	5 (62.5)	1 (33.3)
ECOG 점수, n (%)		
0	3 (37.5)	1 (33.3)
1	4 (50.0)	2 (66.7)
2	1 (12.5)	0
이전 요법의 중위 수, n (범위)	2.5 (1-4)	2 (2-3)
치료에 대한 중위 시간, m (범위)	4.2 (1.4-5.8)	2.8 (1.5-2.9)
전체 반응률 <sup>a</sup> , n (%)	3 (37.5)	1 <sup>b</sup> (33.3)
임상적 이점 비율 <sup>c</sup> , n (%)	6 (75.0)	1 <sup>b</sup> (33.3)
PR의 기간, m	0.7, 2.8, 2.8	0.1
중위 PFS, m (95% CI)	4.2 (1.2-5.4)	2.8 (1.4-2.8)

<sup>a</sup>완전 반응(CR) + PR. <sup>b</sup>환자는 세포의 HER2 돌연변이(D277Y/D297Y)를 가졌음. <sup>c</sup>4개월 초과 동안의 CR + PR + SD

[0427]

[0428] 도 13은 HER2-증폭된 담도암을 갖는 환자(N=8)에서의 치료 반응의 폭포 플롯을 나타낸다.

[0429] 상기 표 6에 제시되고, 도 13에 나타난 결과는, 퍼투주맙 + 트라스투주맙이 HER2 증폭된/과발현된/돌연변이된 전이성 담도 종양에서 활성도를 갖는다는 것을 나타내고, 이는 HER2이 이러한 희귀암에 대한 치료 표적인 것을 시사한다.

[0430]

**실시예 4**

[0431] **HER2-양성 전이성 방광암(mBC)을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙**

[0432] mBC를 갖는 환자는 2차 설정 이후에 치료 선택이 거의 없다. HER2는 BC의 5 내지 42%에서 증폭되지만, HER2-표적화 작용제를 사용한 치료에 관련해서는 제한된 데이터가 입수 가능하다.

[0433] 실시예 1에 기술된 마이페쓰웨이(NCR02091141) 개방 표지, 다기관, IIa상 연구에 참여한 백금-내성 HER2-양성 mBC(HER2-증폭된, n=9; HER2-돌연변이된, n=3)를 갖는 12명의 환자에게 퍼투주맙 + 트라스투주맙의 표준 용량을 공급하였다. 5.4(범위 0.9-14.5)개월의 중위 추적 연구에서, 1명의 환자가 완전 반응(CR, 진행 중)을 가졌고, 2명이 부분 반응(PR)을 가졌고, 2명이 4개월 초과 동안 안정적인 질환(SD)을 가졌다(표). 안정성은 제품 레이블과 일치하였다. 결과를 표 8에 요약한다.

표 8

	HER2-증폭된 (n=9) <sup>a</sup>	HER2-돌연변이된 (n=3)
중위 연령, 세(범위)	67 (55-82)	55 (43-60)
여성	2 (22.2)	1 (33.3)
HER2 시험 방법, n (%) <sup>b</sup>		
유전자 서열결정	7 (77.8)	3 (100.0)
FISH/CISH	2 (22.2)	해당 없음
IHC	2 (22.2)	해당 없음
2부위 이상의 전이, n (%)	8 (88.9)	3 (100.0)
이전 요법의 중위 수, n (범위)	3 (1-4)	3 (3-3)
치료의 중위 시간, 개월(범위)	5.3 (1.4-15.2)	1.4 (0.7-1.4)
전체 반응률 <sup>c</sup> , n (%)	3 (33.3)	0
임상적 이점 비율 <sup>d</sup> , n (%)	5 (55.6)	0
CR/PR의 기간, 개월	12.5 (CR), 5.5, 3.7	해당 없음
진행형 질환, n (%)	2 (22.2)	3 (100.0)

<sup>a</sup>1명의 환자가 또한 돌연변이된 HER2를 가졌다. <sup>b</sup>일부 환자는 다수의 시험을 가졌다. <sup>c</sup>CR + PR. <sup>d</sup>4개월 초과 동안 CR + PR + SD.

[0434]

[0435]

도 14는 HER2-증폭된 방광암을 갖는 환자(N=8)에서의 치료 반응의 폭포 플롯을 나타낸다.

[0436]

상기 표 7에 제시되고, 도 14에 나타난 결과는, 퍼투주맙 + 트라스투주맙이 HER2 증폭된/과발현된/돌연변이된 전이성 방광 종양에서 활성도를 갖는다는 것을 나타내고, 이는 HER2이 이러한 회귀암에 대한 치료 표적인 것을 시사한다.

[0437]

**실시예 5**

[0438]

**HER2-양성 전이성 요로상피암(mUC)을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙**

[0439]

전이성 요로상피암(mUC)을 갖는 환자는 1차 치료로서 백금-기반 화학요법 및 2차의 아테졸리주맙으로 주로 이루어진 제한된 치료 선택을 갖는다. 2차를 넘어서 승인된 요법은 존재하지 않는다. 따라서, 추가적인 치료 선택, 특히 양호한 내약성을 갖는 것이 필요하다.

[0440]

하기 표 9에 나타낸 바와 같이, 방광 및 요로상피암을 갖는 환자에서 HER2 수용체에서의 변경이 식별되었다.

표 9

방광암/전이성 요로상피암(mUC)을 갖는 환자에서의 HER2 변경의 유병률

데이터베이스	조직	HER2 증폭	HER2 돌연변이
COSMIC <sup>1</sup>	요로	16/419 (4%)	59/1133 (5%)
cBioPortal <sup>2</sup>	방광 - 요로상피	6/99 (6%)	18/230 (8%)
Foundation Medicine <sup>3</sup>	방광 - 요로상피	86/6535 (1%)	79/6535 (1%)
Foundation Medicine	방광	93/7582 (1%)	93/7582 (1%)

<sup>1</sup> <http://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>

<sup>2</sup> <http://www.cbioportal.org>

[0441]

[0442]

**방법**

[0443]

**환자 선택 및 치료**

[0444]

실시예 1에 기술된 임상 시험의 이러한 하위세트 분석에서의 환자는 하기 HER2 변경 중 적어도 하나를 갖는 전이성 요로상피암(mUC)을 갖는다:

- [0445] • HER2 증폭: 차세대 서열결정법(NGS) 또는 형광 또는 발색 동소 혼성화(FISH 또는 CISH; 신호량 2.0 초과 또는 6 초과)의 카피수)
- [0446] • HER2 과발현: 면역조직화학(IHC; 3+)
- [0447] • 잠재적으로 실행 가능한 HER2 돌연변이(즉, 엑손 20 내의 삽입, 활성화 돌연변이로 공지된 아미노산 755 내지 759 주변의 결실, 또는 COSMIC 데이터베이스에서 적어도 2회 보고된 돌연변이): NGS
- [0448] 환자에게 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 발생할 때까지 퍼투주맵(840mg IV 부하 용량, 그 다음 3주마다 420mg IC) + 트라스투주맵(8mg/kg IV 부하 용량, 그 다음 3주마다 6mg/kg IV)을 공급하였다. 일차 종점은 연구자-평가된 목적 반응률(ORR)이었다.
- [0449] 통계학적 방법의 평가
- [0450] 연구자는 RECIST (v1.1)(Eisenhauer EA, *et al.*, *Eur J Cancer*, 2009; 45:228-247)에 따라서 첫 번째 24주 동안에는 6주마다 그리고 그 이후에는 12주마다 종양 평가를 수행하였다. 확장 종양 평가는 요구되지 않았다.
- [0451] ORR은 임의의 시간에 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 갖는 환자의 백분율이다.
- [0452] 임상적 이점 비율(CBR)은 4개월 초과 동안 CR, PR 또는 안정적인 질환(SD)을 갖는 환자이다.
- [0453] 반응 기간은 제1 치료 반응일로부터 질환 진행/사망일(어느 것이 먼저 일어나든)까지 또는 질환 진행/사망이 없는 환자에 대한 최종 종양 평가일까지 계산된다.
- [0454] 무진행 생존(PFS)은 제1 치료일로부터 진행/사망일까지 또는 진행형 질환/사망이 존재하지 않으면 마지막 종양 평가일까지의 시간으로서 계산되었다.
- [0455] 전체 생존(OS)은 제1 치료일로부터 사망일까지, 또는 사망이 존재하지 않으면 살아있는 것으로 알려진 마지막 날까지의 시간으로서 계산되었다.
- [0456] **결과**
- [0457] 환자
- [0458] 컷 오프 데이터에 의해서, 퍼투주맵 + 트라스투주맵 치료를 공급받는 백금-내성 HER2-양성 mUC를 갖는 12명의 환자를 비롯하여 247명의 환자가 마이페이스웨이 연구로 치료되었다. 이들 12명의 환자 중에서, 9명은 HER2-증폭/과발현을 나타내었고, 3명은 추정 HER2 활성화 돌연변이(S310Y, S310F, 및 아미노산 755 내지 759 주변의 결실)를 가졌다. HER2-증폭된/과발현된 코호트 중 1명의 환자는 또한 HER2 돌연변이(S310Y)를 가졌다. 환자에 의한 기준선 인구통계학 및 임상 결과를 표 10에 나타낸다.
- [0459] 치료 노출 및 임상 결과
- [0460] 추적 관찰의 중위는 4.6(범위 1.0 내지 16.6)개월이었다.
- [0461] HER2-증폭.과발현을 갖는 환자(n=9) 중에서:
- [0462] • 치료에 대한 중위 시간은 4.6(범위 0.7 내지 16.6)개월이었다.
- [0463] • ORR은 33.3%(95% 신뢰 구간[CI] 7.5 내지 70.1)였다. 진행 중인 CR을 갖는 1명의 환자를 비롯하여, 3명의 환자가 퍼투주맵 + 트라스투주맵에 반응하였다. 반응의 중위 기간은 5.5(범위 0.9 내지 15.2)개월이었다. CBR은 55.6%(95% CI 21.2 내지 86.3)였다. 2명의 환자는 4개월 초과 동안 SD를 가졌다.
- [0464] HER2-돌연변이를 갖는 환자(n=3) 중에서:
- [0465] • 치료에 대한 중위 시간은 0.7(범위 0 내지 0.8)개월이었다.
- [0466] • 어떠한 환자도 4개월 초과 동안 목적 반응 또는 안정적인 질환을 경험하지 않았다.
- [0467] 환자에 의한 치료 시간을 도 15에 나타낸다.
- [0468] 개별 환자의 기준선 특징 및 임상 결과를 표 9에 나타낸다.

표 10

HER2-증폭된/과발현된 또는 HER2-돌연변이된 mUC를 갖는 환자에서의 기준선 특징 및 임상 결과

환자	성별	연령	기준선 특징			임상 결과				
			시험을 갖춤	HER2 변경	이점 라인의 요법	전이 부위	최상 반응	CR/PR 기간	PFS, 개월	OS, 개월*
<b>HER2-증폭된/과발현된* (n=9)</b>										
076	M	63	NGS	증폭	2	목부	CR+	15.2+	16.6+	16.6+
073	M	82	FISH/CISH	증폭	3	폐, 림프절	PR	5.5	6.9	12.5
007	M	67	NGS, IHC	과발현 + 증폭	4	복강, 골수	PR	0.9	5.3	8.1
136	M	61	NGS	증폭	3	간, 폐, 림프절	SD+	--	11.0+	11.2+
060	M	77	NGS	증폭	4	종골, 흉부, 골반	SD	--	7.6	8.6
081	M	67	NGS	증폭	1	폐, 뇌, 간	SD	--	3.3	3.3
142	F	62	NGS	증폭 + 돌연변이*	2	폐, 간, 복부	SD	--	2.6	2.8
098	M	72	NGS	증폭	3	폐, 림프절, 복부	PD	--	1.7	2.3+
113	F	55	FISH/CISH	증폭	2	신장, 뇌, 복부	PD	--	1.3	1.4+
모든 HER2-증폭된/과발현된	M: 77.8% F: 22.2%	중위: 67 범위: 55-82	--	--	중위: 3 범위: 1-4	--	ORR: 33.3% 95% CI: 7.5-70.1 CRR: 55.6% 95% CI: 21.2-86.3	중위 CR/PR 기간: 5.5 범위: 0.9-NE	중위: 5.3 95% CI: 1.3-NE	중위: 8.6 95% CI: 2.8-NE
<b>HER2-돌연변이된* (n=3)</b>										
125	M	60	NGS	결실 (755-759)	3	간, 폐, 복부, 흉부, 뇌	PD	--	1.4	5.6
112	F	55	NGS	S310F	3	뇌, 간, 복부, 흉부	PD	--	1.3	3.7
038	M	43	NGS	S310Y	3	신장, 림프절	PD	--	0.5	1.0
모든 HER2-돌연변이된	M: 66.7% F: 33.3%	중위: 55 범위: 43-60	--	--	중위: 3 범위: 3-3	--	ORR/CRR: 0%	중위: 1.3 95% CI: 0.5-1.4	중위: 3.7 95% CI: 1.0-5.6	
모든 환자	M: 75.0% F: 25.0%	중위: 63 범위: 43-82	--	--	중위: 3 범위: 1-4	--	ORR: 25.0% 95% CI: 5.5-57.2 CRR: 41.7% 95% CI: 15.2-72.3	중위 CR/PR 기간: 5.5 범위: 0.9-NE	중위: 2.9 95% CI: 1.3-7.6	중위: 8.1 95% CI: 2.8-12.5

\*는 측정지 진행 중이었음을 나타낸다.

\*사망한 모든 환자는 질환 진행으로 인한 것이었다.

\*모든 환자가 모든 변경 유형에 대해서 시험된 것은 아니었다.

\*S310Y.

CBR, 임상적 이점 비율; CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; F, 여성; HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; M, 남성; NE, 추정할 수 없음; ORR, 목적 반응을; PD, 진행형 질환; PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질환.

[0469]

[0470]

환자에 의한 목표 병변 크기에서의 기준선으로부터의 최상의 백분을 변화를 도 16에 나타낸다.

[0471]

데이터 컷오프 시기에서, HER2-증폭/과발현 코호트의 77.8%(7/9) 환자 및 HER2-돌연변이된 코호트에서의 모든 환자(3/3)가 PFS 사례(질환 진행[n=9] 또는 사망[n=1])를 경험하였다.

[0472]

중위 무진행 생존은 HER2-증폭/과발현을 갖는 환자에서는 5.3(95% CI, 1.3-NE)개월이었고, HER2-돌연변이된 질환을 갖는 환자에서는 1.3(95% CI, 0.5-1.4)개월이었다.

[0473]

데이터 컷오프에 의해서 HER2-증폭/과발현을 갖는 환자 중 55.6%(5/9) 및 돌연변이된 HER2를 갖는 환자 중 100%(3/3)가 사망하였으며, 모두 질환 진행으로 인한 것이었다. 중위 전체 생존은 HER2-증폭/과발현을 갖는 환자에서는 8.6(95% CI, 1.8-NE)개월이었고, HER2-돌연변이된 질환을 갖는 환자에서는 3.7(95% CI, 1.0-5.6)개월이었다.

[0474]

HER2-증폭된 mUC를 갖는 환자의 케이스 연구

[0475]

63세의 남성 환자는 2010년에 표피 방광암이 나타났고, 바실루스 칼메트-게랭(Bacillus Calmette-Guerin) 면역 요법의 다회 사이클로 치료되었다.

[0476]

2012년 말에, 경요도 절제는 T1, 등급 3 요로상피 암증을 나타냈다. 환자는 2013년 1월에 좌상 요도절제술을 받았고; 절제된 림프절은 음성이었다.

[0477]

2014년 8월에 결절/연조직 및 골 병변이 신체 전체에서 발견되었고, 이는 광범위 전이를 시사한다. 환자에게 메토트렉세이트 + 빈블라스틴 + 독소루비신 + 시스플라틴을 사용한 용량-집중 치료를 7회 사이클 동안

제공하였고, 거의-완전 반응을 가졌다.

- [0478] 복막 전이를 갖는 재발성 질환이 2015년 4월에 발견되었다.
- [0479] 유전자 서열결정은 52의 카피수를 갖는 HER2 증폭을 식별하였고, 이 때 환자를 마이페쓰웨이에 참여시키고, 퍼투주맙 + 트라스투주맙으로의 치료를 시작하였다.
- [0480] 요법의 2회 사이클 이후에 반응이 관찰되었고, 마지막 종양 평가 시에 진행 중인 CR로 계속 진행하였다(도 17A 내지 도 17C).
- [0481] 데이터 컷오프에서, 환자에게 퍼투주맙 + 트라스투주맙을 16.6개월(25회 사이클) 동안 공급하였다.
- [0482] **안정성**
- [0483] 안정성은 퍼투주맙 및 트라스투주맙에 대한 레이블과 일치하였다. 모든 환자 중에서, 58.3%(n=7)가 적어도 하나의 치료-관련 이상 반응(AE)을 경험하였고, 8.3%(n=1)가 3 AE 이상의 적어도 하나의 치료-관련 등급을 경험한다.
- [0484] **결론**
- [0485] 개시된 결과는, 퍼투주맙 + 트라스투주맙이 이미 치료된 HER2-증폭된/과발현된 mUC를 갖는 환자에 대해서 널리 용인되는 치료 선택을 제공할 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0486] HER2-증폭된/과발현된 질환을 갖는 환자에서, ORR은 33.3%였고, CBR은 55.6%였고, 복막 전이를 갖는 1명의 환자는 지속적이고, 진행 중인 CR(데이터 컷오프에서 152+개월)을 경험하였고, 3명의 추가 환자는 6개월 초과 동안 PR 또는 SD를 경험하였다.
- [0487] 환자 수가 적긴 하지만, HER2-돌연변이된 mUC를 갖는 환자에서 어떠한 활성도도 관찰되지 않았다. 퍼투주맙 + 트라스투주맙의 비화학요법 표적화 요법을 사용하여 관찰된 유의미한 삶의 질을 손상시키는 독성의 낮은 비율은 mUC-관련 합병증, 예컨대, 낮은 신장 기능을 갖는 환자에서 특히 가치가 있을 수 있다.

**실시예 6**

- [0488] **HER2-양성 침샘 암종을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙**
- [0489] 침샘암은 암의 1% 미만을 차지한다. 진행성 경우는 40%의 5년 생존율을 갖는다. 이의 희귀성으로 인해서, 어떠한 표준 치료 가이드라인도 존재하지 않는다. 그러나, 침샘관 암종은 유방암과 유사한 형태학적 및 유전자 발현 프로파일을 가지며, 이러한 하위세트 중 20 내지 40%는 HER2 변형을 갖는다.
- [0491] **방법**
- [0492] 환자는 적용 가능한 경우 유전자 서열결정, FISH, 또는 IHC에 의해서 국소적으로 평가된 HER2(증폭, 과발현, 및 /또는 돌연변이)를 갖는 진행성 침샘암을 가졌다. 환자에게 실시예 1에 기술된 바와 같이 표준 용량의 퍼투주맙 + 트라스투주맙을 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 발생할 때까지 제공하였다. 일차 종점은 RECIST v1.1에 의한 연구자-평가된 목적 반응률(ORR)이었다.
- [0493] **결과**
- [0494] 데이터 컷오프에서, HER2 변형을 갖는 7명의 환자는 침샘암, 모든 암종에 대해서 치료되었다. 데이터 컷오프에 의한 사후 기준선 종양 평가가 없는 1명의 HER2 환자는 효능에 대해서 평가 가능하지 않았다. 특징 및 결과를 나타낸다(표 10). 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 갖는 6명의 환자 중에서, 5명의 환자는 데이터 컷 오프에 의해서 여전히 연구 치료가 제공되었고, 치료에 대한 중위 시간은 4.6개월(범위 1.4-12.5)이었다. 새로운 안정성 신호는 존재하지 않았다.

표 11

	HER2 (n=7) <sup>a</sup>	Hh (n=1) <sup>b</sup>
중위 연령, 세	59 (범위 47-80)	65
남성, n	6 (86%)	1
이전 라인의 치료, 중위	1 (범위 0-3)	0
목적 반응 <sup>c,d</sup> , n	5 (1 CR, 4 PR) ORR: 83% (95% CI 36-100)	1 (PR)

<sup>a</sup>6명의 환자는 HER2 증폭/과발현을 가졌다(PR을 갖는 1명의 환자는 또한 HER2 돌연변이[D769H/L755F]를 가졌다). 평가 가능하지 않은 환자는 HER2 돌연변이(S310F)를 가졌다.

<sup>b</sup>PTCH-1 (Q400).

<sup>c</sup>CR + PR.

<sup>d</sup>6명의 평가 가능한 환자에서.

[0495]

[0496] **결론**

[0497] HER2 변경을 특징으로 하는 진행성 침샘 암종을 갖는 환자 중에서, 5명이 CR 또는 PR을 달성하였다. 이러한 유망한 결과는 추가 환자에서 이러한 치료의 연구를 가치있게 만든다.

[0498] **실시예 7**

[0499] **HER2-양성 폐암을 갖는 환자의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙**

[0500] **방법**

[0501] 이미 치료된 진행성 NSCLC 및 HER2의 변경(증폭 및/또는 돌연변이)을 갖는 환자에게, 실시예 1에 기술된 바와 같은 표준 용량의 퍼투주맙 + 트라스투주맙을, 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성이 발생할 때까지 제공하였다. 일차 종점은 RECIST v1.1에 의한 연구자-평가된 목적 반응률(ORR, 완전 반응[CR] + 부분 반응[PR]으로서 정의됨)이다.

[0502] **결과**

[0503] 결과를 표 12에 요약한다.

표 12

	환자, n	ORR, n (%)	임상적 이점 비율 <sup>a</sup> , n (%)	목적 반응의 기간, 개월
HER2 변경 <sup>b</sup>	31	6 (19%)	10 (32%)	<1+, 3+, 5+, 6, 8, 10

<sup>a</sup>는 반응이 진행 중임을 나타낸다.

<sup>b</sup>4개월 초과 CR + PR + 안정적인 질환.

<sup>c</sup>증폭된 및/또는 돌연변이된 HER2.

[0504]

[0505] **결론**

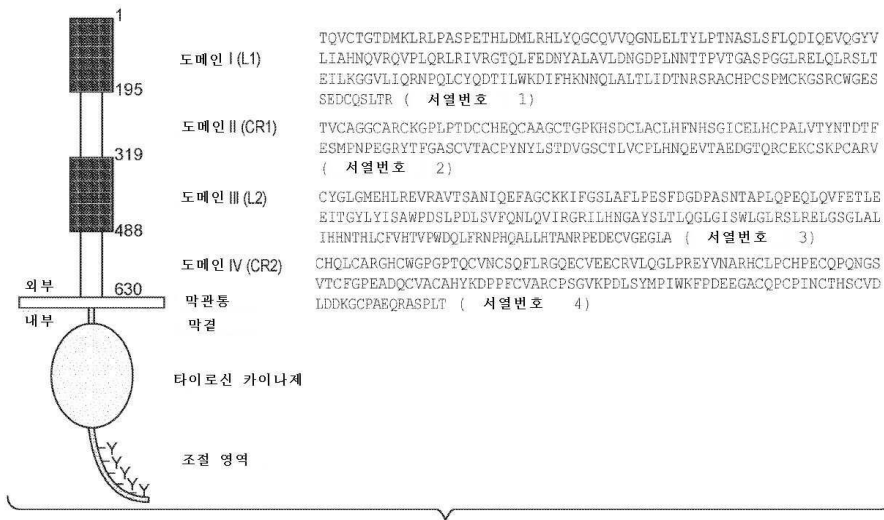
[0506] 표적화 요법은 HER2 변경(증폭 및/또는 돌연변이)을 보유하는 이미 치료된 NSCLC을 갖는 환자에 활성이다.

[0507] 종합적으로, 실시예에 제공된 결과는 다수의 진행성이고, 전이성인, 치료가 어려운 암에서의 치료를 위한 퍼투주맙 + 트라스투주맙 표적화 요법의 효능을 확인해 준다.

[0508] 본 발명의 특정 실시형태가 본 명세서에 제시되고 기술되었지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 이러한 실시형태가 단지 예의 방식으로 제공된다는 것을 이해할 것이다. 이제 다수의 변동, 변화 또는 치환이 본 발명을 벗어나지 않으면서 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 일어날 것이다. 본 명세서에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시예 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 하기 청구범위는 본 발명의 범주를 정의하고, 이러한 청구범위 및 이의 등가물의 범주 내의 방법 및 구조가 이에 의해서 포함되도록 의도된다.

도면

도면1



도면2

가변 경쇄

	10	20	30	40
2C4	DTVMTQSHKIMSTSVGDRVSI	TIC	[KASQDVSIQVA]	WYQQRP
	**	**** *	*	*
574	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC		[KASQDVSIQVA]	WYQQRP
			*	** ****
hum xI	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITC		[RASQSIQNYLA]	WYQQRP

	50	60	70	80
2C4	GQSPKLLIY	[SASYRYT]	GVPDRPTGSGSGTDFTTI	SSVQA
	**	*	*	* ** *
574	GKAPKLLIY	[SASYRYT]	GVPSRFSGSGSGTDFTLTI	SSLQP
	*	*****		
hum xI	GKAPKLLIY	[AASSLES]	GVPSRFSGSGSGTDFTLTI	SSLQP

	90	100	
2C4	EDLAVYYC	[QQYIYPYT]	FGGGTKLEIK ( 서열번호 5)
	*	*	*
574	EDFATYYC	[QQYIYPYT]	FGQGTKVEIK ( 서열번호 7)
		*** *	
hum xI	EDFATYYC	[QQYNSLPWT]	FGQGTKVEIK ( 서열번호 9)

A

가변 중쇄

	10	20	30	40
2C4	EVQLQQSGPELVKPGT	SVKISCKAS	[GFTFTDYTMD]	WVKQS
	**	** * * * * *	*	**
574	EVQLVESGGGLVQPGG	SLRLSCAAS	[GFTFTDYTMD]	WVRQA
			*** *	
hum III	EVQLVESGGGLVQPGG	SLRLSCAAS	[GFTFSSYAMS]	WVRQA

	50 a	60	70	80
2C4	HGKSLLEWIG	[DVNPNSSGSIYNQRFK	G]	KASLTVDRSSRIVYM
	* * * *			*** * * * * *
574	PGKLEWVA	[DVNPNSSGSIYNQRFK	G]	RFTLSVDRSKNTLYL
	***** * * * * *			* * *
hum III	PGKLEWVA	[VISGGGSIYADSVK	G]	RFTISRDNSKNTLYL

	abc	90	100ab	110
2C4	ELRSLTFEDTAVYYCAR		[NLGPSFYFDY]	WQQTTLTVSS ( 서열번호 6)
	*** **			**
574	QMNSLRAEDTAVYYCAR		[NLGPSFYFDY]	WQQTTLTVSS ( 서열번호 8)
			*****	
hum III	QMNSLRAEDTAVYYCAR		[GRVGSLYDY]	WQQTTLTVSS ( 서열번호 10)

B

도면3

**피투주맵 경쇄에 대한 아미노산 서열**

```

1      10      20      30      40      50      60
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDWSIGVAVYQQKPGKAPKLLIYSASRYTGVP
70      80      90      100     110     120
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
130     140     150     160     170     180
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLT
190     200     210
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 11)
    
```

A

**피투주맵 중쇄에 대한 아미노산 서열**

```

1      10      20      30      40      50      60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNRSGGSYI
70      80      90      100     110     120
NQRFGKRFITLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSPYFDYWQQGLVTVSSA
130     140     150     160     170     180
STKGPSVFPPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
190     200     210     220     230     240
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKHTCPPCPAPELGGP
250     260     270     280     290     300
SVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
310     320     330     340     350     360
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEM
370     380     390     400     410     420
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQ
430     440     448
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 12)
    
```

B

도면4

**트라스투주맙 경쇄**

```

1      15      30      45
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK
46      60      75      90
LLIYSASFLYSGVPSRFRSGSRSGTDFLTLSLQPEDFATYYCQQ
91      105     120     135
HYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCL
136     150     165     180
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
181     195     210     214
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 13)
    
```

A

**트라스투주맙 중쇄**

```

1      15      30      45
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIDYTIHWVRQAPGKGL
46      60      75      90
EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED
91      105     120     135
TAVYYCSRNGGDFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS
136     150     165     180
KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
181     195     210     225
GLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
226     240     255     270
HTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
271     285     300     315
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
316     330     345     360
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
361     375     390     405
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
406     420     435     449
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 14)
    
```

B

도면5

**퍼투주맙 가변 경쇄**

```

1      15      30      45
VHSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQDVSIQVAVYQQKPGK
46      60      75      90
APKLLIYSASRYRTGVPSRFRSGSGTDFLTLSLQPEDFATYY
91      105     120     135
CQQYYIYPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
136     150     165     180
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS
181     195     210     217
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 15)
    
```

A

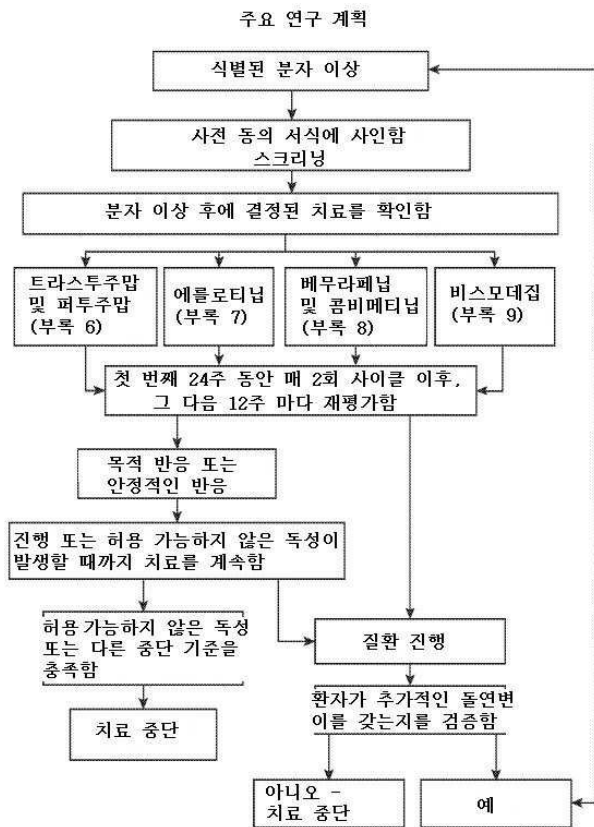
**퍼투주맙 가변 중쇄**

```

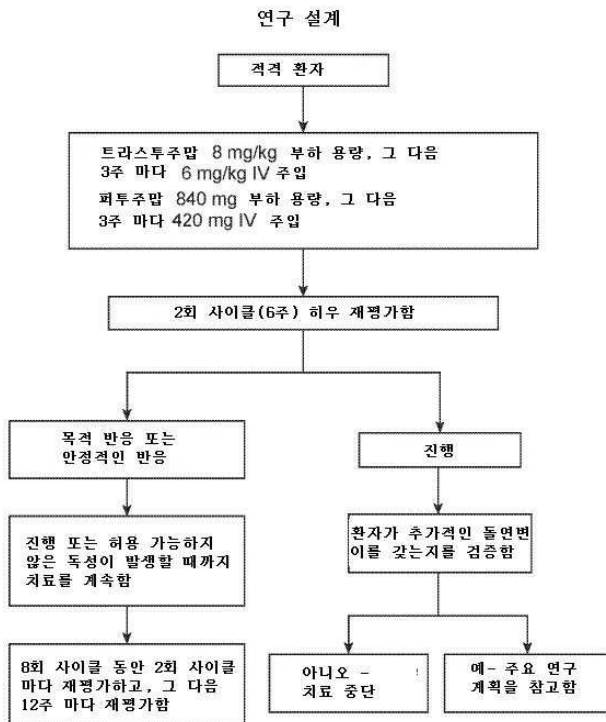
1      15      30      45
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMWDVWRQAPGKGL
46      60      75      90
EWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAED
91      105     120     135
TAVYYCARNLGPSTFYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK
136     150     165     180
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
181     195     210     225
LYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSKT
226     240     255     270
HTCPCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSH
271     285     300     315
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
316     330     345     360
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
361     375     390     405
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS
406     420     435     449
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열번호 16)
    
```

B

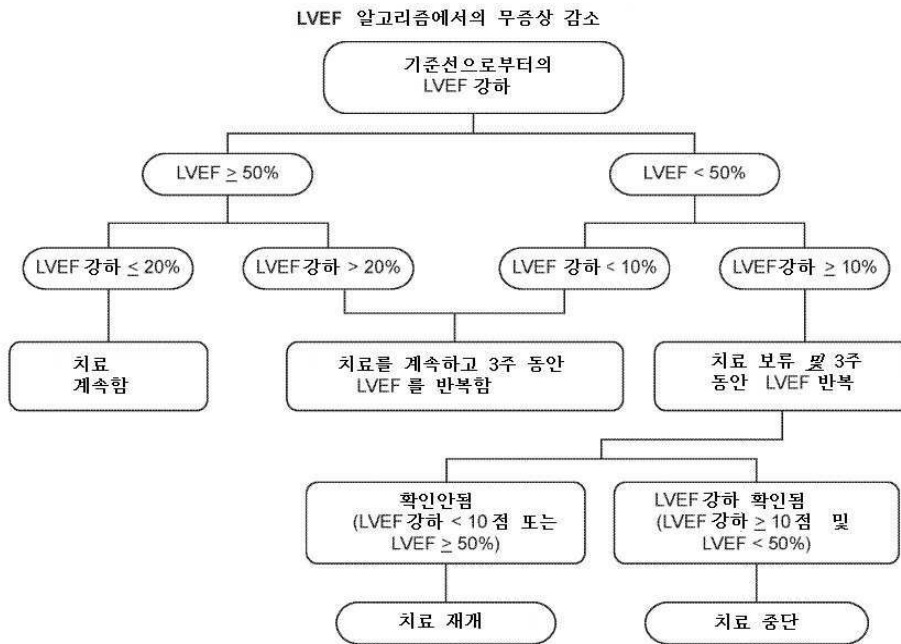
도면6



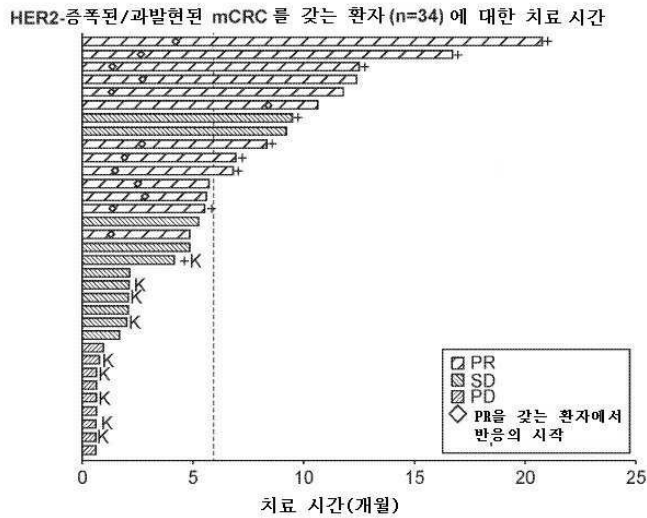
도면7



도면8

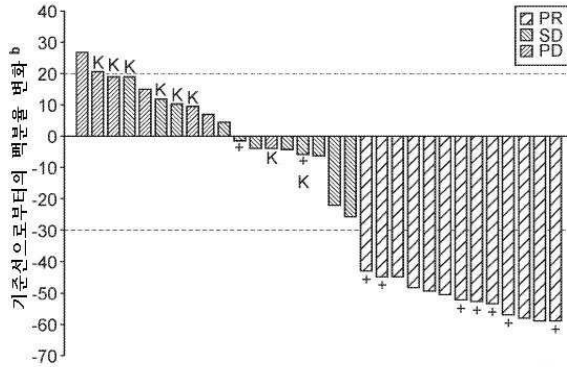


도면9



도면10

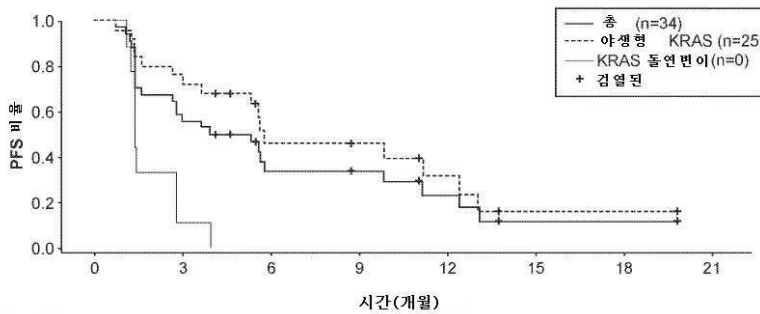
HER2-증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자(n=31)<sup>a</sup>에서 목표 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화



+는 치료가 진행 중임을 나타내고; K는 환자가 KRAS 돌연변이를 가짐을 나타낸다. \*3명의 환자는 이러한 플랫폼으로부터 제외된다: 2명의 환자(KRAS 돌연변이를 갖는 1명 포함)는 사후 기준선 종양 평가가 없는 임상 진행으로 인해서 중단된 치료를 나타내며, 1명은 새로운 병변으로 인해서 치료가 중단되어, 표적 병변 평가의 3/4이 훼손됨. \*"기준선으로부터의 백분율 변화"는 목표 병변 크기의 최대 감소/최소 증가, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 나타낸다. 목표 병변 크기의 30% 감소를 갖는 환자는 PR로 평가되고; 목표 병변 크기의 적어도 20% 증가를 갖거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 갖는 환자는 PD로 평가된다.  
 HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; mCRC, 진행형 결장직장암; PD, 진행형 질환; PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질환.

도면11

HER2- 증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자에서의 PFS



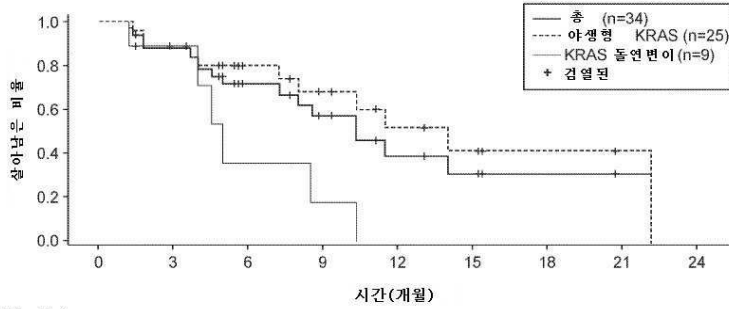
위험이 있는 환자

위험이 있는 환자	총	야생형 KRAS	KRAS 돌연변이
총 (n=34)	34	25	9
야생형 KRAS (n=25)	19	16	1
KRAS 돌연변이 (n=0)	8	8	0
검열된 (+)	7	7	0
	4	4	0
	1	1	0
	1	1	0
	0	0	0

HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; mCRC, 전이성 결장직장암; PFS, 무진행 생존

도면12

HER2- 증폭된/과발현된 mCRC를 갖는 환자에서의 OS



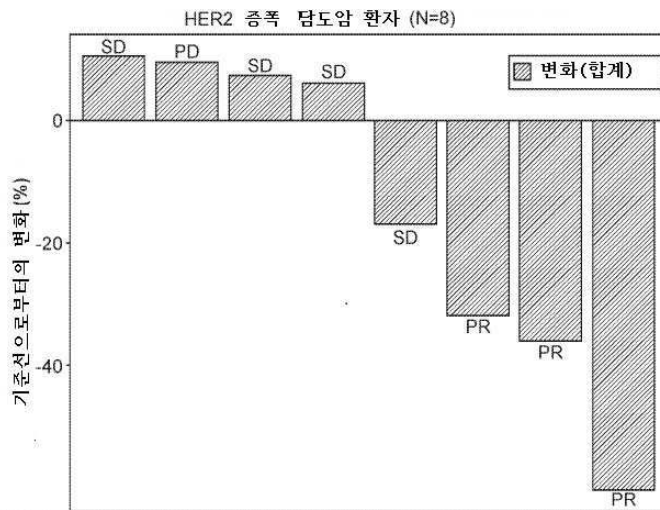
위험이 있는 환자

총	34	28	16	11	6	4	2	1	0
야생형 KRAS	25	22	14	10	6	4	2	1	0
KRAS 돌연변이	9	6	2	1	0				

HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; mCRC, 전이성 결장직장암; OS, 전체 생존

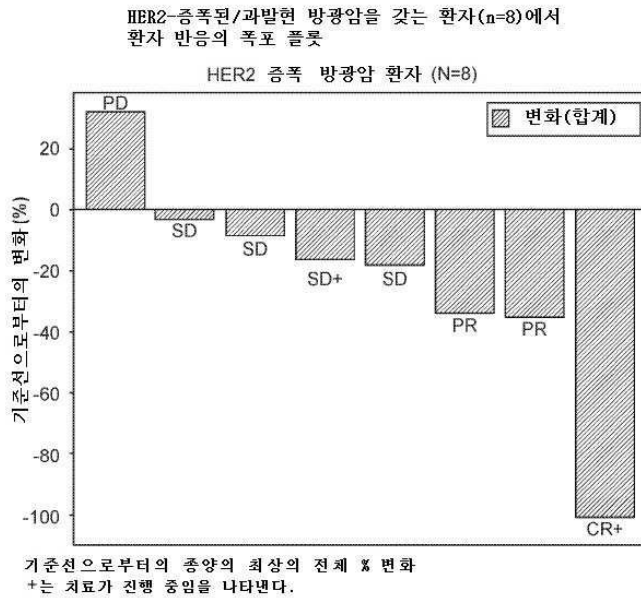
도면13

HER2-증폭된/과발현 담도암을 갖는 환자(n=8)에서 환자 반응의 폭포 플롯

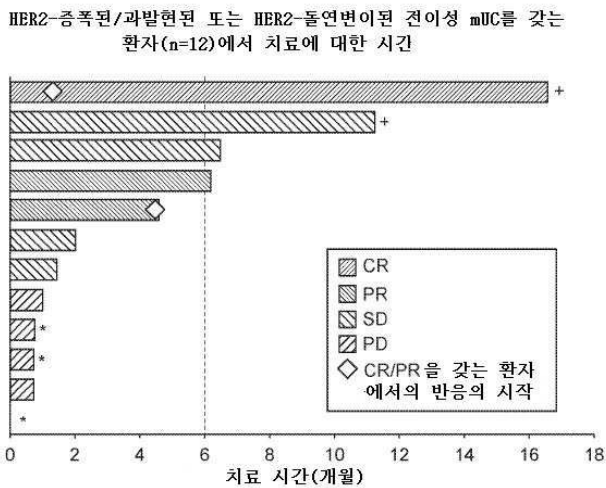


기준선으로부터의 종양의 최상의 전체 % 변화

도면14



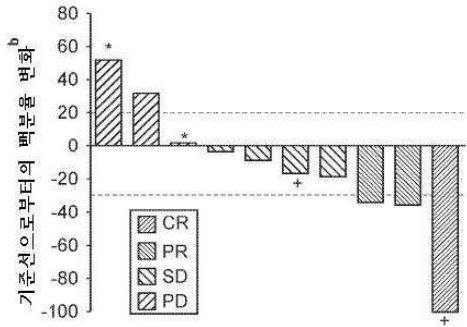
도면15



CR, 완전 반응; HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; PD, 진행형 질환;  
PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질환

도면16

HER2-양성 mUC를 갖는 환자에서 표적 병변 크기의 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화 (n=10)<sup>a</sup>



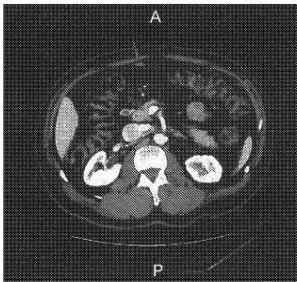
\*은 환자가 돌연변이된 HER2를 가졌음을 나타냄.  
 a 임상적 질환 진행을 갖는 2명의 환자는 이 플롯에서 제외되었다. 한명의 환자는 사후 기준선 종양 평가를 갖지 않았고, 한명의 환자는 불완전한 사후 기준선 평가를 가졌다.  
 b "기준선으로부터의 백분율 변화"는 기준선으로부터의 목표 병변 크기의 최대 감소/최소 증가를 나타낸다. 목표 병변 크기의 적어도 30% 감소를 갖는 환자는 PR로 평가된다. 목표 병변 크기의 적어도 20% 증가를 갖거나, 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현을 갖는 환자는 PD로 평가된다.  
 CR, 완전 반응; HER2, 인간 상피 성장 인자 수용체 2; PD, 진행형 질환;  
 PR, 부분 반응; SD, 안정적인 질환

도면17

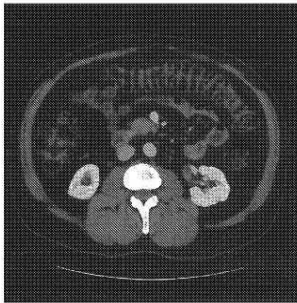
상이한 시간 지점에서 HER2-양성 mUC를  
갖는 환자에서 완전 반응의 CT 스캔



A



B



C

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> GENENTECH, INC.

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

<120> TREATMENT OF ADVANCED HER2 EXPRESSING CANCER

<130> WO/2018/125589

<140> PCT/US/2017/066286

<141> 2017-12-14

<150> US 62/519,599

<151> 2017-06-14

<150> US 62/457,672

<151> 2017-02-10

<150> US 62/439,815

<151> 2016-12-28

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 195

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser

1                    5                    10                    15

Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln

                  20                    25                    30

Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser

                  35                    40                    45

Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile

                  50                    55                    60

Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val

65                    70                    75                    80

Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp

                  85                    90                    95

Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro

                  100                    105                    110

Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys

                  115                    120                    125

Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr

                  130                    135                    140

Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr

145                    150                    155                    160

Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met

                  165                    170                    175

Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser







<213> Mus musculus

<400> 6

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr  
 1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr  
                   20                    25                    30

Thr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile  
                   35                    40                    45

Gly Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe  
                   50                    55                    60

Lys Gly Lys Ala Ser Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Arg Ile Val Tyr  
 65                    70                    75                    80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Phe Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
                   100                    105                    110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser  
                   115

<210> 7

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 7

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

1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly

                  20                    25                    30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

                  35                    40                    45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 8

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide"

<400> 8

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr  
                   20                    25                    30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
                   35                    40                    45  
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
                   50                    55                    60  
  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65                    70                    75                    80  
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Leu Pro Trp  
                   85                    90                    95  
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
                   100                    105

<210> 10  
 <211> 119  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 10  
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
 1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Val Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Gly Arg Val Gly Tyr Ser Leu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly  
 20 25 30  
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
 65 70 75 80



Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe  
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu  
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp  
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu  
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser  
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro  
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys  
 210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp  
 260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val





1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr  
  
                   20                    25                    30  
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45  
 Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
  
                   85                    90                    95  
 Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln  
                   100                    105                    110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
                   115                    120                    125  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
                   130                    135                    140  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
  
 145                    150                    155                    160  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
                   165                    170                    175  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
                   180                    185                    190  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
                   195                    200                    205  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
  
                   210                    215                    220  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 225                    230                    235                    240  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
                   245                    250                    255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 260 265 270  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 275 280 285  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 290 295 300  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 305 310 315 320  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 325 330 335  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 340 345 350  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 355 360 365  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 370 375 380  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 385 390 395 400  
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 405 410 415  
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 420 425 430  
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 435 440 445  
 Gly

<210> 15

<211> 217

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400

> 15

Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val  
                   20                    25                    30  
 Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys  
                   35                    40                    45  
 Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg  
                   50                    55                    60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile  
                   85                    90                    95  
 Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr  
                   100                    105                    110  
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu  
                   115                    120                    125

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly  
 145                    150                    155                    160  
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr  
                   165                    170                    175  
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His  
                   180                    185                    190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
                   195                    200                    205  
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                   210                    215

<210> 16

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20                    25                    30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35                    40                    45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65                    70                    75                    80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85                    90                    95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130                    135                    140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145                    150                    155                    160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165                    170                    175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180                    185                    190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro



Lys

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ser"

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> /note=" Residue given in the sequence has no preference

with respect to that in the annotations for said position "

<400> 17

Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp

1                    5                    10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 18

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 19

<211> 10

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 19  
 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr  
 1                    5                    10  
 <210> 20  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <400> 20  
 Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala  
 1                    5                    10  
 <210> 21  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><221> source  
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> /replace="Leu"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> /replace="Glu"  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)..(7)  
 <223> /replace="Ser"

<220><221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(7)

<223> /note="Residue given in the sequence has no preference

with respect to that in the annotations for said position "

<400> 21

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1                    5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 22

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr

1                    5