(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044949
(43) 공개일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 38/05* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6843 (2017.08)
A61K 38/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7009636(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년11월01일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7015385
원출원일자(국제) 2018년11월01일
심사청구일자 2021년10월29일
(85) 번역문제출일자 2025년03월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058771
(87) 국제공개번호 WO 2019/089973
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/580,877 2017년11월02일 미국(US)

(71) 출원인
젠맵 에이/에스
덴마크 2500 발뷔 칼 야콥센 바이 30
(72) 발명자
랑왈라, 레쉬마 압둘라
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 카네기 센터 902 스위트 301 젠맵 유에스, 인크. 내
리스비, 스틴
덴마크 디케이-3100 호른백 우라누스베이 16디
(74) 대리인
양영준, 김영

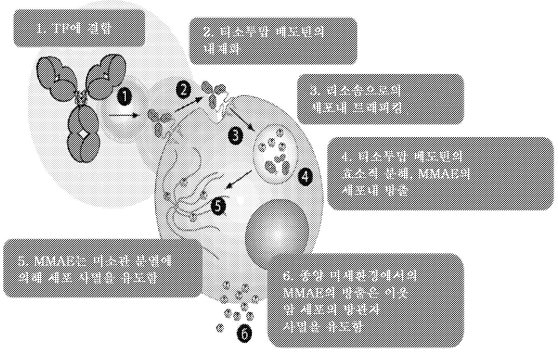
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **항-조직 인자 항체-약물 접합체 및 암 치료에서의 그의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 예컨대 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 투여에 의해 대상체에서 암, 예컨대 진행된 자궁경부암을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 암 (예를 들어, 진행된 자궁경부암)을 치료하는 사용하기 위한 TF에 결합하는 상기 항체 약물-접합체를 포함하는 제조 물품 및 조성물을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/36 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 2일에 출원한 미국 가출원 번호 62/580,877을 우선권으로 주장하며, 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 암, 예컨대 진행된 자궁경부암에 사용하기 위한 항-조직 ㅋ인자 (TF) 항체-약물 접합체 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 트롬보플라스틴, 인자 III 또는 CD142로도 불리는 조직 인자 (TF)는 지모겐 프로트롬빈으로부터 트롬빈 형성을 개시하기 위해 필요한 내피하 조직, 혈소판, 및 백혈구에 존재하는 단백질이다. 트롬빈 형성은 궁극적으로 혈액 응고를 초래한다. TF는 세포가 혈액 응고 캐스케이드를 개시하는 것을 가능하게 하고, 이는 응고 인자 VII (FVII)에 대한 고친화도 수용체, 세린 프로테아제로서 기능한다. 생성된 복합체는 특정한 제한된 단백질 분해에 의한 응고 프로테아제 캐스케이드의 개시를 담당하는 촉매 사건을 제공한다. 비기능성 전구체로서 순환하는 이들 프로테아제 캐스케이드의 다른 보조인자와는 달리, TF는 세포 표면 상에서 발현될 때 완전히 기능성인 강력한 개시제이다.

[0006] TF는 세린 프로테아제 인자 VIIa (FVIIa)에 대한 세포 표면 수용체이다. FVIIa와 TF의 결합은 세포 내에서 신호전달 과정을 개시하며, 상기 신호전달 기능은 혈관형성에서 소정의 기능을 한다. 혈관형성이 성장 및 발달에서, 뿐만 아니라 창상 치유에서는 정상적인 과정이지만, 이는 휴면 상태에서 악성 상태로의 종양 전이에서도 근본적인 단계이다. 암 세포가 혈관형성에 참여하는 단백질 (즉, 혈관형성 성장 인자)을 생산하는 능력을 획득할 때, 이들 단백질이 종양에 의해 근처 조직으로 방출되어, 새로운 혈관이 기존의 건강한 혈관으로부터 종양을 향해 및 종양으로 자라는 것을 자극한다. 새로운 혈관이 종양에 들어가면, 종양은 그의 크기를 신속하게 확장시킬 수 있고, 국부 조직 및 장기를 침범할 수 있다. 새로운 혈관을 통해, 암 세포가 추가로 순환으로 빠져 나오고, 다른 장기에 머물면서 새로운 종양을 형성할 수 있으며, 이는 전이로 공지되어 있다.

[0007] TF 발현은 자궁경부암을 비롯한 다양한 유형의 암에서 관찰되고, 더욱 공격적인 질환과 연관된다. 추가로, 인간 TF는 또한 가용성의 대안적으로 스플라이싱된 형태인 asHTF로 존재한다. 최근에, asHTF가 종양 성장을 촉진시킨다고 확인되었다 (Hobbs et al., 2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21).

[0008] 자궁경부암은 전세계적으로 상당한 의학적 문제를 일으키고, 매년 500,000건 초과의 새로운 사례 및 250,000건의 사망이 발생하는 것으로 추정된다. 문헌 [Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743]을 참조한다. 유럽 연합에서는, 매년 대략 34,000건의 새로운 자궁경부암 사례 및 13,000건의 사망이 발생한다. 문헌 [Hillemanns et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506]을 참조한다. 자궁경부암의 주요 유형은 편평상피세포 암종 및 선암종이다. 인간 유두종 바이러스 (HPV) 유형 16 및 18에 의한 장기간 지속되는 감염은 대부분의 자궁경부암 사례를 초래한다. 자궁경부암의 제1선 요법에 대한 표준은 백금- 플러스 탁산-기반 요법이었다. 항-VEGF 항체인 베바시주맙은 미국 식품의약국에 의해 자궁경부암의 치료를 위해 화학요법과 조합되어 사용되는 것으로 승인되었고, 임상 실험에서 전체 생존을 개선시켰다. 진행된 자궁경부암에 대한 제1선 (1L) 치료는 파클리탁셀 + 백금 (예를 들어, 시스플라틴 또는 카르보플라틴) 또는 파클리탁셀 + 토포테칸과 조합된 베바시주맙으로 구성된다. 48%의 객관적 반응 비율 (ORR) 및 대략 18 개월의 중위치 전체 생존 (OS)에도 불구하고, 불행하게도 대부분의 모든 환자는 이 1L 치료 후에 재발한다. 문헌 [Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*,

370:734-743]을 참조한다. 제2선 (2L) 치료의 경우, 승인된 요법이 없으며, 환자는 종종 페메트렉세드, 토포테칸, 도세탁셀, nab-파클리탁셀, 비노렐빈 및 일부 경우에는 베바시주맙을 비롯하여 이에 제한되지는 않는 단일 작용제 방식으로 치료된다. 단일 작용제 치료의 메타-분석은 단지 10.9%의 중간 정도의 반응 (즉, 552명의 환자 중 60명의 반응자) 및 대략 7 개월의 중위치 전체 생존 (OS)을 입증하였다. 예를 들어, 문헌 [Burotto et al., 2015, *Oncologist* 20:725-726; Candelaria et al., 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 19:1632-1637; Coronel et al., 2009, *Med. Oncol.* 26:210-214; Fiorica et al., 2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289; Garcia et. al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30-428-431; Goncalves et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46; Homesley et al., 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65; McLachlan et al., 2017, *Clin. Oncol.* (R. Coll. Radiol.) 29:153-160; Miller et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70; Monk et al., 2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074; Muggia et al., 2004, *Gynecol. Oncol.* 92:639-643;Rose et al., 2006, *Gynecol. Oncol.* 102:210-213; Santin et al., 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500; Schilder et al., 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107; 및 Torfs et al., 2012, *Eur. J. Cancer.* 48:1332-1340]을 참조한다. IV기 자궁경부암의 경우 5 년 상대 생존율은 단지 15%이었으며, 이는 자궁경부암의 개선된 치료 방법이 매우 요구됨을 입증한다.

[0009] 본 발명은 특히 자궁경부암의 치료에 사용하기 위해 고도로 특이적이고 효과적인 항-TF 항체-약물 접합체를 제공함으로써 이를 충족시킨다.

[0010] 특허 출원, 특허 공보 및 과학 문헌을 비롯하여 본원에 인용된 모든 참고문헌은, 각각의 개별 문헌이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된다고 나타낸 바와 같이, 그들의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

[0011] 본원은 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 측면에서, 본원은 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 기능적 펩티드 유사체) 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여된다. 추가의 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 약 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주마다 1회 투여된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 약 3 주마다 1회 투여된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 후에 재발하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 동안에 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제를 포함한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 하기로의 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있다: a) 파클리탁셀 및 시스플라틴, b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는 c) 파클리탁셀 및 토포테칸. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 베바시주맙으로의 치료를 제공받은 적이 있다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 베바시주맙으로의 치료에 대해 부적격이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 치유 요법에 대한 후보자가 아니다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 반응하지 않았다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종, 선편평상피 암종 또는 편평상피 세포 암종이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행된 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 자궁경부암이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 모노메틸 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포

함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0012] (i) 서열식별번호 (SEQ ID NO): 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0013] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0014] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

[0015] 여기서 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0016] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

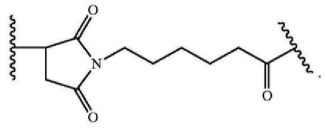
[0017] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0018] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3,

[0019] 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의된다.

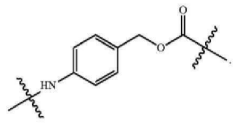
[0020] 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 티소투맙이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함한다. 추가의 실시양태에서, 링커는 절단가능한 펩티드 링커이다. 추가의 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서:

[0021] a) MC는 하기이고:

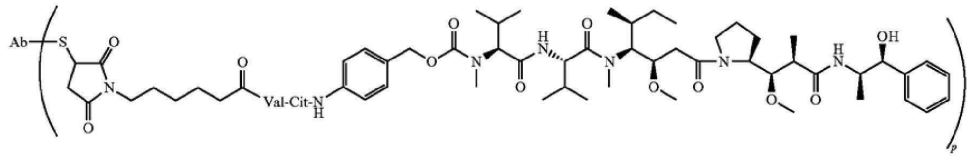
[0022] 

[0023] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

[0024] c) PAB는 하기이다:

[0025] 

[0026] 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착된다. 추가의 실시양태에서, 링커는 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는다:

[0027] 

Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0028] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다. 추가의 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로는 정맥내 (예를 들어, 정맥내 주입)이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적

어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%는 TF를 발현한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체에서의 하나 이상의 치료 효과는 항체-약물 접합체의 투여 후에 기준선에 비해 개선된다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 및 전체 생존으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타낸다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타낸다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 유해 사건을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 유해 사건의 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 예방하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 또는 전반적인 신체 건강 악화이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 단독요법으로 투여된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 항체-약물 접합체 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있다.

[0029] 또한, 본원은 TF에 결합하는 항체-약물 접합체를 포함하는 제조 물품을 제공한다. 일부 측면에서, 본원은 하기를 포함하는 제조 물품을 제공한다: a) 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 기능적 펩티드 유사체) 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체를 포함하는 의약; 및 b) 본원의 임의의 일부 실시양태에 따라 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 항체-약물 접합체를 포함하는 의약의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물. 추가의 실시양태에서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약은 바이알, 시린지 및 주입 백으로 이루어진 군으로부터 선택된 용기 중에 있다. 추가의 실시양태에서, 용기는 약 4 mg 내지 약 500 mg 용량의 항체-약물 접합체를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 용기는 약 20 mg 내지 약 60 mg 용량의 항체-약물 접합체를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 용기는 약 40 mg 용량의 항체-약물 접합체를 포함한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 용기는 40 mg 용량의 항체-약물 접합체를 포함한다. 또 다른 추가의 실시양태에서, 용기는 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL 농도의 항체-약물 접합체를 포함한다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약은 동결건조된 분말이다. 추가의 실시양태에서, 동결건조된 분말은 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL의 최종 농도를 생성하는 적합한 희석제에 의해 재구성된다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약은 정맥내 주입 또는 주사에 의한 투여를 위한 것이다. 추가의 실시양태에서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약은 정맥내 주입에 의한 투여를 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0030] 특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성된 적어도 1개의 도면을 함유한다. 컬러 도면(들)을 갖는 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 시 필요한 비용을 지불하고 관청에 의해 제공될 것이다.

도 1은 항체-약물 접합체 티소투맙 베도틴의 작용 메카니즘 (MOA)을 제시하는 도식이다.

도 2는 티소투맙 베도틴으로의 암 환자의 치료를 위한 용량 상승 연구 설계를 제시하는 도식이다. q3w는 치료 사이클이 3 주마다임을 나타낸다.

도 3은 시험한 모든 용량에서 티소투맙 베도틴으로의 치료 후에 전체적으로 ≥4명의 환자에서 발생하는 가장 흔한 치료-관련 유해 효과 (AE)를 제시하는 그래프이다. N=27은 27 명의 환자를 나타낸다.

도 4a 및 4b는 모든 용량 코호트에 대해 사이클 1 및 사이클 2 동안에 시간에 걸쳐 **a)** 평균 혈장 티소투맙 베도틴 농도 및 **b)** 평균 혈장 유리 MMAE 농도를 제시하는 그래프이다.

도 5는 27명의 환자에서 기준선으로부터 종양 크기에서의 최상의 백분율 변화를 제시하는 그래프이다. (i)은 자궁경부암을 갖고 2.2 mg/kg의 티소투맙 베도틴으로 치료된 환자 1을 나타낸다. (ii)는 자궁경부암을 갖고 1.2 mg/kg의 티소투맙 베도틴으로 치료된 환자 2를 나타낸다. 기준선은 티소투맙 베도틴으로의 첫번째 처리 전에 이루어진 가장 최근의 이용가능한 측정으로서 정의된다.

도 6은 환자 2의 폐 전이의 컴퓨터 단층촬영 (CT) 스캔이다. 이 환자는 자궁경부암을 가지며, 1.2 mg/kg의 티소투맙 베도틴으로 치료되었다.

도 7은 34명의 치료된 자궁경부암 환자에서 가장 흔한 유해 사건 (AE)을 제시하는 그래프이다.

도 8은 표적 병변에서 기준선으로부터 최상의 백분율 변화를 제시하는 그래프이다. [a]는 2명의 환자가 CT 스캔 이전에 철회하였고, 따라서 그래프에 나타내지 않았음을 나타낸다. [b]는 동일한 스캔에서 새로운 병변으로 인한 PD를 나타낸다. 기준선은 티소투맙 베도틴으로의 첫번째 치료 전에 이루어진 가장 최근의 이용가능한 측정으로서 정의된다.

도 9는 표적 병변에서 기준선으로부터의 최상의 백분율 변화를 제시하는 그래프이다. [a]는 PR의 최상의 반응에 대해 림프절 질환 및 지속적인 비-표적 병변을 가진 환자를 나타낸다. [b]는 PD의 최상의 반응에 대해 림프절 질환, 지속적인 비-표적 병변 및 새로운 병변을 가진 환자를 나타낸다. 기준선은 티소투맙 베도틴으로의 첫번째 치료 전에 이루어진 가장 최근의 이용가능한 측정으로서 정의된다.

도 10은 반응까지의 시간 및 반응의 지속기간을 제시하는 그래프이다. [a] 미확증된 + 확증된 반응으로서 정의되는 반응.

도 11은 적어도 1회의 선행 라인의 전신 요법을 제공받은 적이 있는, 이전에 치료된, 재발성 또는 전이성 암을 가진 환자에서 티소투맙 베도틴으로의 치료에 대한 II 상 연구 설계를 제시하는 도식이다. [a]는 질환 진행이 있을 때까지 각각의 사이클의 제1일에 티소투맙 베도틴 2.0 mg/kg 주입을 나타낸다. 각각의 치료 사이클은 3 주였다 (Q3W). [b]는 치료 지연과는 무관하게 치료의 처음 30 주의 경우 6 주마다 (± 7 일) 및 그 후에는 12 주마다 (± 7 일) CT 또는 MRI 스캔을 나타낸다. [c]는 임의적임을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] **I. 정의**

[0032] 본 개시내용이 더욱 용이하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 특정 용어들이 먼저 정의된다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 본원에 명시적으로 달리 제공되는 것을 제외하고는, 하기 각각의 용어들은 하기 설명된 의미를 가져야 한다. 추가적인 정의는 본 출원에 걸쳐 설명된다.

[0033] 본원에서 사용된 용어 "및/또는"은 다른 것과 함께 또는 없이 2가지 특정된 특징 또는 성분 각각의 구체적인 개시로 고려되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독), 및 "B" (단독)을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은

어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 하기 각각의 측면을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B, 및 C; A, B, 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0034] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태가 측면 및 실시양태를 "포함하는", 그로 "이루어지는" 및 그로 "본질적으로 이루어지는" 것을 포함함을 이해해야 한다.

[0035] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용과 관련된 기술분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]는 기술자에게 본 개시내용에서 사용된 여러 용어의 일반적인 사전을 제공한다.

[0036] 단위, 접두사 및 기호는 그들의 국제 단위 (Systeme International de Unites (SI)) 승인된 형태로 표시된다. 수치 범위는 상기 범위를 한정하는 숫자를 포함한다. 본원에 제공된 제목은 전체적으로 명세서를 참조하여 가질 수 있는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하지 않는다. 따라서, 바로 아래에 정의된 용어들은 그의 전체가 명세서를 참조하여 더욱 완전하게 정의된다.

[0037] 용어 "조직 인자", "TF", "CD142", "조직 인자 항원", "TF 항원" 및 "CD142 항원"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 달리 구체화되지 않는다면 세포에 의해 천연적으로 발현되거나 또는 조직 인자 유전자에 의해 형질감염된 세포 상에서 발현되는 인간 조직 인자의 임의의 변이체, 이소형 및 종 동족체를 포함한다. 조직 인자는 진뱅크(Genbank) 수탁번호 NP_001984의 서열일 수 있다.

[0038] 용어 "이뮤노글로불린"은 2쌍의 폴리펩티드 쇄 (저분자량의 경쇄 (L) 한 쌍 및 중쇄 (H) 한 쌍, 4개 모두 디술피드 결합에 의해 서로 연결됨)로 이루어진 구조적으로 관련된 당단백질의 부류를 지칭한다. 이뮤노글로불린은 널리 특징분석되었다. 예를 들어, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N .Y. (1989))]을 참조한다. 간략히, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역 (본원에서 C_H 또는 CH로 약칭됨)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 또는 VL로 지칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (본원에서 C_L 또는 CL로 지칭됨)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 1개의 도메인, C_L로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 명명되는 더욱 보존된 영역들 사이에 삽입된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로도 명명되는 초가변성을 갖는 영역 (또는 서열이 초가변성일 수 있고/거나 구조적으로 한정된 루프를 형성할 수 있는 초가변 영역)으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 전형적으로 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되고, 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (또한 문헌 [Chothia and Lesk *J. Mot. Biol.* .195, 901-917 (1987)] 참조). 전형적으로, 이 영역에서 아미노산 잔기의 넘버링은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)]에 기재된 방법에 의해 정의된다 (본원에서 카바트(Kabat)에서와 같이 또는 카바트에 따른 가변 도메인 잔기 넘버링과 같은 어구는 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대한 이 넘버링 시스템을 나타냄). 이 넘버링 시스템을 이용하여, 펩티드의 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 그로의 삽입에 상응하는 더 적은 또는 추가적인 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 V_H CDR2의 잔기 52 이후에 단일 아미노산 삽입 (카바트에 따라 잔기 52a) 및 중쇄 FR 잔기 82 이후에 삽입된 잔기 (예를 들어, 카바트에 따라 잔기 82a, 82b 및 82c 등)을 포함할 수 있다. 주어진 항체에 대해 잔기의 카바트 넘버링은 항체의 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카바트 넘버링된 서열과 정렬시킴으로써 결정될 수 있다. 이뮤노글로불린은 IgA, 분비성 IgA, IgG 및 IgM을 비롯하여 이에 제한되지는 않는 일반적으로 공지된 임의의 이소타입으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위 부류 또한 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. "이소타입"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위 부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다.

[0039] 본 발명의 문맥에서 용어 "항체" (Ab)는 이뮤노글로불린 분자, 이뮤노글로불린 분자의 단편, 또는 이들의 유도체를 지칭하며, 이는 유의한 기간의 반감기, 예컨대 적어도 약 30 분, 적어도 약 45 분, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 2 시간, 적어도 약 4 시간, 적어도 약 8 시간, 적어도 약 12 시간, 약 24 시간 또는 그 초과, 약 48 시

간 또는 그 초과, 약 3, 4, 5, 6, 7 일 또는 그 초과 등, 또는 임의의 관련된 기능적으로 정의되는 다른 기간 (예컨대, 항원에 결합하는 항체와 연관된 생리학적 반응을 유도, 촉진, 개선 및/또는 조절하는데 충분한 시간, 및/또는 항체가 이펙터 활성을 동원하기에 충분한 시간)을 가지며 전형적인 생리학적 조건하에 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는다. 이뮤노글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체 (Ab)의 불변 영역은 숙주 조직 또는 인자, 예컨대 면역계의 다양한 세포 (예컨대, 이펙터 세포) 및 보체계의 성분, 예컨대 C1q, 보체 활성화의 전형적인 경로에 있는 제1 성분에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 상기 나타낸 바와 같이, 본원에서 용어 항체는, 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는다면, 항원 (예를 들어, 항원-결합 단편)에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 단편을 포함한다. 항체의 항원-결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있는 것으로 제시된 바 있다. 용어 "항체" 내에 포함되는 항원-결합 단편의 예는 (i) Fab' 또는 Fab 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어진 1가 단편, 또는 WO2007059782 (젠맵 에이/에스(Genmab A/S))에 기재된 바와 같은 1가 항체; (ii) $F(ab')_2$ 단편, 힌지 영역에서 디술피드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fd 단편; (iv) 항체의 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인으로 본질적으로 이루어진 Fv 단편, (v) V_H 도메인으로 본질적으로 이루어진 dAb 단편 (Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989)), 도메인 항체로도 지칭됨 (Holt et al.; Trends Biotechnol. 2003 Nov;21(11):484-90); (vi) 낙타과 또는 나노바디 (Revets et al.; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan;5(1) : 111-24) 및 (vii) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 추가로, Fv 단편의 2개의 도메인, V_L 및 V_H는 별개의 유전자에 의해 코딩됨에도 불구하고, 재조합 방법을 이용하여, 이들을 단일 단백질 쇄 (V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성함)로 만들 수 있는 합성 링커에 의해 이들을 결합시킬 수 있다 (단일 쇄 항체 또는 단일 쇄 Fv (scFv)로 공지됨, 예를 들어 문헌 [Bird et al., Science 242, 423-426 (1988) 및 Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)] 참조). 이러한 단일 쇄 항체는, 달리 명시되지 않거나 또는 문맥상 명백히 나타내지 않는다면, 용어 항체 내에 포함된다. 이러한 항원-결합 단편이 일반적으로 항체의 의미 내에 포함되기 때문에, 이들은 집합적으로 및 각각 독립적으로 본 발명의 독특한 특징이며, 상이한 생물학적 성질 및 유용성을 나타낸다. 본 발명의 문맥에서, 이들 및 다른 유용한 항체 단편이 본원에서 추가로 논의된다. 또한, 달리 명시되지 않는다면, 용어 항체가 임의의 공지된 기술, 예컨대 효소적 절단, 펩티드 합성 및 재조합 기술에 의해 제공되는, 폴리클로날 항체, 모노클로날 항체 (mAb), 항체-유사 폴리펩티드, 예컨대 키메라 항체 및 인간화 항체, 및 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체 단편 (항원-결합 단편)도 포함함을 이해해야 한다. 생성된 항체는 임의의 이소타입을 가질 수 있다. 명백하게 명시되지 않고, 문맥에서 달리 나타내지 않는다면, 용어 "항체"는 또한 상기 언급된 임의의 이뮤노글로불린의 항원-결합 단편 또는 항원-결합 부분을 포함한다.

[0040] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다 (예를 들어, TF에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 TF 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 실질적으로 갖지 않음). 그러나, TF에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 TF 분자와의 교차-반응성을 가질 수 있다. 더우기, 단리된 항체는 다른 세포성 물질 및/또는 화학 물질을 실질적으로 갖지 않을 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 또 다른 작용제 (예를 들어, 소분자 약물)에 부착된 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 항-TF 항체와 소분자 약물 (예를 들어, MMAE 또는 MMAF)의 접합체를 포함한다.

[0041] 용어 "모노클로날 항체" (mAb)는 단일 분자 조성을 갖는 항체 분자, 즉, 일차 서열이 본질적으로 동일하고 특정한 에피토프에 대한 단일 결합 특이성 및 친화도를 갖는 항체 분자의 비-천연 발생 제조물을 지칭한다. 모노클로날 항체는 단리된 항체의 예이다. 모노클로날 항체는 하이브리도마, 재조합, 트랜스제닉, 또는 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 다른 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0042] "인간 항체" (HuMAb)는 FR 및 CDR 둘 다 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 것인 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에는, 불변 영역 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관 내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 생성에 의해 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열에 그래프팅된 것인 항체는 포함하지 않는 것으로 의도된다. 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 동의어로 사용된다.

[0043] "인간화 항체"는 비-인간 항체의 CDR 외부의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산이 인간 이뮤노글로불린으로부터 유래된 상응하는 아미노산으로 교체된 것인 항체를 지칭한다. 항체의 인간화된 형태의 한 실시양태에서, CDR 외부의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 인간 이뮤노글로불린으로부터의 아미노산으로 교체되지만, 하나 이상의 CDR 내의 일부, 대부분 또는 모든 아미노산은 변하지 않는다. 아미노산의 작은 부가, 결실, 삽입, 치환 또는 변형은 특정한 항원에 결합하는 항체의 능력을 없애지 않는 한 허용가능하다. "인간화 항체"는 원래의 항체의 것과 유사한 항원 특이성을 보유한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 비-인간 포유동물 항체로부터의 CDR을 함유한다. 다른 실시양태에서, 인간화 항체의 CDR은 조작된 합성 항체로부터의 CDR을 함유한다.

[0044] "키메라 항체"는 가변 영역이 하나의 종으로부터 유래되고 불변 영역이 또 다른 종으로부터 유래된 것인 항체, 예컨대 가변 영역이 마우스 항체로부터 유래되고 불변 영역이 인간 항체로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다.

[0045] "항-항원 항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-TF 항체는 TF에 특이적으로 결합한다.

[0046] 항체의 "항원-결합 부분" 또는 항원-결합 단편"은 전체 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체 단편 (예를 들어, 항원-결합 단편)의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (예를 들어 scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항체의 파파인 소화는 각각 단일 항원-결합 부위 및 잔류 "Fc" 단편을 갖는, "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편을 생산하며, 그의 이름은 용이하게 결정화하는 그의 능력을 반영한다. 펩신 처리에 의해 2개의 항원-조합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교할 수 있는 $F(ab')_2$ 단편이 생성된다.

[0047] 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는 본원에서 사용될 때 서열이 초가변성이고/거나 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체-가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 HVR; VH에서 3개 (H1, H2, H3), 및 VL에서 3개 (L1, L2, L3)를 포함한다. 본래의 항체에서, H3 및 L3은 6개의 HVR 중에서 최고의 다양성을 제시하고, 특히 H3은 항체에 대해 미세한 특이성을 부여하는 독특한 역할을 하는 것으로 믿어진다. 예를 들어, 문헌 [Xu *et al*. *Immunity* 13:37-45 (2000); Johnson and Wu in *Methods in Molecular Biology* 248:1-25 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003))]을 참조한다. 실제로, 중쇄만으로 이루어진 천연 발생 낙타과 항체는 경쇄의 부재하에도 기능성이고 안정하다. 예를 들어, 문헌 [Hamers-Casterman *et al.*, *Nature* 363:446-448 (1993) 및 Sheriff *et al*., *Nature Struct. Biol.* 3:733-736 (1996)]을 참조한다.

[0048] 수많은 HVR 묘사가 이용되고 있고 본원에 포함된다. 카바트 상보성 결정 영역 (CDR)인 HVR은 서열 변동성을 기반으로 하고, 가장 일반적으로 이용된다 (Kabat *et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest,* 5^{th} Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, MD (1991)). 대신에 코티아 (Chothia) HVR은 구조적인 루프의 위치를 지칭한다 (Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). "콘택트" HVR은 이용가능한 복잡한 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이들 각각의 HVR로부터의 잔기가 하기에 언급된다.

루프	카바트	코티아	콘택트
L1	L24-L34	L26-L34	L30-L36
L2	L50-L56	L50-L56	L46-L55
L3	L89-L97	L91-L96	L89-L96
H1	H31-H35B	H26-H32	H30-H35B (카바트 넘버링)
H1	H31-H35	H26-H32	H30-H35 (코티아 넘버링)
H2	H50-H65	H53-H56	H47-H58
H3	H95-H102	H95-H102	H93-H101

[0049]

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, 예정된 항원에 항체가 결합하는데 있어서 용어 "결합하는" 또는 "특이적으로 결합한다"는 전형적으로, 예를 들어 리간드로서 항원 및 분석물로서 항체를 사용하여 비아코어(BIAcore) 3000 장비에

서 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술에 의해 결정할 때 약 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하, 약 10^{-10} M 이하, 또는 약 10^{-11} M 또는 훨씬 낮은 K_D에 상응하는 친화도로 결합하는 것이고, 예정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)으로의 결합에 대한 그의 친화도에 비해 적어도 10 배 낮은, 예컨대 적어도 100 배 낮은, 예를 들어 적어도 1,000 배 낮은, 예컨대 적어도 10,000 배 낮은, 예를 들어 적어도 100,000 배 낮은 K_D에 상응하는 친화도로 예정된 항원에 결합한다. 친화도가 낮은 정도는 항체의 K_D에 따라 좌우되며, 따라서 항체의 K_D가 매우 낮으면 (즉, 항체가 고도로 특이적이면), 항원에 대한 친화도가 비특이적 항원에 대한 친화도에 비해 낮은 정도가 적어도 10,000 배일 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "k_d" (sec^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 속도 상수를 지칭한다. 상기 값은 또한 k_{off} 값으로도 지칭된다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "k_a" (M^{-1} x sec^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합 속도 상수를 지칭한다.

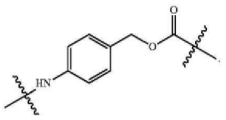
[0053] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "K_D" (M)는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "K_A" (M^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합 평형 상수를 지칭하고, k_a를 k_d로 나눔으로써 수득된다.

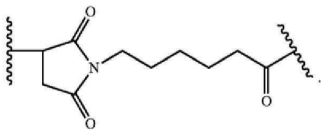
[0055] 용어 "ADC"는 본 발명의 문맥에서 본 출원에 기재된 바와 같은 또 다른 모이어티 (예를 들어, MMAE 또는 MMAF)에 커플링된 항-TF 항체를 나타내는 항체-약물 접합체를 지칭한다.

[0056] 약어 "vc" 및 "val-cit"는 디펩티드 발린-시트룰린을 지칭한다.

[0057] 약어 "PAB"는 자기-희생 스페이서를 지칭한다:

[0058] 

[0059] 약어 "MC"는 스트레처 말레이미도카프로일을 지칭한다:

[0060] 

[0061] 용어 "Ab-MC-vc-PAB-MMAE"는 MC-vc-PAB 링커를 통해 약물 MMAE에 접합된 항체를 지칭한다.

[0062] "암"은 신체에서 비정상적인 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 넓은 그룹을 지칭한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침범하고 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 먼 부분으로 전이할 수 있는 악성 종양의 형성을 일으킨다. 전이 이후에, 원위의 종양은 전이 이전의 종양"으로부터 유래된" 것으로 지칭될 수 있다. 예를 들어, 자궁경부암"으로부터 유래된 종양"은 전이된 자궁경부암의 결과인 종양을 지칭한다.

[0063] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발생, 중증도 또는 재발의 역전, 완화, 개선, 억제, 지연 또는 예방을 위한 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정, 또는 대상체에게의 활성 작용제의 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0064] "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니 피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0065] "유효량" 또는 "치료 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 원하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 용량에서 및 기간 동안에 효과적인 양을 지칭한다. 이러한 원하는 치료 결과는 질환의 발병으로부터 대상체의 보호, 또는 질환 증상의 중증도에서의 감소, 무-질환 증상 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 발병으로 인

한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행의 촉진을 포함한다. 질환 퇴행을 촉진시키는 치료제의 능력은 숙련된 의사에게 공지된 다양한 방법을 이용하여, 예컨대 임상 시험 동안에 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정으로 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다. 항-TF 항체-약물 접합체의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중, 및 개체에서 항-TF 항체-약물 접합체가 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 항-TF 항체-약물 접합체의 임의의 독성 또는 유해한 효과에 비해 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 것이다.

[0066] 약물 (예를 들어, 항-TF 항체-약물 접합체)의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암의 발생 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 악성 이전의 상태를 가진 대상체) 또는 암의 재발로 고통받고 있는 대상체에게 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여될 때 암의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 완전히 예방한다. 암의 발생 또는 재발의 "억제"는 암의 발생 또는 재발의 가능성을 줄이거나 또는 암의 발생 또는 재발을 완전히 예방하는 것을 의미한다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, "치료 미만 용량"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여될 때의 치료적 화합물의 일반적인 또는 전형적인 용량보다 낮은 치료적 화합물 (예를 들어, 항체-약물 접합체)의 용량을 의미한다.

[0068] 예를 들어, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 약물의 치료 유효량은 암을 제거하는 시점까지 암 퇴행을 촉진시킨다. "암 퇴행의 촉진"은 단독으로 또는 항암제와의 조합으로 약물의 유효량을 투여하여 종양 성장 또는 크기에서의 감소, 종양의 괴사, 적어도 하나의 질환 증상의 중증도에서의 감소, 무-질환 증상 기간의 빈도 및 지속기간에서의 증가, 또는 질환 발병으로 인한 손상 또는 장애의 예방을 일으키는 것을 의미한다. 또한, 치료와 관련하여 용어 "효과적인" 및 "효과"는 약리학적 효과 및 생리학적 안전성 모두를 포함한다. 약리학적 효과는 환자에서 암 퇴행을 촉진시키는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로 인해 세포, 장기 및/또는 유기체 수준에서 독성 또는 다른 유해한 생리학적 효과 (유해 효과)의 수준을 지칭한다.

[0069] 종양의 치료를 위한 예로서, 항암제의 치료 유효량은 비치료된 대상체(들) (예를 들어, 1명 이상의 비치료된 대상체들)에 비해 치료된 대상체(들) (예를 들어, 1명 이상의 치료된 대상체들)에서 세포 성장 또는 종양 성장을 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%만큼 억제한다.

[0070] 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 종양 퇴행이 관찰될 수 있고, 적어도 약 20 일, 적어도 약 30 일, 적어도 약 40 일, 적어도 약 50 일, 또는 적어도 약 60 일의 기간 동안 계속될 수 있다. 치료 효과의 이러한 궁극적인 측정에도 불구하고, 면역요법 약물의 평가는 "면역-관련 반응 패턴"에 대해서도 허용되어야 한다.

[0071] "지속된 반응"은 치료를 중단한 후에 종양 성장의 감소에 대한 지속된 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계의 시작 때의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속된 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일한 지속기간, 치료 지속기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X 또는 3.0X 길이를 갖는다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소실을 나타내고; "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선 SLD를 기준으로 하여 표적 병변의 최장 직경의 합계 (SLD)에서의 적어도 30% 감소를 나타내고; "안정 질환" 또는 "SD"는 치료를 시작한 이래로 가작 작은 SLD를 기준으로 하여, PR의 자격을 얻기에 표적 병변의 충분한 위축도 없고, PD의 자격을 얻기에 충분한 증가도 없는 것을 나타낸다.

[0073] 본원에 사용된 바와 같이, "무진행 생존" 또는 "PFS"는 치료 동안에 또는 후에 치료되는 질환 (예를 들어, 암)이 악화되지 않는 동안 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, "전체 반응 비율" 또는 "ORR"은 완전 반응 (CR) 비율 및 부분 반응 (PR) 비율의 합계를 지칭한다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, "전체 생존" 또는 "OS"는 특정한 지속기간의 시간 이후에 살아있을 가능성이 있는 그룹에서 개체의 백분율을 지칭한다.

[0076] 본원에서 언급되는 바와 같이, 용어 "체중-기반 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중을 기반으로 하여 계산됨을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중을 갖는 환자가 2 mg/kg의 항-TF 항체-약물 접합체를 필요로 할

때, 투여에 적절한 항-TF 항체-약물 접합체의 양 (즉, 120 mg)을 계산하고 사용할 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 방법 및 용량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서, 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되지 않고, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-TF 항체-약물 접합체)의 절대량으로 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람은 동일한 용량의 항체-약물 접합체 (예를 들어, 240 mg의 항-TF 항체-약물 접합체)를 제공받을 것이다.

[0078] 어구 "제약상 허용가능한"은 물질 또는 조성물이 제형을 차지하는 다른 성분 및/또는 그로 처리되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은 어구 "제약상 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트 (즉, 4,4'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리토 금속 (예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용가능한 염은 또 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 포함을 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 추가로, 제약상 허용가능한 염은 그의 구조에서 1개 초과의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 제약상 허용가능한 염의 일부인 예는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용가능한 염은 1개 이상의 하전된 원자 및/또는 1개 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0080] "투여하는"은 관련 기술분야의 기술자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 이용하여 대상체에게 치료제를 물리적으로 도입시키는 것을 지칭한다. 항-TF 항체-약물 접합체에 대한 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입 (예를 들어, 정맥내 주입)을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여"는 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 것을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 치료제를 비-비경구 경로, 또는 경구를 통해 투여할 수 있다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비내, 질, 직장, 설하 또는 국소를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 1회, 다수회 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0081] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "기준선" 또는 "기준선 값"은 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체)의 투여 전에 또는 요법의 투여를 시작할 때의 측정치 또는 증상 특징을 지칭할 수 있다. 본원에서 고려되는 TF-연관된 질환 (예를 들어, 자궁경부암)의 증상의 감소 또는 개선을 결정하기 위해 기준선 값을 기준 값과 비교할 수 있다. 본원에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "기준" 또는 "기준 값"은 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체)의 투여 이후의 측정치 또는 증상 특징을 지칭할 수 있다. 기준 값은 용량 레지멘 또는 치료 사이클 동안에 또는 용량 레지멘 또는 치료 사이클의 완료 시에 1회 이상 측정될 수 있다. "기준 값"은 절대값; 상대값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값들의 범위; 평균 값; 중위치 값; 평균치 값; 또는 기준선 값과 비교한 값일 수 있다.

[0082] 유사하게, "기준선 값"은 절대값; 상대값; 상한 및/또는 하한을 갖는 값; 값들의 범위; 평균 값; 중위치 값; 평균치 값; 또는 기준선 값과 비교한 값일 수 있다. 기준 값 및/또는 기준선 값은 하나의 개체로부터, 상이한 두 개체로부터, 또는 개체의 그룹 (2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 개체의 그룹)으로부터 수득될 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단독요법"은 항체 약물 접합체가 치료 사이클 동안에 대상체에게 투여되는 유일한 항암제임을 의미한다. 그러나, 다른 치료제가 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 근본적인 암 자체가 아니라 암과 연관된 증상, 예를 들어 염증, 통증, 체중 감소 및 전신 권태를 치료하기 위해 암을 가진 대상체에게 투여되는 항염증제 또는 다른 작용제는 단독요법의 기간 동안에 투여될 수 있다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된 임의의 불리하고 일반적으로 의도되지 않거나 바람직하지 않은 징후 (비정상적인 실험실 결과 포함), 증상 또는 질환이다. 의학적 치료는 하나 이

상의 연관된 AE를 가질 수 있고, 각각의 AE는 동일한 또는 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경시킬 수 있는" 방법에 대한 언급은 상이한 치료 레지멘의 사용과 연관된 하나 이상의 AE의 발생 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 레지멘을 의미한다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같은 "심각한 유해 사건" 또는 "SAE"는 하기 기준 중 하나를 충족시키는 유해 사건이다:

[0086] · 치명적이거나 또는 생명을 위협함 (심각한 유해 사건의 정의에서 사용된 바와 같이, "생명을 위협하는"은 환자가 사건의 시점에서 사망 위험이 있었던 사건을 지칭하며; 이는 더욱 중증인 경우에 가설적으로 사망을 초래할 수 있는 사건은 지칭하지 않음).

[0087] · 지속적인 또는 유의한 장애/무능을 초래함

[0088] · 선천성 기형/출생 결함을 구성함

[0089] · 의학적으로 유의함, 즉, 환자를 위태롭게 하거나 또는 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 수술적 개입을 필요로 할 수 있는 사건으로 정의됨. AE가 "의학적으로 중요한지" 여부를 결정하는데 의학적 및 과학적 판단이 수행되어야 함.

[0090] · 하기를 제외하고는 환자 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함: 1) 상태의 임의의 악화와 연관된 것이 아니라 근본적인 질환의 일상적인 치료 또는 모니터링, 2) 연구 중인 징후와 관련이 없고 사전 동의서에 서명한 이래로 악화되지 않은 기존 상태에 대한 선택적인 또는 미리 계획된 치료, 및 환자의 전반적인 상태에서 임의의 악화없이 사회적 이유 및 임시 간호.

[0091] 대안 (예를 들어, "또는")의 사용은 하나, 둘 다, 또는 이들 대안의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 단수 용어는 "하나 이상의" 임의의 인용된 또는 열거된 성분들을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0092] 용어 "약" 또는 "를 본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대해 허용가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로 값 또는 조성이 어떻게 측정 또는 결정된지에 따라, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "를 본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 실시에 따라 1 이내 또는 1 초과의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "를 본질적으로 포함하는"은 20%까지의 범위를 의미할 수 있다. 추가로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 상기 용어는 값의 10배까지 또는 5배까지를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에 제공되는 경우, 달리 명시되지 않는다면, "약" 또는 "를 본질적으로 포함하는"의 의미는 특정한 값 또는 조성의 허용가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약 매주마다 1회", "약 2 주마다 1회", "약 3 주마다 1회" 또는 임의의 다른 유사한 투약 간격 용어는 대략적인 숫자를 의미한다. "약 매주마다 1회"는 7 일 ± 1 일마다, 즉, 6 일마다 내지 8 일마다를 포함할 수 있다. "약 2 주마다 1회"는 14 일 ± 2 일마다, 즉, 12 일마다 내지 16 일마다를 포함할 수 있다. "약 3 주마다 1회"는 21 일 ± 3 일마다, 즉, 18 일마다 내지 24 일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사치가 예를 들어 약 4 주마다 1회, 약 5 주마다 1회, 약 6 주마다 1회, 및 약 12 주마다 1회에 적용된다.

[0094] 본원에 기재된 바와 같이, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위, 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는다면 인용된 범위 내의 임의의 정수의 값, 및 적절한 경우 그의 분율 (예컨대, 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0095] 본 개시내용의 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0096] **II. 항체-약물 접합체**

[0097] 본 발명은 대상체에서 암의 치료에 유용한 항-TF 항체-약물 접합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행된 병기 자궁경부암 (예를 들어, 3기 자궁경부암 또는 4기 자궁경부암 또는 전이성 자궁경부암)이다. 일부 실시양태에서, 진행된 자궁경부암은 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암을 갖는다.

[0098] *A. 항-TF 항체*

[0099] 일반적으로, 본 개시내용의 항체는 TF에 면역특이적으로 결합하고, 악성 세포, 예컨대 자궁경부암 세포에 대해 세포증식억제성 및 세포독성 효과를 발휘한다. 본 개시내용의 항체는 바람직하게는 모노클로날이고, 다중특이

적, 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 단일 쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 및 상기 임의의 TF 결합 단편일 수 있다. 본 개시내용의 이뮤노글로불린 분자는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위 부류를 가질 수 있다.

[0100] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 항체는 본원에 기재된 바와 같은 인간 항원-결합 단편이고, Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$, Fd, 단일-쇄 Fvs (scFv), 단일-쇄 항체, 디술피드-연결된 Fvs (sdFv), 및 V_L 또는 V_H 도메인을 포함하는 단편이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 단일-쇄 항체를 비롯한 항원-결합 단편은 가변 영역(들)을 단독으로 포함하거나 또는 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인 전부와 또는 이들 중 일부분과 조합하여 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용은 가변 영역(들)과 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인의 임의의 조합물을 포함하는 항원-결합 단편을 포함한다. 바람직하게는, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간, 뮤린 (예를 들어, 마우스 및 래트), 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니 피그, 낙타과, 말 또는 닭이다.

[0101] 본 개시내용의 항체는 단일특이적, 이중특이적, 삼중특이적 또는 더 많은 다중 특이성일 수 있다. 다중특이적 항체는 TF의 상이한 에피토프에 대해 특이적일 수 있거나 또는 TF에 대해서 뿐만 아니라 이종성 단백질에 대해서 모두 특이적일 수 있다. 예를 들어, PCT 공보 WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; 문헌 [Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60 69]; 미국 특허 번호 4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819; 문헌 [Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547 1553]을 참조한다.

[0102] 본 개시내용의 항체는 그들이 포함하는 특정한 CDR의 측면에서 기재되거나 구체화될 수 있다. 주어진 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계는 임의의 수많은 널리 공지된 체계, 예컨대 문헌 [Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트" 넘버링 체계); 문헌 [Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948] ("코티아" 넘버링 체계); 문헌 [MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745."] ("콘택트" 넘버링 체계); 문헌 [Lefranc MP *et al.*, "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77] ("IMGT" 넘버링 체계); 문헌 [Honegger A and Plueckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70] ("Aho" 넘버링 체계); 및 문헌 [Martin *et al.*, "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272] ("AbM" 넘버링 체계)에 기재된 것을 이용하여 용이하게 결정될 수 있다. 주어진 CDR의 경계는 식별을 위해 사용된 체계에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 주어진 항체 또는 그의 영역 (예를 들어, 그의 가변 영역)의 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역", 또는 개별적으로 구체화된 CDR (예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3)은 상기 언급된 임의의 체계에 의해 정의되는 바와 같이 (또는 특이적인) CDR을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정한 CDR (예를 들어, CDR-H3)이 주어진 V_H 또는 V_L 영역 아미노산 서열에서 상응하는 CDR의 아미노산 서열을 함유한다고 명시된 경우에는, 이러한 CDR이 상기 언급된 임의의 체계에 의해 정의되는 바와 같이 가변 영역 내의 상응하는 CDR (예를 들어, CDR-H3)의 서열을 갖는 것으로 이해한다. 특정한 CDR 또는 CDR들의 식별에 대한 체계는 예컨대 카바트, 코티아, AbM 또는 IMGT 방법에 의해 정의되는 바와 같은 CDR로 구체화될 수 있다.

[0103] 본원에 제공된 항-TF 항체의 항-TF 항체-약물 접합체의 CDR 서열은 문헌 [Lefranc, M. P. *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77]에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 체계에 따른 것이다.

[0104] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 항체 011의 1개 이상의 CDR을 포함한다. WO 2011/157741 및 WO 2010/066803을 참조한다. 본 개시내용은 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 그의 유도체를 포함하며, 상기 가변 도메인은 (a) 3개 CDR의 세트 (상기 CDR 세트는 모노클로날 항체 011로부터의 것임), 및 (b) 4개 프레임워크 영역의 세트 (상기 프레임워크 영역 세트는 모노클로날 항체 011에서의 프레임워크 영역 세트와 상이함)를 포함하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 유도체는 TF에 면역특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-TF 항체는 011이다. 항체 011은 티소투맙으로도 공지되어 있다.

[0105] 한 측면에서, TF에 결합하는 티소투맙과 경쟁하는 항-TF 항체가 제공된다. 티소투맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-TF 항체가 또한 제공된다.

[0106] 한 측면에서, 티소투맙의 CDR 서열 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다.

[0107] 한 측면에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공되며, 여기서 중쇄 가변 영역은 (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고/거나, 여기서 경쇄 가변 영역은 (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하며, 여기서 항-TF 항체의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의된다.

[0108] 항체가 TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다면, 본원에 기재된 항-TF 항체는 임의의 적합한 프레임워크 가변 도메인 서열을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 중쇄 프레임워크 영역은 "HC-FR1-FR4"로 지칭되고, 경쇄 프레임워크 영역은 "LC-FR1-FR4"로 지칭된다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 9, 10, 11 및 12의 중쇄 가변 도메인 프레임워크 서열 (각각 HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3, 및 HC-FR4)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 13, 14, 15 및 16의 경쇄 가변 도메인 프레임워크 서열 (각각 LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3, 및 LC-FR4)을 포함한다.

[0109] 한 실시양태에서, 항-TF 항체는 프레임워크 서열 및 초가변 영역을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 프레임워크 서열은 각각 서열식별번호: 9 (HC-FR1), 서열식별번호: 10 (HC-FR2), 서열식별번호: 11 (HC-FR3), 및 서열식별번호: 12 (HC-FR4)의 HC-FR1-HC-FR4 아미노산 서열을 포함하고; CDR-H1은 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하고; CDR-H2는 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하고; CDR-H3은 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함한다.

[0110] 한 실시양태에서, 항-TF 항체는 프레임워크 서열 및 초가변 영역을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 프레임워크 서열은 각각 서열식별번호: 13 (LC-FR1), 서열식별번호: 14 (LC-FR2), 서열식별번호: 15 (LC-FR3), 및 서열식별번호: 16 (LC-FR4)의 LC-FR1-LC-FR4 아미노산 서열을 포함하고; CDR-L1은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하고; CDR-L2는 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하고; CDR-L3은 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0111] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 하기 아미노산 서열을 포함하고:

[0112] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 7),

[0113] 경쇄 가변 도메인은 하기 아미노산 서열을 포함한다:

[0114] DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (서열식별번호: 8).

[0115] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR 서열은 하기를 포함한다:

[0116] a) CDR-H1 (GFTFSNYA (서열식별번호: 1));

[0117] b) CDR-H2 (ISGSGDYT (서열식별번호: 2)); 및

[0118] c) CDR-H3 (ARSPWGYYLDS (서열식별번호: 3)).

[0119] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 FR 서열은 하기를 포함한다:

[0120] a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열식별번호: 9));

[0121] b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (서열식별번호: 10));

[0122] c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열식별번호: 11)); 및

[0123] d) HC-FR4 (WGQGTLVTVSS (서열식별번호: 12)).

[0124] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR 서열은 하기를 포함한다:

[0125] a) CDR-L1 (QGISSR (서열식별번호: 4));

[0126] b) CDR-L2 (AAS (서열식별번호: 5)); 및

[0127] c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (서열식별번호: 6)).

[0128] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 경쇄 FR 서열은 하기를 포함한다:

[0129] a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (서열식별번호: 13));

[0130] b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (서열식별번호: 14));

[0131] c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (서열식별번호: 15)); 및

[0132] d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (서열식별번호: 16)).

[0133] 일부 실시양태에서, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 항-TF 항체가 본원에 제공되며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는 하기를 포함한다:

[0134] (a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

[0135] (1) 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR1;

[0136] (2) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0137] (3) 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR2;

[0138] (4) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;

[0139] (5) 서열식별번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR3;

[0140] (6) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및

[0141] (7) 서열식별번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR4,

[0142] 및/또는

[0143] (b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

[0144] (1) 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR1;

[0145] (2) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0146] (3) 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR2;

[0147] (4) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2;

[0148] (5) 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR3;

[0149] (6) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3; 및

[0150] (7) 서열식별번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR4.

[0151] 한 측면에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나 또는 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 한 측면에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고, 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인은 기준 서열에 비해 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하고, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산)은 CDR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 발생한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 7의 중쇄 가변 도메인 서열 (해당 서열의 번역후 변형을 포함)을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 (a) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 및 (c) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포

함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인은 기준 서열에 비해 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하고, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실되었다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개 아미노산)은 CDR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 발생한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 8의 경쇄 가변 도메인 서열 (해당 서열의 번역후 변형을 포함)을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 경쇄 가변 도메인은 (a) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 (c) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 본원에 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 중쇄 가변 도메인, 및 상기 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 7의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 8의 경쇄 가변 도메인 서열 (이들 서열의 번역후 변형을 포함)을 포함한다.

[0155] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 i) 서열식별번호: 1에 제시된 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 2에 제시된 중쇄 CDR2, 서열식별번호: 3에 제시된 중쇄 CDR3; 및 ii) 서열식별번호: 4에 제시된 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 5에 제시된 경쇄 CDR2, 및 서열식별번호: 6에 제시된 경쇄 CDR3을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의된다.

[0156] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 i) 서열식별번호: 7에 제시된 중쇄 가변 영역과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열, 및 ii) 서열식별번호: 8에 제시된 경쇄 가변 영역과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 모노클로날 항체이다.

[0158] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 티소투맙이며, 이는 WO 2011/157741 및 WO 2010/066803에 기재된 바와 같이 항체 011로도 공지되어 있다.

[0159] 본 발명의 항체는 또한 TF에 대한 그들의 결합 친화도의 측면에서 기재되거나 또는 구체화될 수 있다. 바람직한 결합 친화도는 $5x10^{-2}$ M, 10^{-2} M, $5x10^{-3}$ M, 10^{-3} M, $5x10^{-4}$ M, 10^{-4} M, $5x10^{-5}$ M, 10^{-5} M, $5x10^{-6}$ M, 10^{-6} M, $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8} M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M, 10^{-13} M, $5x10^{-14}$ M, 10^{-14} M, $5x10^{-15}$ M, 또는 10^{-15} M 미만의 해리 상수 또는 K_d를 갖는 것들을 포함한다.

[0160] 각각 α, δ, ε, γ 및 μ로 지정된 중쇄를 갖는 5가지 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있다. γ 및 α 부류는 하위 부류로 추가로 나누어지며, 예를 들어 인간은 하기 하위 부류: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2를 발현한다. IgG1 항체는 알로타입으로 명명되는 다중 다형태 변이체로 존재할 수 있고 (문헌 [Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7]에서 검토됨), 이는 본원의 일부 실시양태에서 사용하기에 적합하다. 인간 집단에서 공통된 알로타입 변이체는 문자 a, f, n, z 또는 이들의 조합으로 지정된 것들이다. 본원의 임의의 실시양태에서, 항체는 인간 IgG Fc 영역을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함할 수 있다. 추가의 실시양태에서, 인간 IgG Fc 영역은 인간 IgG1을 포함한다.

[0161] 항체는, 즉, 임의의 유형의 분자와 항체의 공유 부착에 의해 변형된 유도체를 또한 포함하며, 공유 부착은 항체가 TF와 결합하는 것을 방지하지 않거나 또는 HD 세포 상에서 세포증식억제성 또는 세포독성 효과를 발휘하는 것을 방지하지 않도록 한다. 예를 들어, 비제한적으로, 항체 유도체는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해성 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 연결 등에 의해 변형된 항체를 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형이 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신의 대사 합성 등을 비롯하여 이에 제한되지는 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로, 유도체는 1개의 이상 비-고전적 아미노산을 함유할 수 있다.

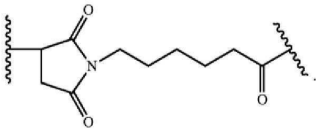
[0162] *B. 항체-약물 접합체 구조*

[0163] 일부 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-

결합 단편과 세포증식억제성 또는 세포독성 약물 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 비-절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다.

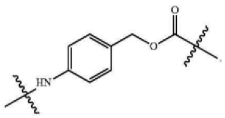
[0164] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미도 카프로일 (MC), 디펩티드 발린-시트룰린 (vc) 및 p-아미노벤질카르바메이트 (PAB)를 포함하는 절단가능한 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서:

[0165] a) MC는 하기이고:

[0166] 

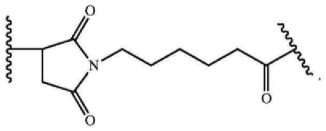
[0167] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

[0168] c) PAB는 하기이다:

[0169] 

[0170] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미도 카프로일 (MC)을 포함하는 절단가능한 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-를 가지며, 여기서:

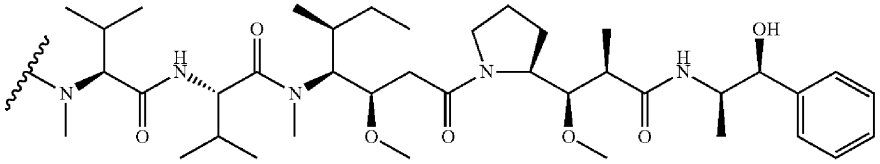
[0171] a) MC는 하기이다:

[0172] 

[0173] 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다.

[0174] 일부 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 세포증식억제성 또는 세포독성 약물 사이에 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 아우리스타틴은 미소관 역학, GTP 가수분해, 및 핵 및 세포 분열을 방해하고 (문헌 [Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12) : 3580-3584] 참조), 항암 (미국 특허 번호 5663149 참조) 및 항진균 활성 (문헌 [Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965] 참조)을 갖는 것으로 제시된 바 있다. 예를 들어, 아우리스타틴 E는 파라-아세틸 벤조산 또는 벤조일발레르산과 반응하여 각각 AEB 및 AEVB를 생산할 수 있다. 다른 전형적인 아우리스타틴 유도체는 AFP, MMAF (모노메틸 아우리스타틴 F), 및 MMAE (모노메틸 아우리스타틴 E)를 포함한다. 적합한 아우리스타틴 및 아우리스타틴 유사체, 유도체 및 전구약물, 뿐만 아니라 아우리스타틴과 Ab의 접합에 적합한 링커는, 예를 들어, 미국 특허 번호 5,635,483, 5,780,588 및 6,214,345 및 국제 특허 출원 공보 WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 및 WO205082023에 기재되어 있다. 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체의 일부 실시양태에서, 세포증식억제성 또는 세포독성 약물은 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 그의 기능적 펩티드) 또는 그의 기능적 유도체이다. 일부 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 그의 기능적 펩티드) 또는 그의 기능적 유도체이다.

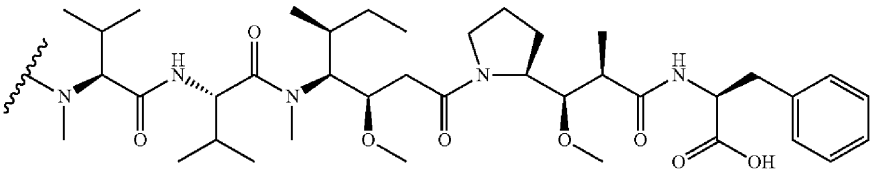
[0175] 한 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)이다:



[0176] MMAE

[0177] 여기서 파선은 링커에 대한 부착 부위를 나타낸다.

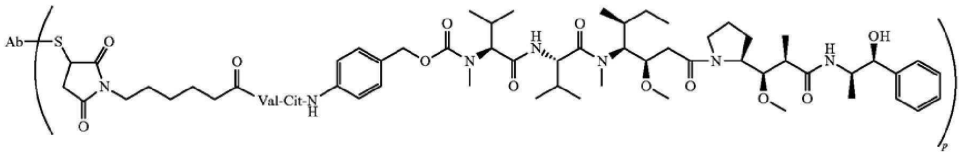
[0178] 한 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF)이다:



[0179] MMAF

[0180] 여기서 파선은 링커에 대한 부착 부위를 나타낸다.

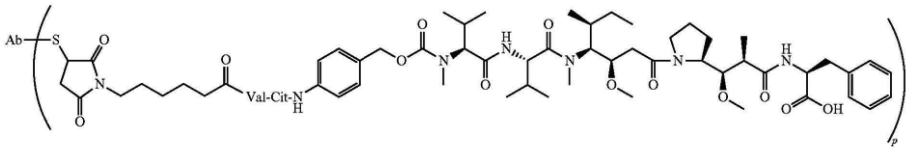
[0181] 한 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, MMAE에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴, MC-vc-PAB-MMAE는 vcMMAE로도 지칭된다. vcMMAE 약물 링커 모이어티 및 접합 방법은 WO2004010957, US7659241, US7829531 및 US7851437에 개시되어 있다. vcMMAE가 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 부착될 때, 생성된 구조는 하기이다:



[0182] Ab-MC-vc-PAB-MMAE

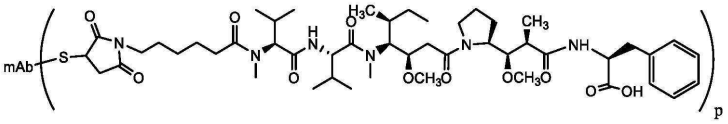
[0183] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내며, 예를 들어, p는 3-5일 수 있고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 지칭한다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, p는 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)에 의해, 예를 들어 특정한 약물-로딩된 항체-약물 접합체 종의 상대적인 분포를 나타내는 피크의 면적 백분율을 이용하여 처음으로 용리되는 최소 소수성의 비접합된 형태 및 마지막으로 용리되는 최대 소수성의 8-약물 형태로 증가하는 소수성을 기반으로 하여 약물-로딩된 종을 분해함으로써 측정된다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, p는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)에 의해, 예를 들어 먼저 ADC의 중쇄 및 경쇄를 완전히 해리시키기 위해 환원 반응을 수행한 다음, 경쇄 및 중쇄 및 그들의 상응하는 약물-로딩된 형태를 RP 컬럼 상에서 분리함으로써 측정되며, 백분율 피크는 경쇄 및 중쇄 피크의 통합으로부터의 것이고, 각각의 피크에 대해 배정된 약물 로드와 조합되고, 항체 할당에 대해 칭량된 평균 약물을 계산하기 위해 이용된다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다.

[0184] 한 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, MMAF에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴, MC-vc-PAB-MMAF는 vcMMAF로도 지칭된다. 또 다른 실시양태에서, 비-절단가능한 링커 MC는 MMAF에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴 MC-MMAF는 mcMMAF로도 지칭된다. vcMMAF 및 mcMMAF 약물 링커 모이어티 및 접합 방법은 WO2005081711 및 US7498298에 개시되어 있다. vcMMAF 또는 mcMMAF가 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 부착될 때, 생성된 구조는 하기이다:



Ab-MC-vc-PAB-MMAF

또는



mAb-MC-MMAF

[0185]

[0186] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내며, 예를 들어, p는 3-5일 수 있고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab 또는 mAb는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 지칭한다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, p는 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)에 의해, 예를 들어 특정한 약물-로딩된 항체-약물 접합체 종의 상대적인 분포를 나타내는 피크의 면적 백분율을 이용하여 처음으로 용리되는 최소 소수성의 비접합된 형태 및 마지막으로 용리되는 최대 소수성의 8-약물 형태로 증가하는 소수성을 기반으로 하여 약물-로딩된 종을 분해함으로써 측정된다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, p는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)에 의해, 예를 들어 먼저 ADC의 중쇄 및 경쇄를 완전히 해리시키기 위해 환원 반응을 수행한 다음, 경쇄 및 중쇄 및 그들의 상응하는 약물-로딩된 형태를 RP 컬럼 상에서 분리함으로써 측정되며, 백분율 피크는 경쇄 및 중쇄 피크의 통합으로부터의 것이고, 각각의 피크에 대해 배정된 약물 로드와 조합되고, 항체 할당에 대해 칭량된 평균 약물을 계산하기 위해 이용된다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다.

[0187] 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0188] *C. 핵산, 숙주 세포 및 생산 방법*

[0189] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산 또한 본원에 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 본원에 추가로 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 발현하는 숙주 세포가 본원에 추가로 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에 추가로 제공된다. 항-TF 항체, 링커 및 항체-약물 접합체를 생산하는 방법이 미국 특허 번호 9,168,314에 기재되어 있다.

[0190] 본원에 기재된 항-TF 항체는 널리 공지된 발현 벡터 시스템 및 숙주 세포를 이용하여 널리 공지된 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 문헌 [De la Cruz Edmunds et al., 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190], EP216846, 미국 특허 번호 5,981,216, WO 87/04462, EP323997, 미국 특허 번호 5,591,639, 미국 특허 번호 5,658,759, EP338841, 미국 특허 번호 5,879,936, 및 미국 특허 번호 5,891,693에 개시된 바와 같은 GS 발현 벡터 시스템을 이용하여 CHO 세포에서 제조된다.

[0191] 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 이용하여 세포 배지로부터 항체를 단리하고 정제한 후에, 이들은 미국 특허 번호 9,168,314에 기재된 바와 같은 링커를 통해 아우리스타틴과 접합된다.

[0192] 본원에 기재된 모노클로날 항-TF 항체는 예를 들어 문헌 [Kohler et al., *Nature*, 256, 495 (1975)]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 생산될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 생산될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한, 예를 들어, 문헌 [Clackson et al., *Nature*, 352, 624-628 (1991) 및 Marks et al., *JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991)]에 기재된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 모노클로날 항체는 임의의 적합한 공급원으로부터 수득될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 모노클로날 항체는 예를 들어 표면 상에서 항원을 발현하는 세포의 형태로 관심 항원에 의해 면역화된 마우스로부터 수득된 뮤린 비장 B 세포로부터 제조된 하이브리도마로부터, 또는 관심 항원을 코딩하는 핵산으로부터 수득될 수 있다. 모노클로날

항체는 또한 면역화된 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 래트, 개, 영장류 등의 항체-발현 세포로부터 유래된 하이브리도마로부터 수득될 수 있다.

[0193] 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 항체이다. 조직 인자에 대해 지정된 인간 모노클로날 항체는 마우스 면역계가 아니라 인간 면역계의 부분을 갖는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 마우스를 이용하여 생성될 수 있다. 이러한 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하고, 본원에서 집합적으로 "트랜스제닉 마우스"로 지칭된다.

[0194] HuMAb 마우스는 내인성 μ 및 κ 쇄 로커스를 불활성화시키는 표적화된 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 (μ 및 γ) 및 κ 경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니로커스를 함유한다 (Lonberg, N. et al., *Nature*, 368, 856-859 (1994)). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 또는 κ의 감소된 발현을 나타내며, 면역화에 대한 반응으로, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스진은 부류 전환 및 체세포 돌연변이를 겪어서, 고친화도 인간 IgG, κ 모노클로날 항체를 생성한다 (문헌 [Lonberg, N. et al. (1994), supra]; [Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar. D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93 (1995) 및 Harding, F. and Lonberg, *N. Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546 (1995)]에서 검토됨). HuMAb 마우스의 제조는 문헌 [Taylor, L. et al., *Nucleic Acids Research.* 20:6287-6295 (1992), Chen, J. et al., *International Immunology.* 5:647-656 (1993), Tuaillon et al., *J. Immunol*, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., *International Immunology,* 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)]에 기재되어 있다. 또한 미국 특허 번호 5,545,806, 미국 특허 번호 5,569,825, 미국 특허 번호 5,625,126, 미국 특허 번호 5,633,425, 미국 특허 번호 5,789,650, 미국 특허 번호 5,877,397, 미국 특허 번호 5,661,016, 미국 특허 번호 5,814,318, 미국 특허 번호 5,874,299, 미국 특허 번호 5,770,429, 미국 특허 번호 5,545,807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 및 WO 01/09187을 참조한다.

[0195] HCo7 마우스는 그들의 내인성 경쇄 (카파) 유전자에서의 JKD 붕괴 (문헌 [Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)]에 기재된 바와 같음), 그들의 내인성 중쇄 유전자에서의 CMD 붕괴 (WO 01/14424의 실시예 1에 기재된 바와 같음), KCo5 인간 카파 경쇄 트랜스진 (문헌 [Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같음), 및 HCo7 인간 중쇄 트랜스진 (미국 특허 번호 5,770,429에 기재된 바와 같음)을 갖는다.

[0196] HCo12 마우스는 그들의 내인성 경쇄 (카파) 유전자에서의 JKD 붕괴 (문헌 [Chen et al., *EMBO J.* 12:821-830 (1993)]에 기재된 바와 같음), 그들의 내인성 중쇄 유전자에서의 CMD 붕괴 (WO 01/14424의 실시예 1에 기재된 바와 같음), KCo5 인간 카파 경쇄 트랜스진 (문헌 [Fishwild et al., *Nature Biotechnology,* 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같음), 및 HCo12 인간 중쇄 트랜스진 (WO 01/14424의 실시예 2에 기재된 바와 같음)을 갖는다.

[0197] HCo17 트랜스제닉 마우스 균주 (또한 US 2010/0077497 참조)는 pHC2의 80 kb 삽입체 (Taylor et al. (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591), pVX6의 Kb 삽입체, 및 γIgH24 염색체의 -460 kb 효모 인공 염색체 단편의 공동 주사에 의해 생성되었다. 이 균주는 (HCo17) 25950으로 지칭되었다. 이어서, (HCo17) 25950 라인은 CMD 돌연변이 (PCT 공보 WO 01109187의 실시예 1에 기재됨), JKD 돌연변이 (Chen et al., (1993) *EMBO J.* 12:811-820), 및 (KCO5) 9272 트랜스진 (Fishwild et al. (1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851)을 포함하는 마우스에 의해 번식되었다. 생성된 마우스는 내인성 마우스 중쇄 및 카파 경쇄 로커스의 붕괴를 위해 백그라운드 동형접합성으로 인간 이뮤노글로불린 중쇄 및 카파 경쇄 트랜스진을 발현한다.

[0198] HCo20 트랜스제닉 마우스 균주는 미니로커스 30 중쇄 트랜스진 pHC2, 배선 가변 영역 (Vh)-함유 YAC γIgH10, 및 미니로커스 구축물 pVx6의 공동 주사의 결과이다 (WO09097006에 기재됨). 이어서, (HCo20) 라인은 CMD 돌연변이 (PCT 공보 WO 01/09187의 실시예 1에 기재됨), JKD 돌연변이 (Chen et al. (1993*) EMBO J.* 12:811-820), 및 (KCO5) 9272 트랜스진 (Fishwild eta). (1996) *Nature Biotechnology,* 14:845-851)을 포함하는 마우스에 의해 번식되었다. 생성된 마우스는 내인성 마우스 중쇄 및 카파 경쇄 로커스의 붕괴를 위해 백그라운드 동형접합성으로 인간 10 이뮤노글로불린 경쇄 및 카파 경쇄 트랜스진을 발현한다.

[0199] Balb/c 균주의 유익한 효과를 갖는 HuMab 마우스를 생성하기 위해, KC05 균주 (문헌 [Fishwild et (1996*) Nature Biotechnology*, 14:845-851]에 기재된 바와 같음)를 야생형 Balb/c 마우스에 역교배시킴으로써 생성된 KCO05 [MIK] (Balb) 마우스와 HuMab 마우스를 교배시켜, WO09097006에 기재된 바와 같은 마우스를 생성하였다. 이러한 교배 Balb/c 혼성체를 HCo12, HCo17 및 HCo20 균주에 대해 생성하였다.

[0200] KM 마우스 균주에서, 내인성 마우스 카파 경쇄 유전자는 문헌 [Chen et al., *EMBO J.* 12:811-820 (1993)]에 기재된 바와 같이 동형접합성으로 붕괴되었고, 내인성 마우스 중쇄 유전자는 WO 01/09187의 실시예 1에 기재된 바와 같이 동형접합성으로 붕괴되었고, 이 마우스 균주는 문헌 [Fishwild et al., *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같은 인간 카파 경쇄 트랜스진, KCo5를 갖는다. 이 마우스 균주는 WO 02/43478에 기재된 바와 같은 염색체 14 단편 hCF (SC20)의 인간 중쇄 트랜스크로모솜을 또한 갖는다.

[0201] 이들 트랜스제닉 마우스로부터의 비장세포를 이용하여, 널리 공지된 기술에 따라 인간 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마를 생성할 수 있고, 본 발명의 인간 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 또는 다른 종으로부터 기원하는 본 발명의 항체는 또한 관심 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄 서열에 대해 트랜스제닉인 또 다른 비-인간 포유동물 또는 식물의 생성 및 그로부터 회수가능한 형태의 항체의 생산을 통해 트랜스제닉에 의해 생성될 수 있다. 포유동물에서 트랜스제닉 생산과 관련하여, 항체는 염소, 소 또는 다른 포유동물의 젖에서 생산되고 그로부터 회수될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,827,690, 미국 특허 번호 5,756,687, 미국 특허 번호 5,750,172 및 미국 특허 번호 5,741,957을 참조한다.

[0202] 추가로, 본 발명의 인간 항체 또는 다른 종으로부터의 본 발명의 항체는 파지 디스플레이, 레트로바이러스 디스플레이, 리보솜 디스플레이 및 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 이용하는 다른 기술을 비롯하여 이에 제한되지는 않는 디스플레이-유형 기술을 통해 생성될 수 있고, 이러한 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있기 때문에 생성된 분자는 추가적인 성숙, 예컨대 친화도 성숙에 적용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hoogenboom et al., *J. Mol, Biol.* 227(2):381-388 (1992)] (파지 디스플레이), 문헌 [Vaughan et al., *Nature Biotech*, 14:309 (1996)] (파지 디스플레이), 문헌 [Hanes and Plucthau, *PNAS USA* 94:4937-4942 (1997)] (리보솜 디스플레이), 문헌 [Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318 (1988)] (파지 디스플레이), 문헌 [Scott, *TIBS*. 17:241-245 (1992), Cwirla et al., *PNAS USA*, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., *Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al., *Immunol, Reviews*, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992)], 및 미국 특허 번호 5,733,743 참조). 디스플레이 기술을 이용하여 인간이 아닌 항체를 생산하는 경우, 이러한 항체는 인간화될 수 있다.

[0203] **III. 치료 방법**

[0204] *A. 자궁경부암*

[0205] 자궁경부암은 스크리닝, 진단, 예방 및 치료에서의 진보에도 불구하고 여전히 여성에서 암-관련 사망의 주요 원인 중 하나이다. 이는 새로 진단된 총 암 사례의 ~4% 및 총 암 사망의 4%를 차지한다. 문헌 [Zhu et al., 2016, *Drug Des. Devel. Ther*. 10:1885-1895]를 참조한다. 자궁경부암은 전세계에서 7번째로 가장 흔한 여성 암이고, 유럽 연합에서는 16번째로 가장 흔한 암이다. 초기 제시의 스테이지에 따라, 자궁경부암은 여성의 25-61%에서 재발할 것이다. 문헌 [Tempfer et al., 2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533]을 참조한다. 대부분의 사례에서, 재발성 질환은 초기 치료 2 년 이내에 진단되고, 다양한 부위에서 관찰될 수 있다. 화학요법은 이들 환자에 대한 표준 치료이다. 문헌 [Zhu et al., 2016, *Drug Des. Devel. Ther*. 10:1885-1895]를 참조한다. 중위치 전체 생존은 현재 1 년을 초과하지만, IV기 자궁경부암에 대한 5 년 상대 생존율은 단지 15%이며, 이는 자궁경부암의 개선된 치료 방법에 대한 높은 요구를 입증한다.

[0206] 본 발명은 본원에 기재된 항체-약물 접합체에 의해 자궁경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 측면에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체는 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자궁경부암에 대한 치료를 이전에 제공받은 적이 없다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자궁경부암에 대해 적어도 1회의 선행 치료를 제공받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 베바시주맙으로 이전에 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 베바시주맙으로의 치료에 대해 부적격이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치유 요법에 대한 후보자가 아니다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법 및/또는 내용제거 요법이다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법이다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 내용제거 요법이다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0207] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종, 선편평상피 암종, 편평상피 세포 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양, 유리질 세포 암종 또는 융모선 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종, 선편평상피 암종 또는 편평상피 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선편평상피 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 편평상피 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적

어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현한다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 면역조직화학 (IHC)을 이용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 유동 세포분석을 이용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)을 이용하여 결정된다.

[0208] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 0, 1, 2, 3 또는 4기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 4B기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 국제 산부인과 협회 (International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)) 병기화 시스템에 의해 병기화된다. 일부 실시양태에서, 병기화는 임상 실험을 기반으로 한다. 일부 실시양태에서, 0기 자궁경부암에서는 암종이 자궁경부의 표면 층 (내벽 세포)에 한정된다. 일부 실시양태에서, 1기 자궁경부암에서는 암종이 자궁경부로 더 깊숙히 성장하지만, 아직 그를 넘어서 퍼지지는 않는다. 일부 실시양태에서, 1A기 자궁경부암에서는 현미경 검사에 의해서만 침윤성 암종이 진단될 수 있고, 가장 깊은 침윤이 5 ㎜ 미만이고, 가장 큰 확장은 7 ㎜ 미만이다. 일부 실시양태에서, 1B기 자궁경부암에서는 병변이 임상적으로 가시적이고, 자궁경부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 2기 자궁경부암에서는 자궁경부 암종이 자궁을 넘어서 침윤되었지만, 골반 벽 또는 질의 아래쪽 1/3까지는 아니다. 일부 실시양태에서, 2A기 자궁경부암에서는 방자궁 침윤이 없다. 일부 실시양태에서, 2B기 자궁경부암에서는 방자궁 침윤이 있다. 일부 실시양태에서, 3기 자궁경부암에서는 종양이 골반 벽까지 확장되고/거나 질의 아래쪽 1/3을 수반하고/거나 수신증 또는 비-기능 신장을 초래한다. 일부 실시양태에서, 3A기 자궁경부암에서는 종양이 질의 아래쪽 1/3을 수반하지만, 골반 벽으로는 확장되지 않는다. 일부 실시양태에서, 3B기 자궁경부암에서는 골반 벽까지 확장되고/거나 수신증 또는 비-기능 신장을 초래한다. 일부 실시양태에서, 4기 자궁경부암에서는, 암종이 진골반을 넘어서 확장되었거나 또는 방광 또는 직장의 점막을 수반하였다. 일부 실시양태에서, 4A기 자궁경부암에서는 종양이 인접 장기로 퍼졌다. 일부 실시양태에서, 4B기 자궁경부암에서는 종양이 멀리 있는 장기로 퍼졌다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행된 자궁경부암, 예컨대 등급 3 또는 등급 4 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 진행된 자궁경부암은 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 자궁경부암 및 재발성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 자궁경부암이다.

[0209] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 자궁경부암에 대해 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료에 반응하지 않았다 (예를 들어, 대상체는 치료 동안에 질환 진행을 경험하였음). 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙, 또는 이들의 임의의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물, 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1

종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선조사로의 자궁경부암에 대한 치료를 제공받았고, 방사선조사에 대해 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 대해 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 대해 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 대해 반응하지 않았다.

[0210] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 자궁경부암에 대해 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후에 재발하였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙, 또는 이들의 임의의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물, 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선조사로의 자궁경부암에 대한 치료를 제공받았고, 방사선조사로의 치료 후에 재발하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였다.

[0211] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 자궁경부암에 대해 이전에 치료받은 적이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙, 또는 이들의 임의의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이

상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물, 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 시스플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 카르보플라틴의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합물이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선조사로의 자궁경부암에 대한 치료를 이전에 제공받았고, 방사선조사로의 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2회의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 질환 진행을 경험하였다.

[0212] *B. 투여 경로*

[0213] 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 적합한 경로 및 방식에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 항체-약물 접합체의 적합한 투여 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 비경구로 투여된다. 비경구 투여는 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 일반적으로 주사에 의한 것을 지칭하고, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척추내, 두개내, 흉곽내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입이 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주입이다.

[0214] *C. 투여 용량 및 빈도*

[0215] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 특정한 용량의 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편에 의해 본원에 기재된 자궁경부암을 가진 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 특정한 빈도로 투여받는다.

[0216] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 대상체 체중의 범위의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 또는 약 2.1 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0217] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 생성물의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 0.65 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 대상체 체중의 범위의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 또는 약 2.1

mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 2.1 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중을 갖는 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 대상체가 100 kg 체중인 경우에 투여되는 양이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중을 갖는 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 65 mg, 90 mg, 130 mg, 또는 200 mg이다.

[0218] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 1 내지 4 주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 1 주마다 1회, 약 2 주마다 1회, 약 3 주마다 1회 또는 약 4 주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 3 주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.4 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.4 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.4 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.4 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.5 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.5 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.5 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약

1.5 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.6 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.6 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.6 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.6 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.7 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.7 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.7 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.7 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.8 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.8 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.8 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.8 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.9 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.9 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.9 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.9 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.1 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.1 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.1 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 2.1 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.7 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.7 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.7 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.7 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.75 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.75 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.75 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.75 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.8 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.8 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.8 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.8 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.85 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.85 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.85 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.85 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.0 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.0 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.0 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.0 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.1 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.1 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.1 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.1 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.2 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.2 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.2 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.2 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6

mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 1 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 2 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 3 주마다 (예를 들어, ± 3 일) 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 하나 이상의 유해 사건이 발생하는 경우에는 용량을 1.3 mg/kg으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 하나 이상의 유해 사건이 발생하는 경우에는 용량을 0.9 mg/kg으로 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 매주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 매주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중을 갖는 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 대상체가 100 kg 체중인 경우에 투여되는 양이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중을 갖는 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 65 mg, 90 mg, 130 mg, 또는 200 mg이다.

[0219] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 50 mg 내지 200 mg의 고정 용량으로, 예컨대 50 mg의 용량 또는 60 mg의 용량 또는 70 mg의 용량 또는 80 mg의 용량 또는 90 mg의 용량 또는 100 mg의 용량 또는 110 mg의 용량 또는 120 mg의 용량 또는 130 mg의 용량 또는 140 mg의 용량 또는 150 mg의 용량 또는 160 mg의 용량 또는 170 mg의 용량 또는 180 mg의 용량 또는 190 mg의 용량 또는 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 1 내지 4 주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 1 주마다 1회, 약 2 주마다 1회, 약 3 주마다 1회 또는 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 3 주마다 (예를 들어, ± 3 일) 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0220] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 50 mg 내지 200 mg의 균일 용량으로, 예컨대 50 mg의 용량 또는 60 mg의 용량 또는 70 mg의 용량 또는 80 mg의 용량 또는 90 mg의 용량 또는 100 mg의 용량 또는 110 mg의 용량 또는 120 mg의 용량 또는 130 mg의 용량 또는 140 mg의 용량 또는 150 mg의 용량 또는 160 mg의 용량 또는 170 mg의 용량 또는 180 mg의 용량 또는 190 mg의 용량 또는 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 1 내지 4 주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 1 주마다 1회, 약 2 주마다 1회, 약 3 주마다 1회 또는 약 4 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 약 3 주마다 (예를 들어, ± 3 일) 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 3 주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 고정 용량은 대상체에게 3 주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0221] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법 또는 용도는 1종 이상의 추가적인 치료제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대 티소투맙 베도틴과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가적인 치료제

및 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 순차적으로 투여된다.

[0222] *D. 치료 결과*

[0223] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 자궁경부암의 치료 방법은 항체-약물 접합체의 투여 후에 기준선에 비해 대상체에서의 하나 이상의 치료 효과의 개선을 일으킨다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 전체 생존, 또는 이들의 임의의 조합이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 감소된 종양 크기이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 안정 질환이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 부분 반응이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 완전 반응이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 객관적 반응 비율이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응의 지속기간이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응까지의 시간이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 무진행 생존이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 전체 생존이다. 한 실시양태에서, 하나 이상의 치료 효과는 암 퇴행이다.

[0224] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 하기 기준을 포함할 수 있다 (RECIST 기준 1.1):

	카테고리	기준
표적 병변을 기반으로 함	완전 반응 (CR)	모든 표적 병변의 소실. 임의의 병리학적 림프절은 단축에서 < 10 mm로 감소되어야 함.
	부분 반응 (PR)	가장 긴 직경 (LD)의 기준선 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 LD의 합계에서 ≥ 30% 감소.
	안정 질환 (SD)	시험하는 동안 LD의 가장 작은 합계를 기준으로 하여, PR의 자격을 얻기에 충분한 위축도 없고, PD의 자격을 얻기에 충분한 증가도 없음.
	진행성 질환 (PD)	시험하는 동안 기록된 표적 LD의 가장 작은 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 LD 합계에서 ≥ 20% (및 ≥ 5 mm) 증가, 또는 1개 이상의 새로운 병변의 출현.
비-표적 병변을 기반으로 함	CR	모든 비-표적 병변의 소실 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 비-병리학적인 크기 (< 10 mm 단축)를 가져야 함.
	SD	1개 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 또는/및 정상 한계보다 높은 종양 마커 수준의 유지.
	PD	1개 이상의 신규한 병변의 출현 및/또는 기존 비-표적 병변의 명백한 진행.

[0225]

[0226] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료의 효과는 객관적 반응 비율을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 최소 기간 동안 예정된 양의 종양 크기 감소를 가진 환자의 비율이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 RECIST v1.1을 기반으로 한다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 20%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 30%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 40%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 50%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 60%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 70%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 85%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 90%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 95%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 98%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 적어도 약 99%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응 비율은 100%이다.

[0227] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기를 측정함으로써 평가된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양

의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 10%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 20%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 30%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 40%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 50%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 60%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 70%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 85%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 90%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 95%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 98%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 99%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 100%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 측정된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 컴퓨터 단층촬영 (CT)에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 골반 검사에 의해 측정된다. 문헌 [Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205]를 참조한다.

[0228] 본원에 기재된 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 티소투맙 베도틴으로의 치료에 대한 반응은 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 퇴행을 촉진시킨다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 10%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 20%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 40%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 50%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 60%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 70%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 85%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 90%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 95%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 98%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 99%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 100%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 종양의 퇴행은 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 한 실시양태에서, 종양의 퇴행은 컴퓨터 단층촬영 (CT)에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 일부 실시양태에서, 종양의 퇴행은 골반 검사에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 문헌 [Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205]를 참조한다.

[0229] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 개수의 퇴행을 촉진시킨다. 일부 실시양태에서, 종양의 개수의 퇴행은 MRI, CT 스캔, 또는 골반 검사에 의해 대상체에서 종양의 개수를 검출함으로써 결정된다. 문헌 [Choi et al., 2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205]를 참조한다.

[0230] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후에 무진행 생존의 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 6 개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-

약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 2 년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 3 년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 4 년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타낸다.

[0231] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후에 전체 생존의 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 6 개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 2 년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 3 년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 4 년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타낸다.

[0232] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후에 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 6 개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 2 년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 3 년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 4 년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 5 년이다.

[0233] *E. 유해 사건*

[0234] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로의 자궁경부암의 치료 방법은 대상체에서 하나 이상의 유해 사건의 발생을 일으킨다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 하나 이상의 유해 사건은 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 전반적인 신체 건강 악화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 1 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 2 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 1 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 2 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 3 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 4 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염 및 각막염이고, 추가적인 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염이고, 추가적인 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 각막염이고, 추가적인 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건 (예를 들어, 결막염 및/또는 각막염)의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제로의 치료를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 치료는 아이 쿨링 패드 (예를

들어, 테라 펄 아이 마스크(THERA PEARL Eye Mask) 또는 유사한 것)이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 재발성 주입 관련 반응이고, 추가적인 치료제는 항히스타민, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 호중구 감소증이고, 추가적인 치료제는 성장 인자 보충제 (G-CSF)이다.

[0235] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로 치료된 대상체는 하나 이상의 유해 사건의 발생 위험을 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건의 발생을 예방하기 위한 또는 유해 사건의 중증도를 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 하나 이상의 유해 사건은 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 전반적인 신체 건강 악화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 1 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 2 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 1 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 2 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 3 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 등급 4 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염 및 각막염이고, 추가적인 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 결막염이고, 추가적인 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 각막염이고, 추가적인 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건 (예를 들어, 결막염 및/또는 각막염)의 발생을 예방하기 위한 또는 유해 사건의 중증도를 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 치료는 아이 쿨링 패드 (예를 들어, 테라 펄 아이 마스크 또는 유사한 것)이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 재발성 주입 관련 반응이고, 추가적인 작용제는 항히스타민, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건은 호중구 감소증이고, 추가적인 작용제는 성장 인자 보충제 (G-CSF)이다.

[0236] **IV. 조성물**

[0237] 일부 측면에서, 본원에 기재된 임의의 항-TF 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)이 또한 본원에 제공된다.

[0238] 치료적 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분을 임의적인 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 보관을 위해 제조된다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0239] 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용되는 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고, 완충제, 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E, 나트륨 메타비술파이트; 보존제, 등장화제, 안정화제, 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 킬레이팅제, 예컨대 EDTA 및/또는 비이온성 계면활성제가 포함된다.

[0240] 완충제는 특히 안정성이 pH 의존적인 경우에 치료 효과를 최적화하는 범위로 pH를 조절하기 위해 사용될 수 있다. 완충제는 약 50 mM 내지 약 250 mM 범위의 농도로 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 완충화제는 유기 및 무기 산 둘 다 및 이들의 염을 포함한다. 예를 들어, 시트레이트, 포스페이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 옥살레이트, 락테이트, 아세테이트. 추가적으로, 완충제는 히스티딘 및 트리메틸아민 염, 예컨대 트리스로 구성될 수 있다.

[0241] 보존제는 미생물 성장을 방지하기 위해 첨가될 수 있고, 전형적으로 약 0.2% - 1.0% (w/v)의 범위로 존재한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 보존제는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 할라이드 (예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드), 벤즈에토늄 클로라이드; 티메로살, 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올, 3-펜탄올, 및 m-크레졸을 포함한다.

[0242] 때때로 "안정화제"로 공지된 장성 작용제는 조성물 중에서 액체의 장성을 조정하거나 유지하기 위해 존재할 수

있다. 하전된 큰 생체분자, 예컨대 단백질 및 항체와 함께 사용될 때, 이들은 아미노산 측쇄의 하전된 기와 상호작용하여 분자간 및 분자내 상호작용 가능성을 감소시키기 때문에, 이들은 종종 "안정화제"로 명명된다. 장성 작용제는 다른 성분들의 상대적인 양을 고려하여 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 임의의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 장성 작용제는 다가 당 알콜, 3가 또는 더욱 고급의 당 알콜, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 크실리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다.

[0243] 추가적인 부형제는 하기 중 한가지 이상으로 작용할 수 있는 작용제를 포함한다: (1) 벌크화제, (2) 용해도 증진제, (3) 안정화제 및 (4) 변성 또는 용기 벽으로의 부착을 방지하는 작용제. 이러한 부형제는 다가 당 알콜 (상기 열거됨); 아미노산, 예컨대 알라닌, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등; 유기 당 또는 당 알콜, 예컨대 수크로스, 락토스, 락티톨, 트레할로스, 스타키오스, 만노스, 소르보스, 크실로스, 리보스, 리비톨, 미오이니시토스, 미오이니시톨, 갈락토스, 갈락티톨, 글리세롤, 시클리톨 (예를 들어, 이노시톨), 폴리에틸렌 글리콜; 황 함유 환원제, 예컨대 우레아, 글루타티온, 티옥트산, 나트륨 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, a-모노티오글리세롤 및 나트륨 티오 술페이트; 저분자량 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 다른 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 단당류 (예를 들어, 크실로스, 만노스, 프럭토스, 글루코스; 이당류 (예를 들어, 락토스, 말토스, 수크로스); 삼당류, 예컨대 라피노스; 및 다당류, 예컨대 덱스트린 또는 덱스트란을 포함한다.

[0244] 비이온성 계면활성제 또는 세제 ("습윤제"로도 공지됨)는 치료제를 용해시키는데 도움이 되기 위해서, 뿐만 아니라 치료적 단백질을 진탕-유도된 응고로부터 보호하기 위해 존재할 수 있으며, 이는 또한 활성의 치료적 단백질 또는 항체의 변성을 초래하지 않고도 제형이 전단 표면 응력에 노출되는 것을 허용한다. 비이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml 또는 약 0.07 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml의 범위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 비이온성 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 0.1% w/v 또는 약 0.01% 내지 약 0.1% w/v 또는 약 0.01% 내지 약 0.025% w/v의 범위로 존재한다.

[0245] 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 (20, 40, 60, 65, 80 등), 폴록사머 (184, 188 등), 플루로닉(PLURONIC)® 폴리올, 트리톤(TRITON)®, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에테르 (트윈(TWEEN)®-20, 트윈®-80 등), 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화된 피마자유 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 사용될 수 있는 음이온성 세제에는 나트륨 라우릴 술페이트, 디옥틸 나트륨 술포숙시네이트 및 디옥틸 나트륨 술포네이트를 포함한다. 양이온성 세제는 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤즈에토늄 클로라이드를 포함한다.

[0246] 본원에 제공된 치료 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 항-TF 항체-접합체를 포함하는 제형은 WO2015/075201에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 항-TF 항체 약물 접합체, 히스티딘, 수크로스, 및 D-만니톨을 포함하는 제형 중에 있으며, 제형은 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 약 10 mg/ml 농도의 항-TF 항체 약물 접합체, 약 30 mM 농도의 히스티딘, 약 88 mM 농도의 수크로스, 약 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하는 제형 중에 있으며, 제형은 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 10 mg/ml 농도의 항-TF 항체 약물 접합체, 30 mM 농도의 히스티딘, 88 mM 농도의 수크로스, 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하는 제형 중에 있으며, 제형은 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제형은 10 mg/ml 농도의 티소투맙 베도틴, 30 mM 농도의 히스티딘, 88 mM 농도의 수크로스, 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하며, 제형은 6.0의 pH를 갖는다

[0247] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-접합체를 포함하는 제형은 계면활성제를 포함하지 않는다 (즉, 계면활성제 무함유임).

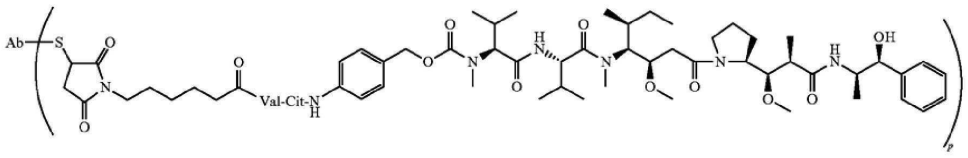
[0248] 제형이 생체내 투여를 위해 사용되도록 하기 위해서는, 이들이 멸균성이어야 한다. 멸균 여과 막을 통해 여과시킴으로서 제형이 멸균성이 되게 할 수 있다. 본원에서 치료적 조성물은 일반적으로 멸균성 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 정맥내 용액 백, 또는 피하 주사 니들에 의해 천공될 수 있는 마개를 갖는 바이알에 넣는다.

[0249] 투여 경로는 공지된 및 허용되는 방법에 따라, 예컨대 적합한 방식으로 장기간에 걸쳐 단일 또는 다중 볼루스 또는 주입에 의해, 예를 들어 피하, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 병변내 또는 관절내 경로에 의한 주사 또는 주입, 국소 투여, 흡입 또는 지속된 방출 또는 연장된-방출 수단에 의해 이루어진다.

[0250] 본원에서 제형은 또한 치료되는 특정한 징후에 대해 필요한 1종 초과의 활성 화합물, 바람직하게는 서로에게 불리한 영향을 미치지 않는 상용성 활성을 갖는 것들을 함유할 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 조성물은 세

포독성제, 시토카인 또는 성장 억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 적합하게는 의도된 목적에 대해 효과적인 양으로 조합되어 존재한다.

[0251] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 자궁경부암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편의 제조물을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 측면에서, 항체-약물 접합체의 집단을 포함하는 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 항체-약물 접합체는 MMAE에 부착된 링커를 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는다.



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0252]

[0253] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대 티소투맙을 나타낸다. 일부 실시양태에서, p는 3 내지 5의 수를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 조성물에서 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, 집단은 항체-약물 접합체의 혼합된 집단이며, 여기서 p는 각각의 항체-약물 접합체에 대해 1 내지 8로 달라진다. 일부 실시양태에서, 집단은 항체-약물 접합체의 균일한 집단이며, 각각의 항체-약물 접합체는 p에 대해 동일한 값을 갖는다.

[0254] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 1종의 또는 추가적인 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 공투여는 동시 또는 순차적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1종 이상의 추가적인 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 동시는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 치료제가 대상체에게 1 시간 미만의 간격으로, 예컨대 약 30 분 미만의 간격으로, 약 15 분 미만의 간격으로, 약 10 분 미만의 간격으로 또는 약 5 분 미만의 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1종 이상의 추가적인 치료제와 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 추가적인 치료제가 적어도 1 시간 간격, 적어도 2 시간 간격, 적어도 3 시간 간격, 적어도 4 시간 간격, 적어도 5 시간 간격, 적어도 6 시간 간격, 적어도 7 시간 간격, 적어도 8 시간 간격, 적어도 9 시간 간격, 적어도 10 시간 간격, 적어도 11 시간 간격, 적어도 12 시간 간격, 적어도 13 시간 간격, 적어도 14 시간 간격, 적어도 15 시간 간격, 적어도 16 시간 간격, 적어도 17 시간 간격, 적어도 18 시간 간격, 적어도 19 시간 간격, 적어도 20 시간 간격, 적어도 21 시간 간격, 적어도 22 시간 간격, 적어도 23 시간 간격, 적어도 24 시간 간격, 적어도 2 일 간격, 적어도 3 일 간격, 적어도 4 일 간격, 적어도 5 일 간격, 적어도 5 일 간격, 적어도 7 일 간격, 적어도 2 주 간격, 적어도 3 주 간격 또는 적어도 4 주 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 유해 사건의 발생을 예방하기 위한 또는 유해 사건의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다.

[0255] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 공투여는 동시 또는 순차적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 동시는 항체-약물 접합체 및 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제가 대상체에게 1 시간 미만의 간격, 예컨대 약 30 분 미만의 간격, 약 15 분 미만의 간격, 약 10 분 미만의 간격 또는 약 5 분 미만의 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 추가적인 치료제가 적어도 1 시간 간격, 적어도 2 시간 간격, 적어도 3 시간 간격, 적어도 4 시간 간격, 적어도 5 시간 간격, 적어도 6 시간 간격, 적어도 7 시간 간격, 적어도 8 시간 간격, 적어도 9 시간 간격, 적어도 10 시간 간격, 적어도 11 시간 간격, 적어도 12 시간 간격, 적어도 13 시간 간격, 적어도 14 시간 간격, 적어도 15 시간 간격, 적어도 16 시간 간격, 적어도 17 시간 간격, 적어도 18 시간 간격, 적어도 19 시간 간격, 적어도 20 시간 간격, 적어도 21

시간 간격, 적어도 22 시간 간격, 적어도 23 시간 간격, 적어도 24 시간 간격, 적어도 2 일 간격, 적어도 3 일 간격, 적어도 4 일 간격, 적어도 5 일 간격, 적어도 5 일 간격, 적어도 7 일 간격, 적어도 2 주 간격, 적어도 3 주 간격 또는 적어도 4 주 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제 이전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체 이전에 투여된다.

[0256] **V. 제조 물품 및 키트**

[0257] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체를 포함하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 제조 물품 또는 키트는 본 발명의 방법에서 항체의 사용을 위한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 제조 물품 또는 키트는 대상체에게 유효량의 항-TF 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 항-TF 항체-약물 접합체를 사용하기 위한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행된 자궁경부암, 예컨대 등급 3 자궁경부암 또는 등급 4 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 진행된 자궁경부암은 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 암 및 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료에 반응하지 않았고, 치료 후에 재발하였거나, 또는 치료 동안에 질환 진행을 경험하였다. 본원에서 선행 치료의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0258] 제조 물품 또는 키트는 용기를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 용기는 예를 들어 보틀, 바이알 (예를 들어, 이중 챔버 바이알), 시린지 (예컨대, 단일 또는 이중 챔버 시린지) 및 시험 튜브를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 바이알이다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 제형을 보유한다.

[0259] 제조 물품 또는 키트는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 용기 상에 있거나 그와 회합되어 있고, 제형의 재구성 및/또는 사용에 대한 안내를 표시할 수 있다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 제형이 대상체에서 자궁경부암, 예컨대 본원에 기재된 자궁경부암 (예를 들어, 진행된 자궁경부암, 예컨대 등급 3 또는 등급 4 또는 전이성 자궁경부암)의 치료를 위해 피하, 정맥내 (예를 들어, 정맥내 주입), 또는 다른 투여 방식에 유용하거나 그를 위해 의도됨을 추가로 나타낼 수 있다. 제형을 보유하는 용기는 단일-사용 바이알 또는 다중-사용 바이알일 수 있으며, 이는 재구성된 제형의 반복 투여를 가능하게 한다. 제조 물품 또는 키트는 적합한 희석제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 상업적, 치료적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예컨대 다른 완충제, 희석제, 여과기, 니들, 시린지, 및 사용 지침서를 갖는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.

[0260] 본원에서 제조 물품 또는 키트는 임의적으로 제2 의약을 포함하는 용기를 추가로 포함하고, 항-TF 항체-약물 접합체는 제1 의약이고, 물품 또는 키트는 유효량으로의 제2 의약으로 대상체를 치료하는 것에 대한 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 지침서를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 제1 및 제2 의약이 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타낸다.

[0261] 본원에서 제조 물품 또는 키트는 임의적으로 제2 의약을 포함하는 용기를 추가로 포함하고, 제2 의약은 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 것이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 제1 의약이고, 물품 또는 키트는 유효량으로의 제2 의약으로 대상체를 치료하는 것에 대한 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 지침서를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 제1 및 제2 의약이 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타내며, 예를 들어, 라벨 또는 패키지 삽입물은 항-TF 항체-약물 접합체를 먼저 투여하고, 그 후에 제2 의약을 투여하여야 함을 나타낸다.

[0262] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체는 동결건조된 분말로서 용기 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 분말은 활성 성분의 양을 표시하는 밀폐 밀봉된 용기, 예컨대 바이알, 앰풀 또는 샤쉐 중에 있다. 제약이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰풀이 예를 들어 임의적으로 키트의 일부로 제공될 수 있고, 따라서 투여하기 전에 성분들을 혼합할 수 있다. 이러한 키트는 원하는 경우 관련 기술분야의 기술자에게 용이하게 명백한 바와 같이 1종 이상의 다양한 통상적인 제약 성분, 예컨대 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 갖는 용기, 추가적인 용기 등을 추가로 포함할 수 있다. 투여되는 성분들의 양, 투여를 위한 지침 및/또는 성분들의 혼합에 대한 지침을 표시하는, 삽입물 또는 라벨로서의 인쇄된 지침서 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0263] **VI. 예시적인 실시양태**

[0264] 본원에 제공된 실시양태는 하기이다:

[0265] 1. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 방법.

[0266] 2. 실시양태 1에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인 방법.

[0267] 3. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0268] 4. 실시양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 3 주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0269] 5. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0270] 6. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 후에 재발하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0271] 7. 실시양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 동안에 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0272] 8. 실시양태 5-7 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제를 포함하는 것인 방법.

[0273] 9. 실시양태 5-7 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0274] 10. 실시양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하기로의 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있는 것인 방법:

[0275] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0276] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0277] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0278] 11. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료를 받은 적이 있는 것인 방법.

[0279] 12. 실시양태 1-10 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료에 대해 부적격인 방법.

[0280] 13. 실시양태 1-12 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보자가 아닌 것인 방법.

[0281] 14. 실시양태 13에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 방법.

[0282] 15. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 반응하지 않았던 것인 방법.

[0283] 16. 실시양태 1-14 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였던 것인 방법.

[0284] 17. 실시양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종, 선편평상피 암종 또는 편평상피 세포 암종인 방법.

[0285] 18. 실시양태 1-17 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행된 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 방법.

[0286] 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 방법.

[0287] 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인 방법.

[0288] 21. 실시양태 1-20 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인 방법.

[0289] 22. 실시양태 1-21 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0290] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0291] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0292] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

[0293] 여기서 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0294] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0295] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0296] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3,

[0297] 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의되는 것인

[0298] 방법.

[0299] 23. 실시양태 1-22 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

[0300] 24. 실시양태 1-23 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

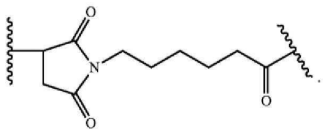
[0301] 25. 실시양태 1-24 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인 방법.

[0302] 26. 실시양태 1-25 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0303] 27. 실시양태 26에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인 방법.

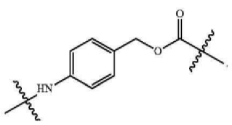
[0304] 28. 실시양태 27에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서:

[0305] a) MC는 하기이고:

[0306] 

[0307] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

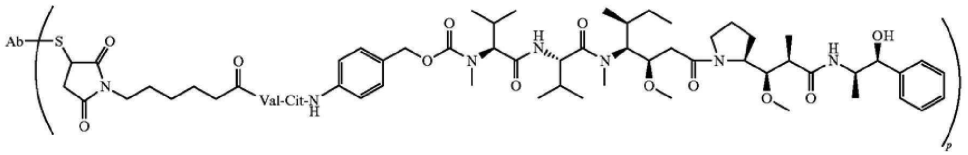
[0308] c) PAB는 하기인:

[0309] 

[0310] 방법.

[0311] 29. 실시양태 26-28 중 어느 하나에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인 방법.

[0312] 30. 실시양태 29에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인 방법:



[0313] Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0314] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0315] 31. 실시양태 30에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인 방법.

[0316] 32. 실시양태 1-31 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴인 방법.

[0317] 33. 실시양태 1-32 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 방법.

[0318] 34. 실시양태 1-33 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 방법.

[0319] 35. 실시양태 1-34 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서의 하나 이상의 치료 효과가 항체-약물 접합체의 투여 후에 기준선에 비해 개선되는 것인 방법.

[0320] 36. 실시양태 35에 있어서, 하나 이상의 치료 효과가 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 및 전체 생존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

[0321] 37. 실시양태 1-36 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기가 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소되는 것인 방법.

[0322] 38. 실시양태 1-37 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응 비율이 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%인 방법.

[0323] 39. 실시양태 1-38 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0324] 40. 실시양태 1-39 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0325] 41. 실시양태 1-40 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년인 방법.

[0326] 42. 실시양태 1-41 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

[0327] 43. 실시양태 1-41 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건의 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 예방하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

[0328] 44. 실시양태 42 또는 실시양태 43에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 또는 전반적인 신체 건강 악화인 방법.

[0329] 45. 실시양태 42 또는 실시양태 43에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 방법.

[0330] 46. 실시양태 42 또는 실시양태 43에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 방법.

[0331] 47. 실시양태 42 또는 실시양태 43에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 방법.

[0332] 48. 실시양태 1-47 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로 투여되는 것인 방법.

[0333] 49. 실시양태 1-48 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

[0334] 50. 실시양태 1-49 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인 방법.

[0335] 51. 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체이며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 대상체에게 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 항체-약물 접합체.

[0336] 52. 실시양태 51에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0337] 53. 실시양태 51 또는 실시양태 52에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주마다 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0338] 54. 실시양태 51-53 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 3 주마다 1회 투여되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0339] 55. 실시양태 51-54 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0340] 56. 실시양태 51-54 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 후에 재발하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0341] 57. 실시양태 51-54 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 동안에 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0342] 58. 실시양태 55-57 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0343] 59. 실시양태 55-57 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0344] 60. 실시양태 51-59 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하기로의 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체:

[0345] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0346] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0347] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0348] 61. 실시양태 51-60 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료를 제공받은 적이 있는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0349] 62. 실시양태 51-60 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료에 대해 부적격인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0350] 63. 실시양태 51-62 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보자가 아닌 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0351] 64. 실시양태 63에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0352] 65. 실시양태 51-64 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 반응하지 않았던 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0353] 66. 실시양태 51-64 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였던 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0354] 67. 실시양태 51-66 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종, 선편평상피 암종 또는 편평상피 세포 암종인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0355] 68. 실시양태 51-67 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행된 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0356] 69. 실시양태 51-68 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0357] 70. 실시양태 51-69 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0358] 71. 실시양태 51-70 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0359] 72. 실시양태 51-71 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0360] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0361] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0362] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

[0363] 여기서 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0364] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0365] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0366] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3,

[0367] 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의되는 것인

[0368] 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0369] 73. 실시양태 51-72 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0370] 74. 실시양태 51-73 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

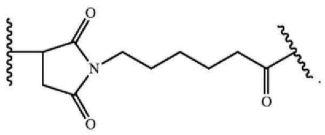
[0371] 75. 실시양태 51-74 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0372] 76. 실시양태 51-75 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0373] 77. 실시양태 76에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

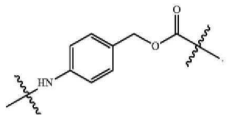
[0374] 78. 실시양태 77에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서:

[0375] a) MC는 하기이고:

[0376] 

[0377] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

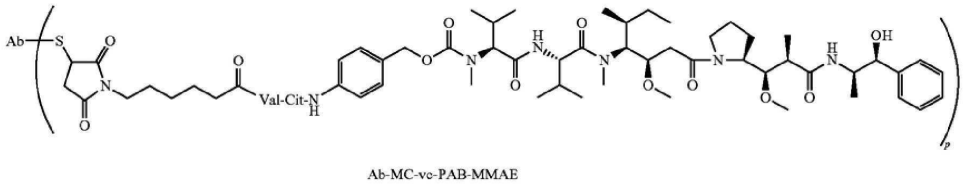
[0378] c) PAB는 하기인:

[0379] 

[0380] 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0381] 79. 실시양태 76-78 중 어느 하나에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0382] 80. 실시양태 79에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0383] 

Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0384] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0385] 81. 실시양태 80에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0386] 82. 실시양태 51-81 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0387] 83. 실시양태 51-82 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0388] 84. 실시양태 51-83 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0389] 85. 실시양태 51-84 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서의 하나 이상의 치료 효과가 항체-약물 접합체의 투여 후에 기준선에 비해 개선되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0390] 86. 실시양태 85에 있어서, 하나 이상의 치료 효과가 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 및 전체 생존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0391] 87. 실시양태 51-86 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기가 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0392] 88. 실시양태 51-87 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응 비율이 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0393] 89. 실시양태 51-88 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타내는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0394] 90. 실시양태 51-89 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타내는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0395] 91. 실시양태 51-90 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0396] 92. 실시양태 51-91 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0397] 93. 실시양태 51-91 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건의 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 예방하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제가 추가로 투여되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0398] 94. 실시양태 92 또는 실시양태 93에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 또는 전반적인 신체 건강 악화인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0399] 95. 실시양태 92 또는 실시양태 93에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0400] 96. 실시양태 92 또는 실시양태 93에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0401] 97. 실시양태 92 또는 실시양태 93에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0402] 98. 실시양태 51-97 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로 투여되는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0403] 99. 실시양태 51-98 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인, 사용하기 위한 항체-약물-접합체.

[0404] 100. 실시양태 51-99 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용가능한 담체

를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0405] 101. 대상체에서 자궁경부암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도이며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 대상체에게 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되는 것인 용도.

[0406] 102. 실시양태 101에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인 용도.

[0407] 103. 실시양태 101 또는 실시양태 102에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주마다 1회 투여되는 것인 용도.

[0408] 104. 실시양태 101-103 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 3 주마다 1회 투여되는 것인 용도.

[0409] 105. 실시양태 101-104 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0410] 106. 실시양태 101-104 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 후에 재발하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0411] 107. 실시양태 101-104 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1종 이상의 치료제로 이전에 치료받은 적이 있고, 치료 동안에 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0412] 108. 실시양태 105-107 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제를 포함하는 것인 용도.

[0413] 109. 실시양태 105-107 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 퀨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

[0414] 110. 실시양태 101-109 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하기로의 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있는 것인 용도:

[0415] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0416] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0417] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0418] 111. 실시양태 101-110 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료를 제공받은 적이 있는 것인 용도.

[0419] 112. 실시양태 101-110 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 베바시주맙으로의 치료에 대해 부적격인 용도.

[0420] 113. 실시양태 101-112 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보자가 아닌 것인 용도.

[0421] 114. 실시양태 113에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 용도.

[0422] 115. 실시양태 101-114 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료에 반응하지 않았던 것인 용도.

[0423] 116. 실시양태 101-114 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘으로의 치료 후에 재발하였던 것인 용도.

[0424] 117. 실시양태 101-116 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종, 선편평상피 암종 또는 편평상피 세포 암종인 용도.

[0425] 118. 실시양태 101-117 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행된 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 용도.

[0426] 119. 실시양태 101-118 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 용도.

[0427] 120. 실시양태 101-119 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인 용도.

[0428] 121. 실시양태 101-120 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인 용도.

[0429] 122. 실시양태 101-121 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0430] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0431] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0432] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

[0433] 여기서 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하고:

[0434] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0435] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0436] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3,

[0437] 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 체계에 의해 정의되는 것인

[0438] 용도.

[0439] 123. 실시양태 101-122 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열과 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 용도.

[0440] 124. 실시양태 101-123 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 용도.

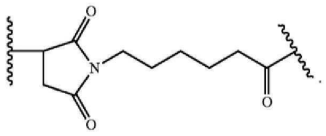
[0441] 125. 실시양태 101-124 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인 용도.

[0442] 126. 실시양태 101-125 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 용도.

[0443] 127. 실시양태 126에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인 용도.

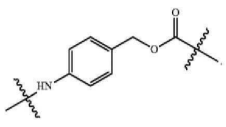
[0444] 128. 실시양태 127에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서:

[0445] a) MC는 하기이고:

[0446] 

[0447] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

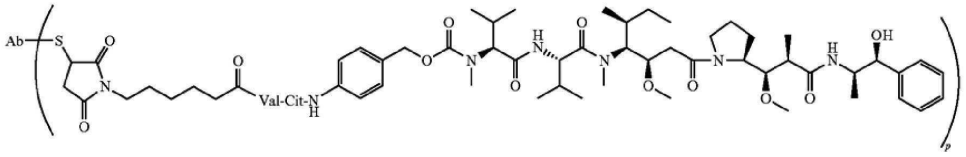
[0448] c) PAB는 하기인:

[0449] 

[0450] 용도.

[0451] 129. 실시양태 126-128 중 어느 하나에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인 용도.

[0452] 130. 실시양태 129에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인 방법.



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0453]

[0454] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0455] 131. 실시양태 130에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인 용도.

[0456] 132. 실시양태 101-131 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴인 용도.

[0457] 133. 실시양태 101-132 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 용도.

[0458] 134. 실시양태 101-133 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 용도.

[0459] 135. 실시양태 101-134 중 어느 하나에 있어서, 대상체에서의 하나 이상의 치료 효과가 항체-약물 접합체의 투여 후에 기준선에 비해 개선되는 것인 용도.

[0460] 136. 실시양태 135에 있어서, 하나 이상의 치료 효과가 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응 비율, 반응의 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 및 전체 생존으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

[0461] 137. 실시양태 101-136 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기가 항체-약물 접합체의 투여 전에 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소되는 것인 용도.

[0462] 138. 실시양태 101-137 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응 비율이 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%인 용도.

[0463] 139. 실시양태 101-138 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0464] 140. 실시양태 101-139 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0465] 141. 실시양태 101-140 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응의 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후에 적어도 약 1 개월, 적어도 약 2 개월, 적어도 약 3 개월, 적어도 약 4 개월, 적어도 약 5 개월, 적어도 약 6 개월, 적어도 약 7 개월, 적어도 약 8 개월, 적어도 약 9 개월, 적어도 약 10 개월, 적어도 약 11 개월, 적어도 약 12 개월, 적어도 약 18 개월, 적어도 약 2 년, 적어도 약 3 년, 적어도 약 4 년 또는 적어도 약 5 년인 용도.

[0466] 142. 실시양태 101-141 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 제거하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제를 추가로 투여받는 것인 용도.

[0467] 143. 실시양태 101-141 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하나 이상의 유해 사건의 발생 위험을 가지며, 하나 이상의 유해 사건의 중증도를 예방하거나 또는 감소시키기 위한 추가적인 치료제가 추가로 투여되는 것인 용도.

[0468] 144. 실시양태 142 또는 실시양태 143에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비출혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 또는 전반적인 신체 건강 악화인 용도.

[0469] 145. 실시양태 142 또는 실시양태 143에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 용도.

[0470] 146. 실시양태 142 또는 실시양태 143에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 용도.

[0471] 147. 실시양태 142 또는 실시양태 143에 있어서, 하나 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가적인 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 용도.

[0472] 148. 실시양태 101-147 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로 투여되는 것인 용도.

[0473] 149. 실시양태 101-148 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 용도.

[0474] 150. 실시양태 101-149 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인, 사용하기 위한 항체-약물 접합체.

[0475] 151. 하기를 포함하는 제조 물품:

[0476] a) 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체를 포함하는 의약; 및

[0477] b) 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 실시양태 1-50 중 어느 하나에 따른 항체-약물 접합체 또는 실시양태 51-100 중 어느 하나에 따라 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 항체-약물 접합체를 포함하는 의약의 투여에 대한 지침서를 포함하는 패키지 삽입물.

[0478] 152. 실시양태 151에 있어서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약이 바이알, 시린지 및 주입 백으로 이루어진 군으로부터 선택된 용기 중에 있는 것인 제조 물품.

[0479] 153. 실시양태 152에 있어서, 용기가 항체-약물 접합체를 약 4 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 포함하는 것인 제조 물품.

[0480] 154. 실시양태 152에 있어서, 용기가 항체-약물 접합체를 약 20 mg 내지 약 60 mg의 용량으로 포함하는 것인 제조 물품.

[0481] 155. 실시양태 152에 있어서, 용기가 항체-약물 접합체를 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL의 농도로 포함하는 것인 제조 물품.

[0482] 156. 실시양태 151-154 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약이 동결건조된 분말인 제조 물품.

[0483] 157. 실시양태 156에 있어서, 동결건조된 분말이 약 5 mg/mL 내지 약 15 mg/mL의 최종 농도를 생성하는 적합한 희석제에 의해 재구성되는 것인 제조 물품.

[0484] 158. 실시양태 151-157 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약이 정맥내 주입 또는 주사에 의한 투여를 위한 것인 제조 물품.

[0485] 159. 실시양태 158에 있어서, 항체-약물 접합체를 포함하는 의약이 정맥내 주입에 의한 투여를 위한 것인 제조 물품.

[0486] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 완벽하게 이해될 것이다. 그러나, 이들은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 파악되어서는 안된다. 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 설명을 위한 것이며, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 관련 기술분야의 기술자에 의해 제안될 것이고 본 출원의 취지 및 권한 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되어야 함을 이해한다.

[0487] **실시예**

[0488] **실시예 1: 암을 가진 대상체에서의 티소투맙 베도틴의 I/II 상 안전성 연구.**

[0489] 티소투맙 베도틴은 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체, 프로테아제-절단가능한 링커, 및 미소관 붕괴제 MMAE를 포함하는 항체-약물 접합체이다. TF는 자궁경부암을 비롯한 수많은 종양에서 비정상적으로 발현되는 단백질이고, 불량한 예후와 연관되어 있다. 문헌 [Foerster Y et al. *Clin Chim Acta*. 2006;364(1-2):12-21 및 Cocco E et al. *BMC Cancer*. 2011;11:263]을 참조한다. 티소투맙 베도틴은 TF를 선택적으로 표적화하여, 임상적으로 검증된 독성 페이로드를 종양 세포에 전달한다 (도 1). 문헌 [Breij EC et al. *Cancer Res*. 2014;74(4):1214-1226 및 Chu AJ. *Int J Inflam*. 2011;2011. doi: 10.4061/2011/367284]를 참조한다

[0490] *방법*

[0491] 자궁경부암을 비롯하여 다양한 유형의 국부적으로 진행된 및/또는 전이성 암을 가진 27명의 대상체에서의 티소투맙 베도틴의 안전성을 시험하기 위해, 3+3 용량-상승 설계에 따른 인간 최초 I/II 상 용량-상승 연구를 수행하였다 (도 2). 티소투맙 베도틴을 4 사이클 동안 21-일 사이클 (즉, 각각의 치료 사이클은 3 주임)의 제1일에 0.3 mg/kg 내지 2.2 mg/kg 범위의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하였다. 4 사이클의 마지막에 안정 질환 (SD)을 갖거나 또는 그보다 양호한 환자는 추가적인 8 사이클 동안 티소투맙 베도틴으로의 치료를 계속할 것인지에 대한 선택권을 가졌다 (도 2). 종양 평가를 6 주마다 CT 스캔에 의해 수행하였다. SD에 대한 자격을 얻기 위해서는, 6 주 동안 예정된 CT 스캔의 결과가 SD이거나 또는 그보다 양호해야 했다. 프로토콜당 정의된 범위 외에서 2회의 CT 스캔을 수행하였다.

[0492] 40 mg의 티소투맙 베도틴을 함유하는 동결건조된 바이알을 2℃ 내지 8℃의 냉장고에 보관하였다. 티소투맙 베도틴을 4 ml의 물로 재구성하여, 10 mg/mL 티소투맙 베도틴, 30 mM 히스티딘, 88 mM 수크로스, 및 165 mM D-만니톨을 포함하는 재구성된 용액을 생성하였다. 재구성된 항체 약물-접합체 용액은 6.0의 pH를 가졌다. 재구성된 티소투맙 베도틴을 환자에 대해 계산된 용량에 따라 0.9% NaCl 100 mL 주입 백으로 희석하였다. 티소투맙 베도틴 바이알을 재구성한지 24 시간 이내에 정맥내 주입을 완료하였다. 0.2 μm 인라인 여과기를 정맥내 주입을 위해 사용하였다. 제조된 주입 백으로부터 전체 100 mL 부피를 투여하였다. 불감 부피는 제공되지 않았다.

[0493] 연구의 일차 목적은 특정한 고형 종양을 가진 환자의 혼합된 집단에서 안전성 및 용인성을 평가하는 것이었다. 유해 사건 (AE) 중증도를 유해 사건에 대한 일반적인 용어 기준 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 버전 4.03에 따라 등급화하였다. 연구의 이차 목적은 티소투맙 베도틴의 약동학적 (PK) 프로파일의 결정, 및 고형 종양에 대한 반응 평가 기준 [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST] 버전 1.1에 따라 평가되는 항-종양 활성의 예비 평가를 포함하였다. 용량-제한 독성 (DLT)은 첫번째 사이클 동안에 결정되었고, 티소투맙 베도틴과 관련있을 수 있는 것은 등급 ≥3 사건으로 정의되었다. 최대 허용 용량 (MTD)은 허용 불가능한 부작용을 초래하지 않는 가장 높은 티소투맙 베도틴 용량 수준으로 정의되었다. 티소투맙을 이용하여 면역조직화학에 의해 평가되는 TF 발현을 위해 기준선에서 종양 생검이 필요하였다. TF 염색 강도는 H-평점 시스템을 이용하여 결정되었다.

[0494] 적격한 대상체에 대한 포함 기준에는 이용가능한 표준 요법이 실패하였던 재발된, 진행된 및/또는 전이성 암을 가진 환자; 및 측정가능한 질환이 포함되었다.

[0495] 배제 기준에는 공지된 과거 또는 현재의 응고 결함; 진행 중인 대출혈; 및 CTCAE 등급 ≥2 말초 신경병증의 존재가 포함되었다.

[0496] *결과*

[0497] 환자 인구통계 및 기준선 특징이 표 1에 제시되어 있다. 총 25명의 환자가 환자 선택 (4%), 질환 진행 (67%), 용량-제한 독성 (DLT) (4%), AE (15%), 또는 사망 (4%)으로 인해 치료를 철회하였다. 2명의 환자는 4 사이클을 넘어서 요법을 계속하였다.

[0498] **표 1**. 환자 인구통계 및 기준선 특징

환자 특징		모든 환자 (n=27)
연령, 중위치 (범위)		62 (43-73)
성별, 수 (총 환자의 %)	남성	9 (33%)
	여성	18 (67%)
동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 (PS), 수 (총 환자의 %)	0	13 (48%)
	1	13 (48%)
	NA	1 (4%)
원발성 종양 유형, 수 (총 환자의 %)	자궁경부	2 (7%)
	다른 종양 유형	25 (93%)
선행 요법의 중위치 수 (범위)		3 (1-14)

[0499]

[0500] 모든 27명의 환자에 대한 안전성 분석이 표 2에 제공된다. 총 25명의 환자 (93%)는 치료-관련 AE를 경험하였고, 피로 (48%), 비출혈 (48%) 및 빈혈 (41%)이 가장 흔하였다. 19명의 환자는 등급 ≥3 치료-관련 AE를 경험하였고, 피로 (n=4), 빈혈 (n=4), 복통 (n=3), 및 저나트륨혈증 (n=3)이 가장 흔하였다 (표 2; 도 3). 등급 4 사건은 없었다. 7 명의 환자는 AE로 인해 중단하였고, 여기에는 등급 1 폐렴 (n=1), 길랑-바레 증후군에 대한 등급 3 사건 (n=1), 진성 당뇨병 (n=1), 피로 (n=1) 및 복통 (n=2)이 포함되었고, 1명의 환자는 등급 2 말초 부종 및 등급 3 사지 통증을 경험하였다. 이 연구에서 3명의 사망이 기록되었다. 0.6 mg/kg 코호트에서 1명의 환자가 종양-관련 출혈로 인해 사망하였다. 0.3 mg/kg 코호트에서 2명의 환자가 질환 진행으로 인해 사망하였으며, 두 사망 모두 연구 약물과 관련이 없는 것으로 고려되었다. 응고 파라미터에서의 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 기준선에서 평균 프로트롬빈 시간은 연구 종료 시 11.5 초 (n=18) 및 11.7 초 (n=17)이었다. 기준선에서 평균 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간은 연구 종료 시에 28.2 초 (n=25) 및 27.1 초 (n=23)이었다. 2.2 mg/kg 용량 코호트의 3명의 환자에서 3가지 DLT (즉, 제2형 진성 당뇨병, 점막염, 및 호중구 감소성 발열, 모두 등급 3)가 관찰되었다.

[0501] **표 2**. 용량 코호트에 의한 티소투맙 베도틴의 전반적인 안전성 프로파일

AE 카테고리, n (총 환자의 %)*	**모든 용량 (n=27)**	**0.3 mg/kg (n=3)**	**0.6 mg/kg (n=3)**	**0.9 mg/kg (n=3)**	**1.2 mg/kg (n=3)**	**1.5 mg/kg (n=3)**	**1.8 mg/kg (n=3)**	**2.0 mg/kg (n=3)**	**2.2 mg/kg (n=6)**
AE	27 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
심각한 AE	15 (56)	2 (67)	1 (33)	0	2 (67)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	4 (67)
등급 ≥3 AE	19 (70)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	1 (33)	2 (67)	3 (100)	2 (67)	4 (67)
치료-관련 AE	25 (93)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	6 (100)
중단을 초래하는 AE	7 (26)	0	0	0	0	0	2 (67)	0	5 (83)
사망의 결과를 갖는 AE	3 (11)	2 (67)	1 (33)	0	0	0	0	0	0

[0502]

[0503] *치료후 30 일까지 발생함. AE는 유해 사건을 나타낸다.

[0504] C_{max}에 도달하기까지의 시간 (T_{max})(hr), 최대 농도 (C_{max})(ng/mL), 및 농도 시간 곡선하 면적 $(AUC)_{0-t}$ (hr*ng/mL)의 기하 평균 (%CV)을 연구의 약동학적 (PK) 부분을 위해 측정하였다 (표 3). 낮은 수준의 비접합된 MMAE가 전신 순환에서 측정되었다 (도 4).

[0505] **표 3**. 사이클 1에서 용량 코호트에 의한 티소투맙 베도틴 혈장 PK 파라미터의 요약

용량 (mg/kg)	N	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/ml)	AUC_{0-t} (hr*ng/ml)
0.3	3	1.5 (73%)	4782.7 (12%)	59216.8 (3%)
0.6	3	1.2 (13%)	12195.3 (10%)	368432.7 (8%)
0.9	3	1.3 (12%)	19811.6 (17%)	601926.2 (17%)
1.2	3	1.3 (12%)	34673.1 (19%)	1084672.7 (9%)
1.5	3	1.1 (9.6%)	23115.6 (21%)	794988.4 (19%)
1.8	3	1.2 (14%)	35416.3 (39%)	1504823.8 (50%)
2.0	3	1.2 (8%)	32296.1 (22%)	1256379.7 (33%)
2.2	6	1.1 (13%)	55530.3 (10%)	2037070.5 (34%)

[0506]

[0507] 26명의 환자를 효능에 대해 평가하였다 (표 4). 관찰된 최상의 반응은 1명의 환자 (4%)에서 부분 반응 (PR) 및 11명의 환자 (41%)에서 안정 질환 (SD)이었다. 질환 제어 비율 (DCR; PR + SD)은 26명의 환자 중 12명에 상응하는 46%이었다. 27명의 환자에서 종양 크기에서의 변화 (기준선의 백분율로서 표현됨)를 결정하였다 (도 5). 자궁경부암을 가진 2명의 환자에서 종양 크기가 기준선에 비해 감소하였고, 환자 1은 2.2 mg/kg의 티소투맙 베도틴을 투여하였을 때 종양 크기에서 약 20% 감소를 나타내었고 (도 5; (i)), 환자 2는 1.2 mg/kg의 티소투맙 베도틴을 투여하였을 때 종양 크기에서 약 51% 감소를 나타내었다 (도 5; (ii)). 환자 2는 4기 질환으로 진단된 43세의 자궁경부암 환자였고, 3회의 선행 라인의 요법을 제공받은 적이 있다. 환자 2에서 TF 발현은 140의 H-점수 (기록용)로 측정되었다. 환자 2는 확증된 PR을 달성하였고, 표적 병변에서 약 51% 감소를 가졌고, 총 15 개월 동안 이익이 계속되었다 (도 6). 티소투맙 베도틴은 잘 용인되었고, 중증 AE가 보고되지 않았다. 환자 2는 결국 질환 진행을 경험하였고, 요법을 중단하였다.

[0508] **표 4**. 확증된 객관적 반응

RECIST v1.1에 따라 확증된 반응, n (총 환자의 %)[a]	모든 용량 (n=27)	0.3 mg/kg (n=3)	0.6 mg/kg (n=3)	0.9 mg/kg (n=3)	1.2 mg/kg (n=3)	1.5 mg/kg (n=3)	1.8 mg/kg (n=3)	2.0 mg/kg (n=3)	2.2 mg/kg (n=6)
완전 반응 (CR)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
부분 반응 (PR)	1 (4)	0	0	0	1 (33)	0	0	0	0
안정 질환 (SD)	11 (41)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	3 (100)	1 (33)	4 (67)
진행성 질환 (PD)	14 (52)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	0	2 (67)	2 (33)
평가 불가능함[b]	1 (4)	0	1 (33)	0	0	0	0	0	0

[0509]

[0510] [a] 백분율은 반올림으로 인해 100%에 이르지 않을 수 있다. [b] 환자는 첫번째 스캔 이전에 사망하였다.

[0511] *결론*

[0512] MTD는 2.0 mg/kg으로 확인되었고, 자궁경부암을 가진 환자에서의 티소투맙 베도틴의 효능 및 안전성에 대한 II 상 연구에서 사용되었다.

[0513] **실시예 2: 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암을 가진 대상체에서의 IIa 상 연구에서 티소투맙 베도틴의 효과.**

[0514] 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암을 가진 환자에서의 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 용인성을 평가하였다.

[0515] *방법*

[0516] IIa 상 단일 아암, 다기관 시험으로 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암을 가진 환자에서의 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 용인성을 연구하였다. 총 34명의 환자 (n=34)가 등록하였고, 그들에게 적어도 하나의 용량의 티소투맙 베도틴을 제공하였다. 각각의 적격한 환자를 21-일 사이클 (즉, 각각의 치료 사이클은 3 주임 (q3w))의 제1일에 2.0 mg/kg 농도의 티소투맙 베도틴의 정맥내 (IV) 주입 용량을 제공하도록 배정하였다.

[0517] 40 mg의 티소투맙 베도틴을 함유하는 동결건조된 바이알을 2℃ 내지 8℃의 냉장고에 보관하였다. 티소투맙 베도틴을 4 ml의 물로 재구성하여, 10 mg/mL 티소투맙 베도틴, 30 mM 히스티딘, 88 mM 수크로스, 및 165 mM D-만니톨을 포함하는 재구성된 용액을 생성하였다. 재구성된 항체 약물-접합체 용액은 6.0의 pH를 가졌다. 재구성된 티소투맙 베도틴을 환자에 대해 계산된 용량에 따라 0.9% NaCl 100 mL 주입 백으로 희석하여, 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴을 제공하였다. 티소투맙 베도틴 바이알을 재구성한지 24 시간 이내에 정맥내 주입을 완료하였다. 0.2 μm 인라인 여과기를 정맥내 주입을 위해 사용하였다. 제조된 주입 백으로부터 전체 100 mL 부피를 투여하였다. 불감 부피는 제공되지 않았다.

[0518] 연구의 일차 목적은 티소투맙 베도틴의 안전성 및 용인성을 평가하는 것이었다. 유해 사건 (AE) 중증도를 CTCAE 버전 4.03에 따라 등급화하였다. 이차 목적은 RECIST 버전 1.1에 따라 평가되는 항-종양 활성 지속성의 예비 평가였다. 종양 평가를 6 주마다 CT 스캔에 의해 수행하였다.

[0519] *결과*

[0520] 환자 인구통계 및 기준선 특징은 표 5에 제시되어 있다. 총 7명의 환자는 요법을 계속하였고 (22%), 27명의 환자는 AE (n=5), 질환 진행 (n=16), 또는 다른 이유 (n=6)로 인해 치료를 철회하였다.

[0521] **표 5**. 환자 인구통계 및 기준선 특징

환자 특징		모든 환자 (n=34)
연령, 중위치 (범위)		43 (21-73)
ECOG 점수, 수 (총 환자의 %)	0	7 (21%)
	1	26 (76%)
	누락	1 (3%)
암 유형, 수 (총 환자의 %)	선암종	15 (44%)
	선편평상피	3 (9%)
	편평상피	15 (44%)
	누락	1 (3%)
선행 라인의 전신 치료, 수 (총 환자의 %)	0[a]	3 (9%)
	1	13 (38%)
	2	11 (32%)
	3	4 (12%)
	4	3 (9%)
선행 치료, %[b]	백금	91%
	탁산	91%
	베바시주맙[c]	71%
	GOG 240 레지멘[d]	68%
	≥ 1 백금 이중	17%
선행 방사선요법[e]		74%

[0522]

[0523] [a] 국부적으로 진행된 질환의 치료를 위해 투여된 요법을 진행 중인 환자. [b] 1명의 환자로부터 누락된 데이터. [c] 백금/ 베바시주맙/파클리탁셀 또는 토포테칸/베바시주맙/ 파클리탁셀으로서 조합 요법으로 투여된 베바시주맙 포함. [d] 시스플라틴, 파클리탁셀 및 베바시주맙으로의 조합 요법. [e] 자궁경부 또는 주변 조직에 투여된 외부 빔 방사선요법.

[0524] 티소투맙 베도틴 단독요법 이후 흔한 (≥15%) AE를 평가하였다 (도 7). 등급 3 AE는 16명의 환자에서 보고되었다 (47%). 등급 4 또는 등급 5 사건은 없었다. 화합물-특이적 결막 독성이 관찰되었지만, 완화 조치는 환자에서 결막 독성을 실질적으로 감소시켰다. 완화 전에 (n=15), 환자의 73%가 임의의 등급의 결막염을 경험하였다. 완화 후에 (n=19), 환자의 32%가 임의의 등급의 결막염을 경험하였고, 5%는 등급 ≥3을 경험하였다. 위험 완화 조치에는 예방적 스테로이드, 윤활 점안제, 및 IV 주입에 의한 치료 동안에 쓰는 쿨링 아이 마스크, 뿐만 아니라 더욱 엄격한 용량 조정 지침이 수반되었다.

[0525] 34명의 환자를 효능에 대해 평가하였다 (표 6 및 도 8). 7명의 환자는 치료를 계속 진행하였다.

[0526] **표 6**. 효능 측정

종양 반응, PFS[a], 및 DoR[b] **n (총 환자의 %)**	**N=34**
객관적 반응 비율 (ORR), n (총 환자의 %) (95% 신뢰 구간)	11 (32%) (17%-50%)
부분 반응 (PR), n (총 환자의 %)[c]	11 (32%)
DCR (CR + PR + SD)[d], n (총 환자의 %) (95% 신뢰 구간)	17 (50%) (35%-65%)
중위치 DoR, 개월[e]	8.3
중위치 PFS, 개월	6.4

[0527]

[0528] [a] PFS는 무진행 생존을 나타낸다. [b] DoR은 반응의 지속기간을 나타낸다. [c] 8건의 확증된 PR 및 3건의 미확증된 PR을 포함함 (이들 중 1건은 여전히 진행 중임). [d] 12 주 후에 임상적 이익. DCR은 질환 제어 비율을 나타내고, CR은 완전 반응을 나타내고, SD는 안정 질환을 나타낸다. [e] 확증된 및 미확증된 반응에 대해 5.4 개월의 중위치 DoR.

[0529] 후속적으로 시험을 확장하여 추가의 환자를 포함하였다. 총 55명의 환자를 효능에 대해 평가하였다 (표 7, 도 9 및 도 10). 4명의 환자는 계속 치료를 진행하였다.

[0530] **표 7**. 효능 측정

	N	**ORR[a], N (%)[b]**	**ORR 95% CI, %**
모든 효능-평가가능한 환자	51	16 (31)	19-46
조직학			
편평상피	27	9 (33)	17-54
선암종	18	4 (22)	6-48
선편평상피	4	2 (50)	7-93
기타	2	1 (50)	1-99
선행 라인의 전신 요법			
1	23	8 (35)	16-57
2	17	6 (35)	14-62
3-4	11	2 (18)	2-52
선행 탁산			
예	48	15 (31)	19-46
아니오	3	1 (33)	1-91
선행 베바시주맙			
예	40	12 (30)	17-47
아니오	11	4 (36)	11-69
선행 GOG 240 레지멘[c]			
예	37	12 (32)	18-50
아니오	14	4 (29)	8-58

[0531]

[0532] [a] 객관적 반응 비율을 나타냄. [b] 미확증된 + 확증된 ORR의 조합. [c] 베바시주맙 + 이중 화학요법 (시스플라틴 + 파클리탁셀 또는 토포테칸 + 파클리탁셀)으로 정의되는 GOG 240 레지멘.

[0533] *결론*

[0534] 티소투맙 베도틴은 자궁경부암 코호트에서의 강건한 효능 및 관리가능한 안전성 프로파일을 입증하였다. 재발성 자궁경부암에서의 티소투맙 베도틴의 안전성 프로파일은 전반적으로 다른 MMAE-기반 ADC와 일치하였다. 화

합물-특이적 결막 사건이 관찰되었지만, 완화 조치는 독성을 실질적으로 감소시켰다.

[0535] **실시예 3: 이전에 치료된, 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 가진 대상체에서의 티소투맙 베도틴의 II 상 시험.**

[0536] 이전에 치료된, 진행된 자궁경부암 (예를 들어, 재발성 및/또는 전이성 암)을 가진 환자에서의 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 용인성을 평가하였다. 이전에 치료된 자궁경부암 환자의 코호트에서 관찰된 예비 데이터는 크게 충족되지 않은 이 집단에 대해 긍정적인 이익 위험 프로파일을 시사한다. 상기 실시예 1 및 2를 참조한다.

[0537] *방법*

[0538] 이 II 상 단일 아암, 다기관, 국제 시험은 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 가진 환자에서의 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 용인성을 평가한다. 적격한 환자는, 베바시주맙을 제공하기에 적격한 경우 베바시주맙과의 조합으로 이중 화학요법으로의 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있다. 환자는 그들의 전이성 또는 재발성 질환에 대해 2회 이하의 선행 전신 요법을 제공받은 적이 있다. 예정된 중단 기준을 충족할 때까지 적격한 환자를 티소투맙 베도틴 2.0 mg/kg으로 3 주마다 (1Q3W) 정맥내 (IV)로 치료한다 (도 11). 영상화는 처음 30 주 동안은 6 주마다, 그 후에는 12 주마다 수득된다. 반응의 처음 평가후 4 주 (28 일) 이후에 반응을 확증한다. ≥18세의 대략 100명의 환자가 시험에 등록한다.

[0539] 시험에 등록한 환자에 대한 포함 기준 및 배제 기준이 표 8에 제시되어 있다.

[0540] **표 8**. 포함 및 배제 기준의 목록

포함 기준	• 편평상피 세포, 선암종 또는 선편평상피 조직학을 비롯한 골반외 전이성 또는 재발성 자궁경부암을 가진 환자: ○ 하기에 의한 치료 동안에 또는 후에 질환 진행을 경험한 적이 있음: - 파클리탁셀 및 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 비롯한 이중 화학요법 또는 - 파클리탁셀 및 토포테칸, 현지 표준에 따라 베바시주맙에 의한 치료를 제공받은 적이 있거나 또는 그에 대해 부적격임. ○ 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 대한 2회 이하의 선행 전신 치료 레지멘을 제공받은 적이 있음. ○ 방사선요법 또는 내용제거 수술을 비롯하여 이로 제한되지 않는 치유 요법에 대한 후보자가 아님. • 독립적인 중앙 영상화 검토에 의해 평가되는 RECIST v1.1에 따라 측정가능한 질환. • ≥ 18세의 연령. • 허용가능한 신장 기능: 계산된 (콕크로프트-가울트) 사구체 여과율 (GFR) > 45 mL/분 • 허용가능한 간 기능: 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) ≤ 3 시간 정상 상한치 (ULN) (간 종양/전이가 존재하는 경우에는, ≤ 5 × ULN이 허용됨); 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN, 길버트 증후군으로 진단된 환자는 제외, 직접 빌리루빈 ≤ 2 × ULN. • 허용가능한 혈액학적 상태: 헤모글로빈 ≥ 5.6 mmol/L (9.0 g/dL), 절대 호중구 카운트 (ANC) ≥ 1500/μL (1.5×10^9/L); 혈소판 카운트 ≥ 100×10^9/L 혈액 제품 및/또는 성장 인자 보충제에 의한 수혈후 적어도 2 주째에 평가됨. • 허용가능한 응고 상태: 국제 정규화 비 (INR) ≤ 1.2 (항-응고 요법 중이 아닌 환자), 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) ≤ 1.25 ULN; 항-응고 요법 (예를 들어, 와파린) 중인 환자는 스크리닝 이전 적어도 4 주 동안 일정한 용량이어야 하고 (능동 적정 아님), 적격성을 위해서는 INR ≤ 2.5를 가져야 함. • 사이클 1 제1일의 7 일 이내에 평가된 동부 협동 종양학 그룹

[0541]

	(ECOG) 수행 상태가 0 또는 1임. • 적어도 3 개월의 기대 수명. • 음성의 혈청 임신 검사 (18-55세의 환자에서; 폐경후는 >55세의 환자에 대해 eCRF에서 확증되어야 함). 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성은 부적격임. • 임신가능한 환자는 티소투맙 베도틴의 마지막 투여 동안 및 그후 6 개월 동안 적절한 피임법을 사용하는데 동의해야 함. 여성에 대한 적절한 피임법이 매우 효과적인 피임 방법으로 정의됨. 2가지 매우 효과적인 피임 방법을 필요로 하는 나라에서는, 이것이 포함 기준일 것임. • 모든 환자는 스크리닝 동안에 생검 시편을 제공해야 함. 기록용 또는 새로운 코어 생검이 필요함 (흡인물은 허용가능하지 않음). 5 마이크로미터의 두꺼운 절편을 갖는 FFPE 블록 또는 적어도 10개의 슬라이드가 적격성을 위해 허용가능함. • 시험에 대한 구두 및 서면 정보의 수령 후에, 환자는 임의의 시험-관련 활동을 수행하기 전에 사전 동의서에 서명을 제공해야 함.
배제 기준	• 혈액학적: 출혈의 위험을 증가시키는 공지된 과거 또는 현재의 응고 결함; 혈관염으로부터의 확산성 폐포 출혈; 공지된 출혈 소질; 진행 중인 대출혈; 생명을 위협하는 출혈의 위험을 증가시키는 외상, 또는 시험 시작 2 개월 이내에 중증 두부 위상 또는 두개내 수술의 이력. • 심혈관: 스크리닝 6 개월 전에 불안정형 협심증, 급성 심근경색을 비롯한 임상적으로 유의한 심장 질환; 공지된 울혈성 심부전 (뉴욕 심장 학회에 의해 등급 III 또는 IV로 분류됨), 및/또는 < 45%의 공지된 감소된 심박출률; QT/QTc 간격의 현저한 기준선 연장 (예를 들어, QTc 간격 >450 msec의 반복된 증거), 완전한 좌방실 다발 갈래 차단 (좌방실 다발 갈래 차단 형태에서 QRS 간격 ≥ 120 msec로 정의됨) 또는 불완전한 좌방실 다발 갈래 차단. • 중추 신경계: 뇌내 동정맥 기형, 뇌 동맥류, 또는 졸중의 임의의 이력 (스크리닝 > 1 개월 선행 일과성 허혈 발작은 허용됨). • 안과학: 기준선에서 활성 안구 표면 질환 (활성 안구 표면 질환이 조사자에 의해 의심되는 경우에 안과의사에 의해 평가됨). 반흔성 결막염 또는 스티븐 존슨 증후군의 임의의 이전 에피소드를 가진 환자 (조사자에 의해 평가 시)는

[0542]

	부적격임. • 다른 암/전이: 하기를 제외하고 포함 진단 이외의 공지된 과거 또는 현재의 악성종양: 비침윤성 기저 세포 또는 편평상피 세포 피부 암종; 비침윤성, 표면상 방광암; > 5 년 지속기간의 완전 반응 (CR)을 가진 임의의 경화성 암. o 하기 기준을 충족하는 경우에는 뇌 전이가 허용됨: 결정적 요법 (예를 들어: 수술 또는 정위적 뇌 방사선요법)을 티소투맙 베도틴의 제1 용량 > 28 일 전에 완료하였음; 환자는 임상적 또는 방사선학적 종양 진행의 증거가 없음; 환자는 수술 전후 코르티코스테로이드 요법 또는 스테로이드 테이퍼를 완료하였음. 상기 용량이 스크리닝 이전 1 개월 동안 안정하다면, 만성 스테로이드 요법이 허용가능함. • 배제된 투약 또는 치료 레지멘: 환자가 그의 항-응고 (예를 들어 와파린)에 대해 더 이상 능동적으로 적정되지 않고 스크리닝 이전 적어도 4 주 동안 일정한 용량인 것이 아니라면, 치료적 항-응고 요법 또는 항-혈소판 요법; 제1 티소투맙 베도틴 투여 2 주 이내에 코르티코스테로이드의 누적 용량 ≥ 150 mg (프레드니손 또는 등가 용량의 코르티코스테로이드). • 수술/절차: 제1 티소투맙 베도틴 투여전 4 주 이내에 대수술 또는 7일 이내에 개방 생검. 치료 기간 동안 대수술이 계획된 환자는 시험으로부터 배제되어야 함. • 말초 신경병증 등급 ≥ 2 • 선행 요법: o MMAE-유래된 약물에 의한 임의의 선행 치료. o 제1 티소투맙 베도틴 투여전 28 일 이내에 임의의 항암 요법, 예컨대 소분자, 면역요법, 화학요법, 모노클로날 항체, 또는 임의의 다른 실험 약물. 스크리닝 절차의 시작 시에 방사선요법의 증후성 부작용 또는 선행 면역 요법과 관련된 자가면역 독성의 증상으로부터 회복되지 않은 환자는 적격성이 아님. • 기타: 진행 중인 유의한, 제어되지 않는 의학적 상태; 제1 티소투맙 베도틴 투여전 7 일 미만에 끝나는 항미생물 요법에 의한 IV 또는 경구 (PO) 치료를 필요로 하는 임상적으로 유의한 활성 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염; 공지된 인간 면역결핍 바이러스 혈청 양성 반응; B형

[0543]

	또는 C형 간염 감염의 공지된 이력. • 조사자의 의견에 따라 참여가 환자에게 최상의 이익이 되지 않거나 (예를 들어, 복지를 손상시킴) 또는 프로토콜-명시된 평가를 방지하거나, 제한하거나 또는 혼란시키는 임의의 상태를 환자가 가짐. • 환자가 공지된 알레르기, 과민증, 또는 티소투맙 베도틴 또는 그의 부형제에 대한 불내증을 가짐.

[0544]

[0545] 40 mg의 티소투맙 베도틴을 함유하는 동결건조된 바이알을 2℃ 내지 8℃의 냉장고에 보관한다. 티소투맙 베도틴을 4 ml의 물로 재구성하여, 10 mg/mL 티소투맙 베도틴, 30 mM 히스티딘, 88 mM 수크로스, 및 165 mM D-만니톨을 포함하는 재구성된 용액을 생성한다. 재구성된 항체 약물-접합체 용액은 6.0의 pH를 갖는다. 재구성된 티소투맙 베도틴을 환자에 대해 계산된 용량에 따라 0.9% NaCl 100 mL 주입 백으로 희석하여, 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴을 제공한다. 티소투맙 베도틴 바이알을 재구성한지 24 시간 이내에 정맥내 주입을 완료한다. 0.2 μm 인라인 여과기를 정맥내 주입을 위해 사용한다. 제조된 주입 백으로부터 전체 100 mL 부피를 투여한다.

불감 부피는 제공되지 않는다. 프로토콜-명시된 투약 스케줄을 견디지 못하는 환자의 경우에는, 환자를 티소투맙 베도틴으로 계속 치료할 수 있도록 용량 감소가 허용된다 (표 9).

[0546] **표 9**. 용량 변형 체계

티소투맙 베도틴의 이전의 용량	티소투맙 베도틴의 감소된 용량
• 2.0 mg/kg	• 1.3 mg/kg
• 1.3 mg/kg	• 0.9 mg/kg
• 0.9 mg/kg	• 0.9 mg/kg*

[0547]

[0548] *환자가 티소투맙 베도틴 0.9 mg/kg 1Q3W로 이미 치료된 경우에는, 티소투맙 베도틴의 용량이 추가로 감소되지 않는다.

[0549] 목적 및 종점이 표 10에 기재된다. 확증된 객관적 반응 비율 (ORR) 및 양측 95% 정확한 신뢰 구간은 마지막 환자가 티소투맙 베도틴의 제1 용량을 제공받은 후 27 주째에 계산된다. 티소투맙 베도틴에 대해 25%의 진정한 확증된 ORR을 가정하면, 100명의 환자는 96% 검증력을 제공하여 11% 이하의 ORR을 배제한다 (2.5%의 단측 P-값).

[0550] **표 10**. 목적 및 종점

목적	종점
일차	
• 자궁경부암을 가진 환자에서 항종양 효능의 측정.	• 독립적인 검토 위원회에 의해 평가되는 RECIST v1.1을 기반으로 하여 확증된 객관적 반응 비율 (ORR).
이차	
• 지속성 및 반응까지의 시간의 평가.	• 반응의 지속기간 (DOR). • 반응까지의 시간 (TTR).
• 다른 임상 결과의 평가.	• RECIST v1.1에 의해 확증된 ORR, 조사자 평가. • IRC에 의해 RECIST v1.1에 의한 무진행 생존 (PFS). • 전체 생존 (OS).
• 안전성 및 용인성의 평가.	• 유해 사례 및 안전성 실험실 파라미터. • 약동학 (PK). • 티소투맙 베도틴의 면역원성 (항-약물 항체 [ADA]).
탐구	
• 임상 반응과 관련된 바이오마커의 평가.	• 치료전 및 진행후 종양 생검에서 TF 발현, 순환 TF, 단백체학 분석 및 유전자 변이.
• 티소투맙 베도틴의 잠재적인 약력학적 바이오마커의 평가.	• 순환 TF 및 단백체학 분석.
• 티소투맙 베도틴으로 치료된 자궁경부암 환자에서 건강과 관련된 삶의 질 (HRQL)의 평가.	• HRQL 관련 설문지.

[0551]

[0552] 환자의 시험 치료가 치료 레지멘의 종료 전에 중단되는 경우에, 이는 시험으로부터 환자의 자동 철회를 일으키지는 않는다. 환자의 시험 치료는 하기의 경우에 중단된다: 방사선학적 질환 진행이 독립적인 위원회 검토에 의해 검증되고; 안전성 중지 규칙이 충족되고; 허용 불가능한 독성이 치료 중단을 필요로 하고; 조사자가 안전성 이유로 (예를 들어, 유해 사건) 치료를 중단하는 것이 환자에게 최상의 이익이라고 믿고; 임신 중이고; 환자의 선택이고/거나; 새로운 항암 요법이 시작된 경우. 치료가 중단될 때, 조사자는 안전성 추적 방문을 수행한다. 안전성 추적 방문은 티소투맙 베도틴의 마지막 용량 후 15 일 ± 5 일째에 및 새로운 항암 치료를 시작하기 전에 수행되고, 스크리닝 시 및 반응 평가 시에 수행된 대부분의 평가가 포함된다. 치료 중단 시, 환자는

사망할 때 또는 시험을 철회할 때까지 계속 치료후 평가를 따른다. 안구 독성의 경우 치료 중단에 대한 안전성 중지 규칙에는 하기가 포함된다: CTCAE 등급 ≥ 3 결막염의 첫번째 재발 (용량 감소에도 불구하고); CTCAE 등급 ≤ 2 각막염의 세번째 재발 (용량 감소에도 불구하고); CTCAE 등급 ≥ 3 각막염의 첫번째 발생; 안과학적 평가가 결막/각막 반흔을 나타냄; 임의 등급의 검구유착; 용량 감소 이후에 안정화되거나 개선되지 않는 임의 등급의 형광 패치 또는 결막 궤양화; 또는 12 주를 넘어서는 안구 독성과 관련된 임의의 용량 지연. 안구 독성 이외의 다른 유해 사건의 경우 치료 중단에 대한 안전성 중지 규칙에는 하기가 포함된다: 등급 3 주입 관련 반응의 두번째 발생 (예비-의약에도 불구하고); ≥ 등급 4 주입 관련 반응의 첫번째 발생; 점막염 ≥ 등급 4의 첫번째 발생; 말초 신경병증 ≥ 등급 4의 첫번째 발생; 폐 또는 CNS 출혈 ≥ 등급 2의 임의의 사건; 또는 항-응고 요법 중인 환자에 대해 출혈 ≥ 등급 3의 임의의 사건.

[0553] 특별한 관심을 갖는 3가지 유해 사건은 안구 유해 사건, 말초 신경병증의 유해 사건, 및 출혈의 유해 사건이다. 안구 AE의 경우: 티소투맙 베도틴으로의 치료와 관련하여 등급 1-2 결막염의 AE가 빈번하게 보고된다. 결막염 및 각막염의 중증 사례 (CTCAE ≥ 등급 3)가 관찰되었지만, 포괄적인 완화 계획 및 예방 조치의 실시는 안구 유해 반응의 빈도 및 중증도 둘 다를 실질적으로 감소시킨다. 안구 AE를 예방하기 위해, 하기 안구 예비-의약 지침을 따른다: 티소투맙 베도틴으로의 치료 시작부터 치료 종료까지 보존제-무함유 윤활 점안제의 사용; 티소투맙 베도틴으로 치료하는 동안 콘택트 렌즈의 사용을 피함; 주입하는 동안 냉장고-기반 아이 쿨링 패드의 사용, 예를 들어 아이 쿨링 패드와 함께 제공되는 지침서에 따라 주입 직전에 적용되는 테라 펄 아이 마스크 또는 유사한 것; 주입 전에 국부적인 안구 혈관수축제의 투여 (브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제 또는 유사한 것, 주입을 시작하기 직전에 각각의 눈에 3 점적; 제품 처방 정보에 따라 달리 사용됨). 환자가 유해 반응으로 인해 안구 혈관수축제를 견디지 못하는 경우에는, 이들로의 계속 치료가 중단될 수 있고; 주입한 날로부터 3 일 동안 스테로이드 점안제를 적용한다 (덱사메타손 0.1% 점안제 또는 등가물, 3 일 동안 매일 3회로 각각의 눈에 1 점적 [첫번째 점적은 티소투맙 베도틴 투여를 시작하기 전에 제공됨], 제품 처방 정보에 따라 달리 사용됨). 안구 치료 지침은 표 11에 제시되어 있다.

[0554] **표 11**. 안구 치료 지침

안구 증상 (CTCAE 등급화)	**치료 지침** (치료 길이는 현지 안과의사에 의해 결정된다)
결막염 등급 1	현지 안과의사는 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여를 처방한다.
결막염 등급 2	현지 안과의사는 보존제-무함유 항생제 예방, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
결막염 등급 3	현지 안과의사는 보존제-무함유 항생제 예방, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
각막염 등급 1	현지 안과의사는 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여를 처방한다.
각막염 등급 2	현지 안과의사는 보존제-무함유 항생제 예방, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
결막 궤양화: 임의의 등급	현지 안과의사는 보존제-무함유 항생제 예방, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.

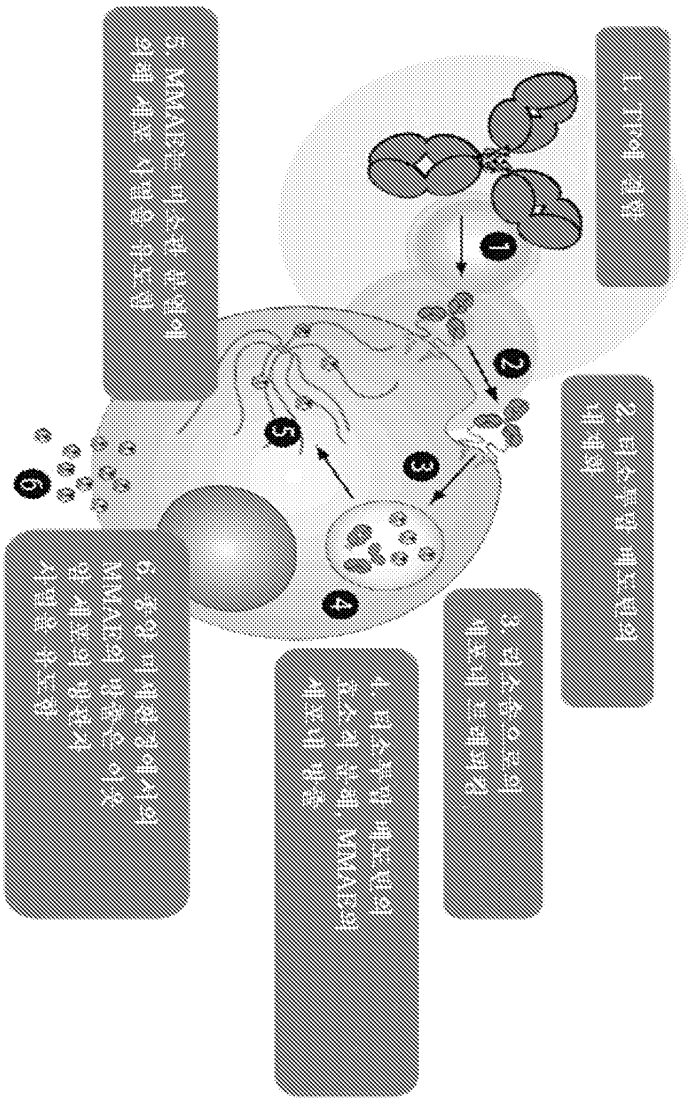
[0555]

[0556] 말초 신경병증 (예컨대, 말초 신경병증; 말초 감각 신경병증; 말초 운동 신경병증; 다발신경병증)의 AE의 경우: 말초 신경병증은 화학요법제 (예컨대, 시스플라틴 및 탁산) 뿐만 아니라 MMAE-기반 ADC로의 치료에 대해 널리 공지된 유해 반응이며, 티소투맙 베도틴으로의 치료와 관련하여 빈번하게 보고된다. 대부분의 보고된 사례는 등급 1-2이지만; 말초 신경병증은 티소투맙 베도틴 치료의 영구적인 중단의 주요 원인이다. 완화 계획, 예컨대 용량 감소 (표 9 참조) 및 용량 지연 (즉, 사건이 ≤ 등급 1로 개선될 때까지 투여를 보류함)은 말초 신경병증의 발생 뿐만 아니라 기존 상태의 악화를 예방하기 위한 것이다. 출혈의 AE의 경우: 출혈 사건은 티소투맙 베도틴의 작용 방식으로 인해 특별한 관심의 대상으로 고려된다. 임상전 결과와 관련하여, 지금까지 티소투맙 베도틴 치료된 환자에 대해 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 또는 프로트롬빈 시간 (PT)에 대한 주요

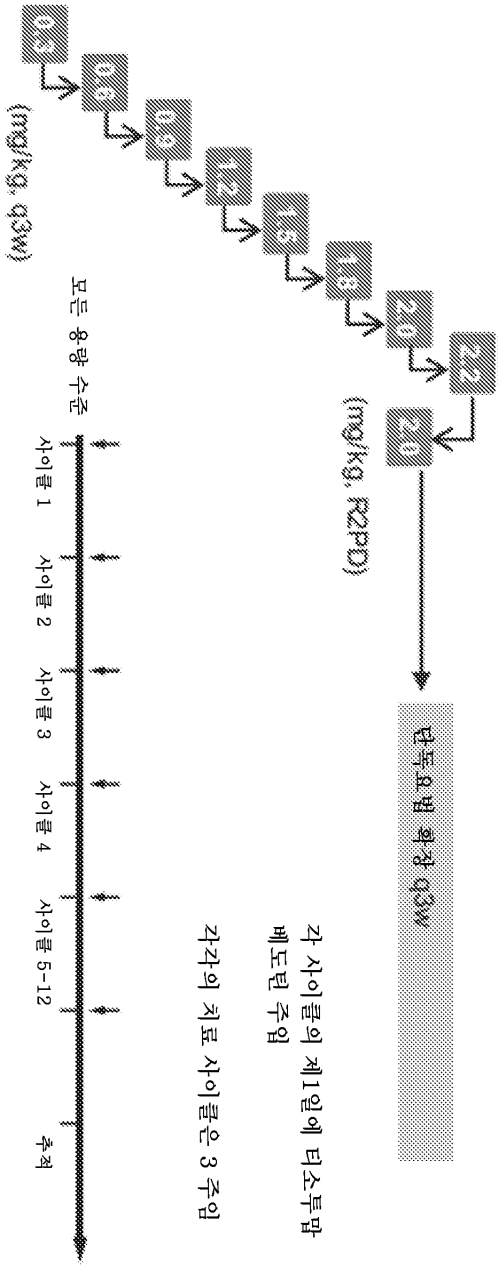
영향이 발견된 적이 없다. 비출혈은 가장 흔히 보고되는 AE이지만, 거의 모든 사례가 등급 1이다. 비출혈을 제외하고, 대부분의 보고된 출혈 사건 및 티소투맙 베도틴으로의 치료에 대한 인과 관계가 정립되지 않았다.

도면

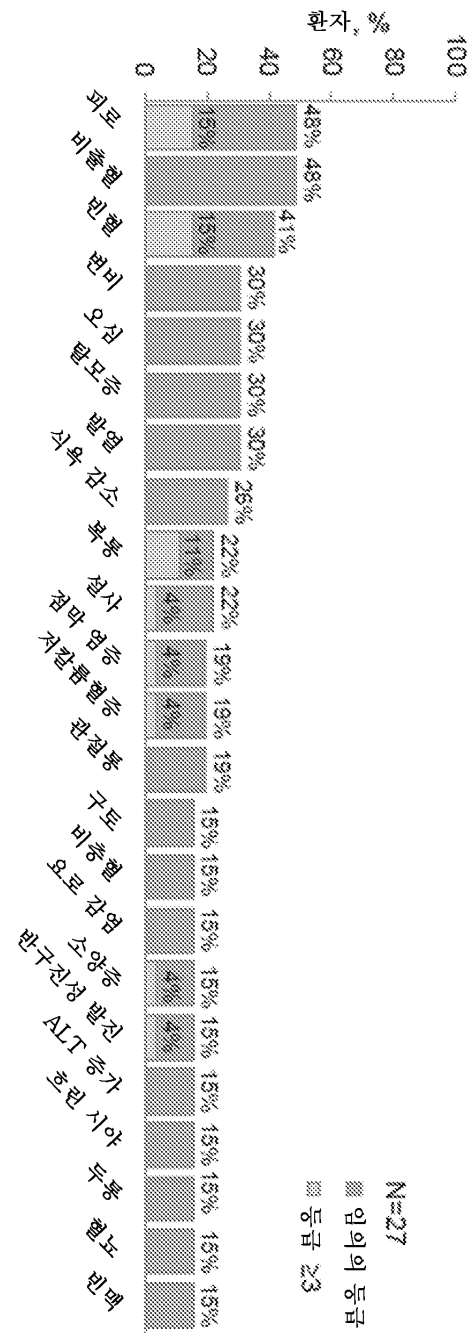
도면1



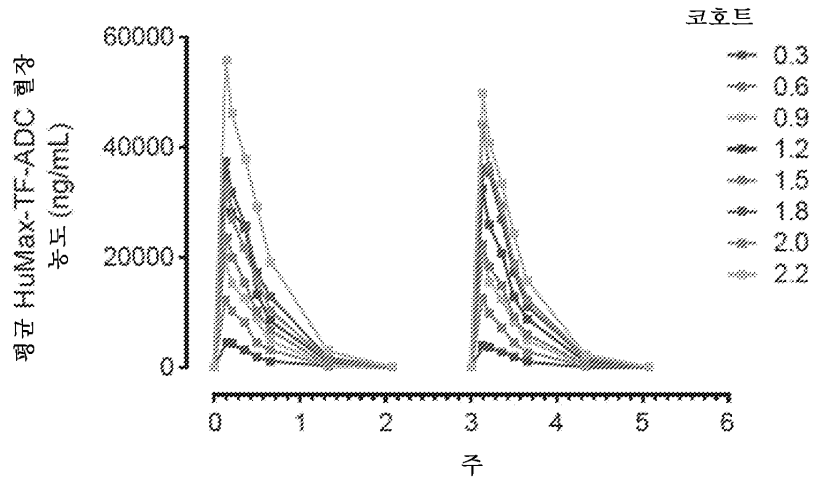
도면2


0.3
0.6
0.9
1.2
1.8
2.4
3.0
2.2
1.8
(mg/kg, R2PD)
(mg/kg, q3w)
모든 용량 수준
사이클 1
사이클 2
사이클 3
사이클 4
사이클 5-12
추적
각 사이클의 제1일에 티소투맙 베도틴 주입
각각의 치료 사이클은 3 주입
단독요법 확장 q3w

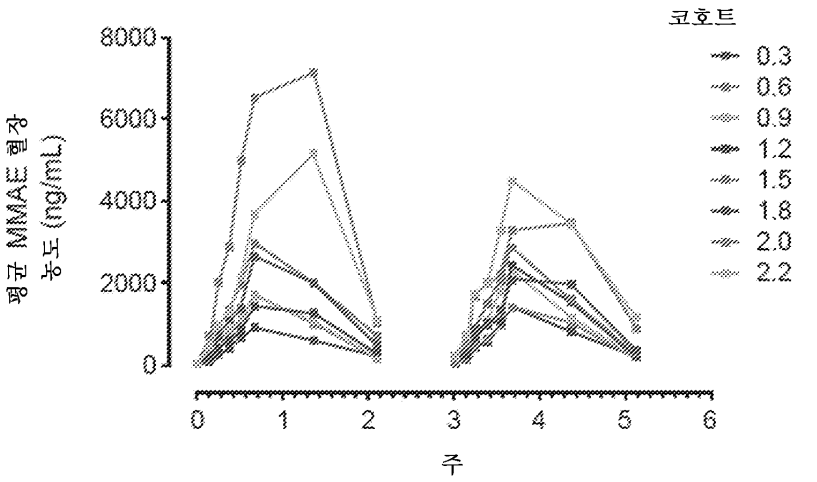
도면3


환자, %
0
20
40
60
80
100
피로
비출혈
빈혈
변비
오심
탈모증
발열
식욕 감소
복통
설사
점막 염증
저칼륨혈증
관절통
구토
비충혈
요로 감염
초양증
판구진성 발진
ALT 증가
호흔 시야
두통
혈뇨
빈맥
48% 49% 41% 30% 30% 30% 30% 26% 22% 22% 19% 19% 19% 15% 15% 15% 15% 15% 15% 15% 15% 15% 15%
15% 15% 4% 4% 4% 4% 4% 4% 4%
N=27
임의의 등급
등급 ≥3

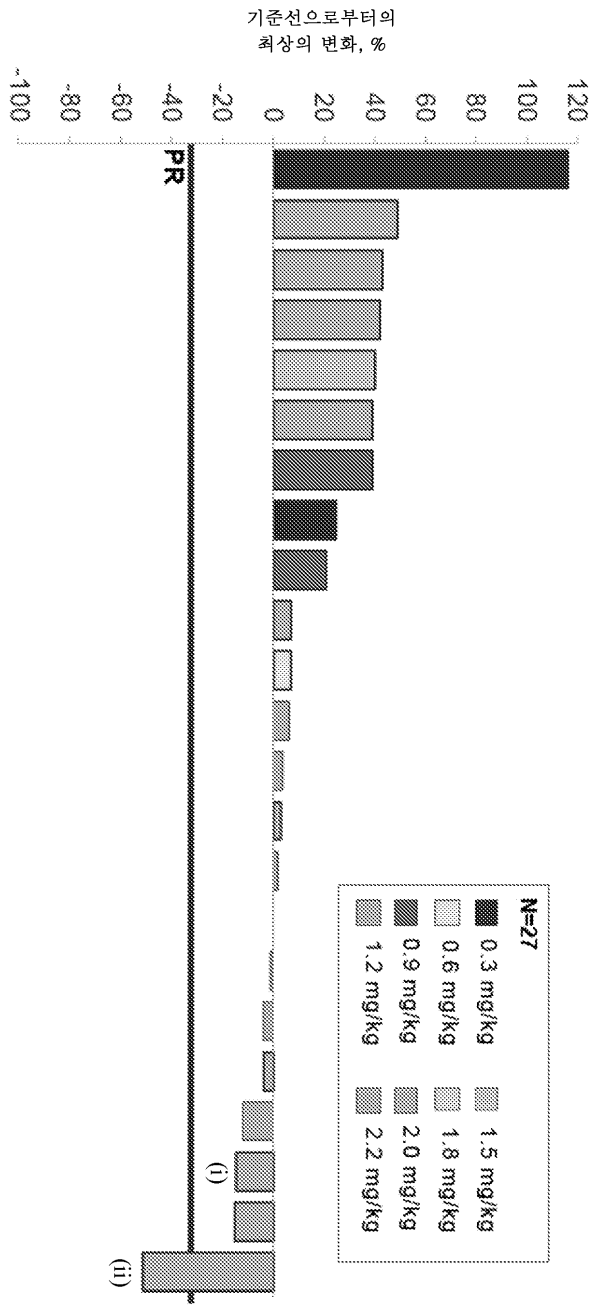
도면4a


코호트
0.3
0.6
0.9
1.2
1.5
1.8
2.0
2.2
평균 HuMax-TF-ADC 혈장 농도 (ng/mL)
60000
40000
20000
0
0
1
2
3
4
5
6
주

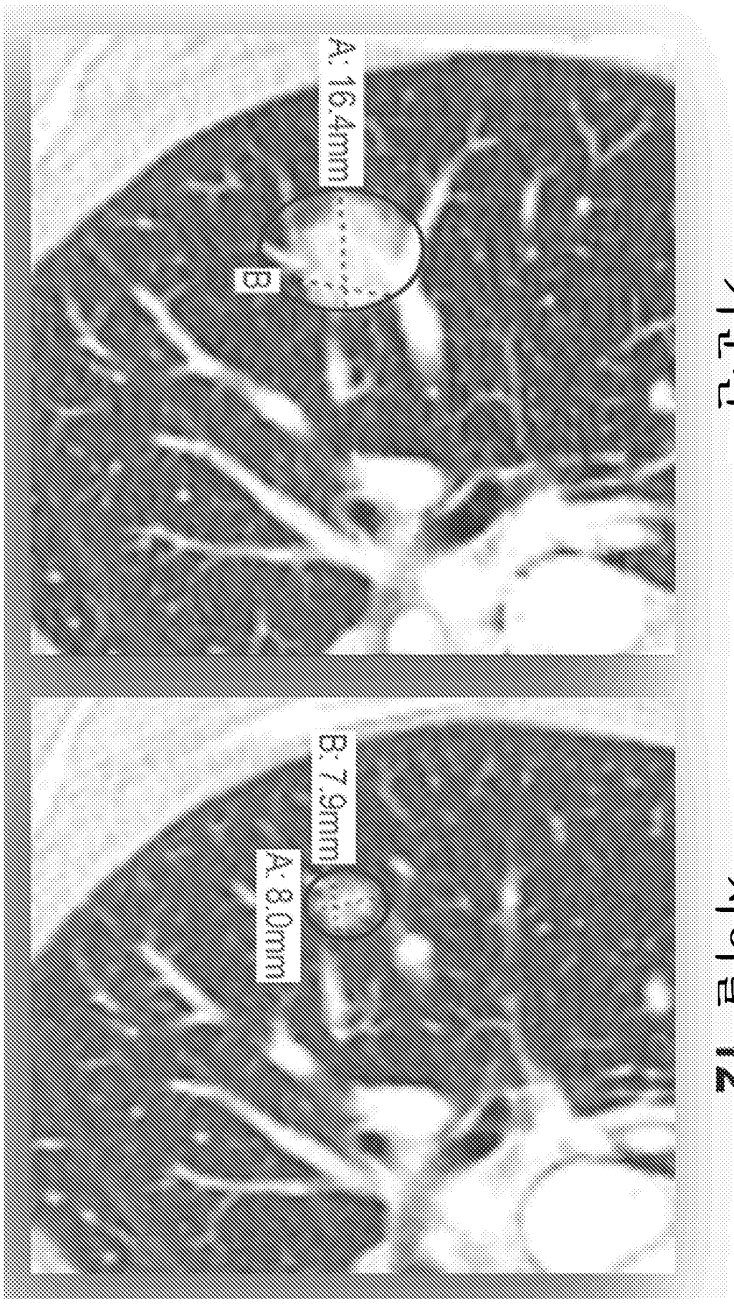
도면4b


코호트
0.3
0.6
0.9
1.2
1.5
1.8
2.0
2.2
평균 MMAE 혈장 농도 (ng/mL)
8000
6000
4000
2000
0
0
1
2
3
4
5
6
주

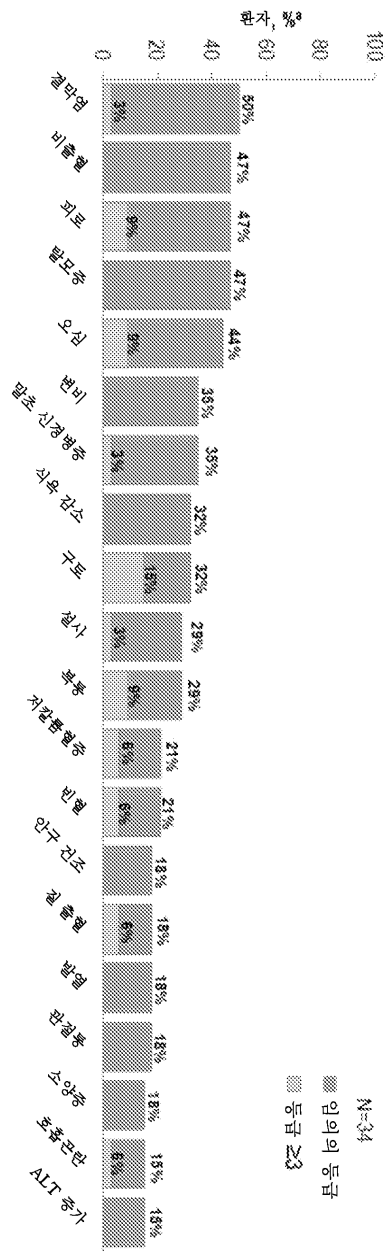
도면5


기준선으로부터의
최상의 변화, %
-100
-80
-60
-40
-20
0
20
40
60
80
100
120
PR
(i)
(ii)
N=27
0.3 mg/kg
0.6 mg/kg
0.9 mg/kg
1.2 mg/kg
1.5 mg/kg
1.8 mg/kg
2.0 mg/kg
2.2 mg/kg

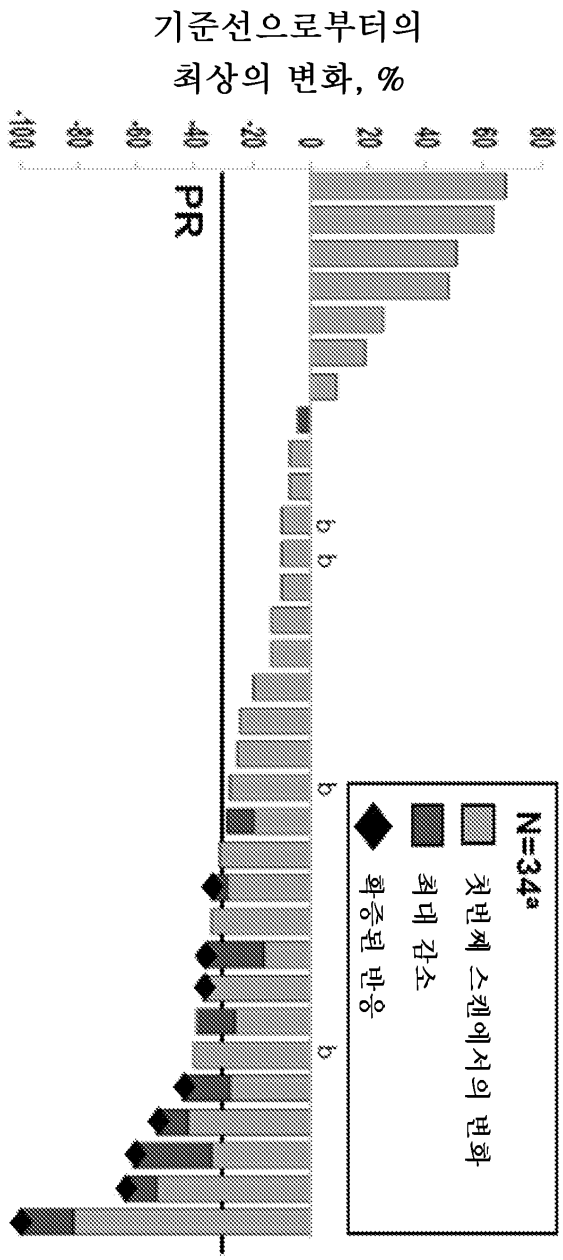
도면6



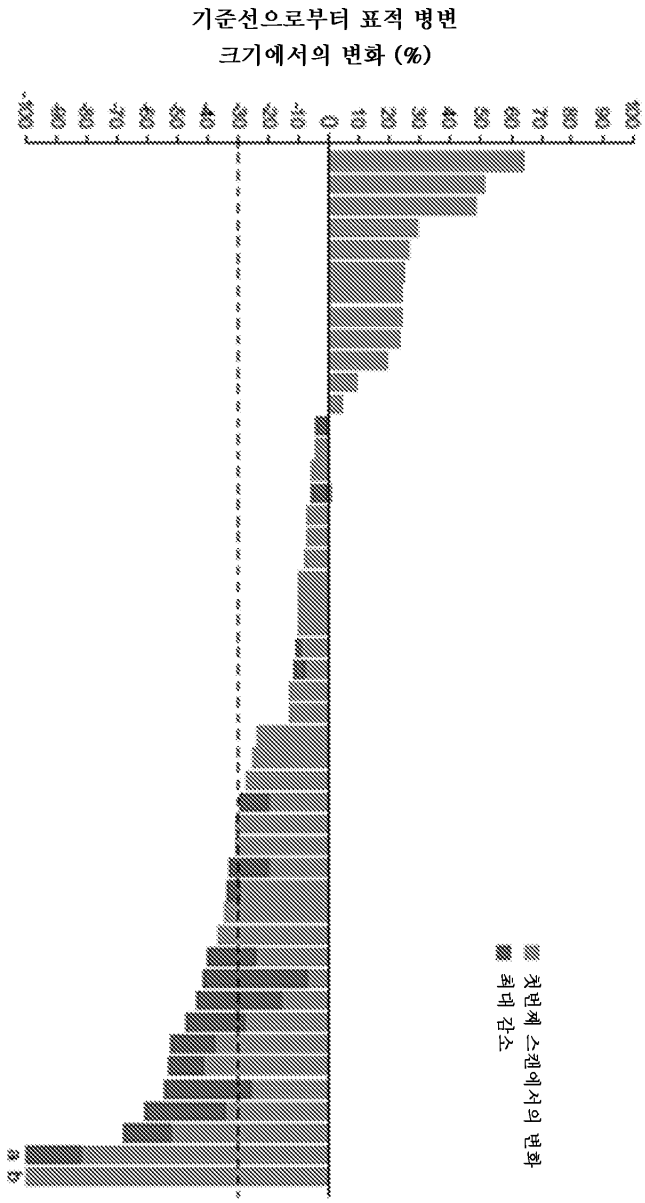
도면7


환자, %³
0
20
40
60
80
100
결막염
비출혈
피로
말모증
오심
붓기
말초 신경병증
식욕 감소
구토
경사
복통
저칼륨혈증
빈혈
안구 건조
코 출혈
발열
관절통
소양증
호흡곤란
ALT 증가
3%
50%
47%
9%
47%
47%
9%
44%
35%
3%
35%
32%
13%
32%
3%
29%
9%
29%
8%
21%
6%
21%
13%
3%
18%
18%
18%
18%
6%
15%
18%
N=34
임의의 등급
≥3 등급

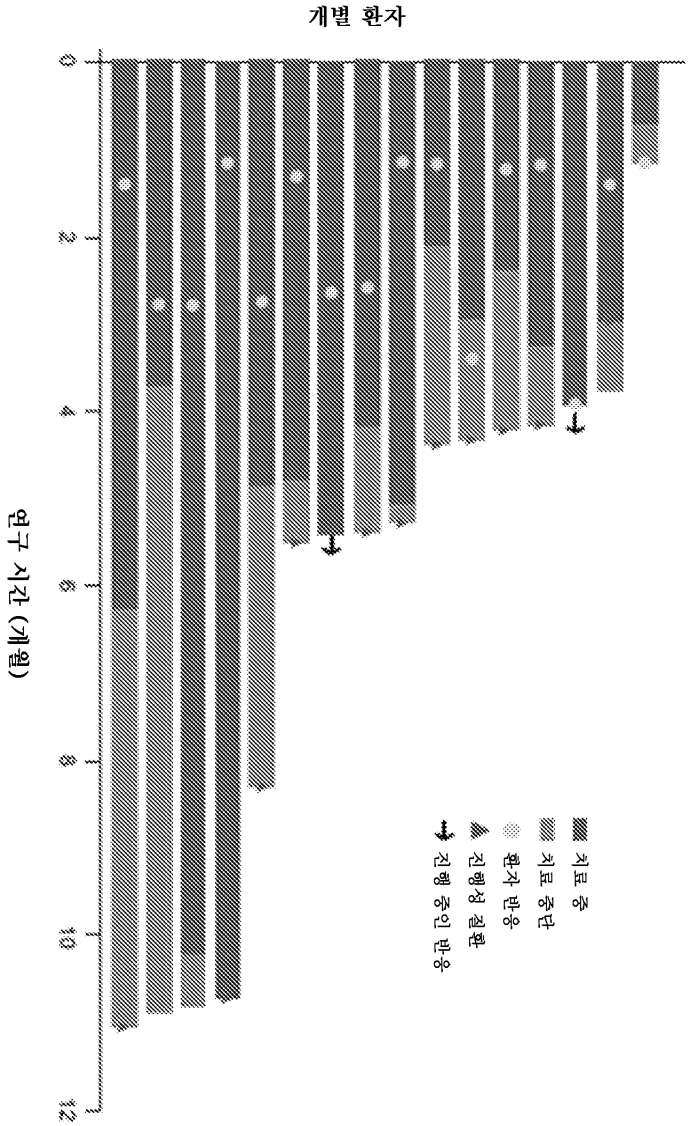
도면8


기준선으로부터의
최상의 변화, %
-100
-80
-60
-40
-20
0
20
40
60
80
PR
b
b
b
b
N=34a
첫번째 스캔에서의 변화
최대 감소
확증된 반응

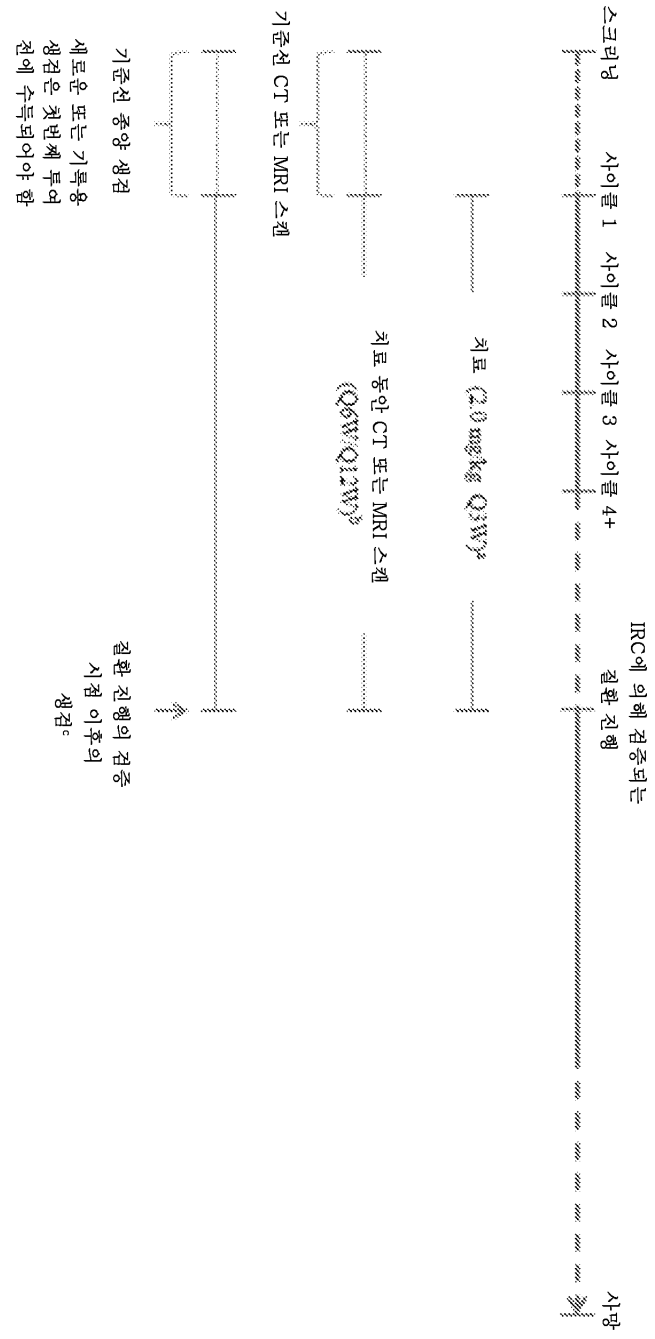
도면9



도면10



도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> GENMAB A/S

RANGWALA, Reshma Abdulla

LISBY, Steen

<120> ANTI-TISSUE FACTOR ANTIBODY-DRUG

CONJUGATES AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

<130> 761682000340

<140> PCT/US2018/058771

<141> 2018-11-01

<150> US 62/580,877

<151> 2017-11-02

<160> 16

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400

> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg

 1   5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Ala Ala Ser

 1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

 1   5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu 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 Asn Tyr

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr 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 Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln 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 Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

20 25

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

1 5 10 15

Ser

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

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

1 5 10 15

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

20 25

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
1 5 10 15
Tyr

<210> 15

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30
Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10