(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0051672
(43) 공개일자 2025년04월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/68031 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2025-7005665
(22) 출원일자(국제) 2023년07월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/070812
(87) 국제공개번호 WO 2024/026253
국제공개일자 2024년02월01일
(30) 우선권주장
63/392,067 2022년07월25일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
어젠시스 인코포레이티드
미국, 일리노이 60062, 노쓰브룩, 워터뷰 드라이브 2375
머크 샤프 앤드 돔 엘엘씨
미국 07065 뉴저지주 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
캐럿, 앤-소피
미국, 워싱턴 98021, 보스웰, 30쓰 드라이브 에스이 21823
아비도예, 오예웨일, 오.
미국, 워싱턴 98021, 보스웰, 30쓰 드라이브 에스이 21823
(74) 대리인
청운특허법인

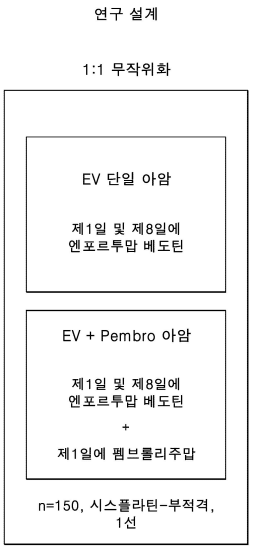
전체 청구항 수 : 총 123 항

(54) 발명의 명칭 **191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 펨브롤리주맙과 조합으로 사용하여 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 치료하는 방법**

(57) 요 약

191P4D12 단백질(넥틴-4)에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC) 및 펨브롤리주맙을 사용하여 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A61K 47/6861 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2803 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)

(30) 우선권주장
63/402,830 2022년08월31일 미국(US)
63/504,183 2023년05월24일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게:

(a) 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 유효량의 항체 약물 접합체(ADC) 및

(b) 유효량의 항-PD-1 항체;

를 투여하는 단계를 포함하며, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12에 결합하고 하나 이상의 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 단위에 접합되고,

항-PD-1 항체는 (i) 각각 서열 번호 24, 25 및 26의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (ii) 각각 서열 번호 29, 30 및 31의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고;

대상체는 요로상피암 또는 방광암을 갖고;

대상체는 면역 체크포인트 억제제(CPI) 치료법을 수여받지 않았고;

대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격(시스플라틴 부적격)인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 내장 전이를 갖는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 대상체가 림프절 단독 질환을 갖는, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 기원 부위가 상부관에 있는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 기원 부위가 하부관에 있는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 10 이상의 PD-L1 발현 조합 양성 점수(CPS)를 갖는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 10 미만의 PD-L1 발현 CPS를 갖는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 0 내지 300의 넥틴-4 H-점수를 갖는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 0 내지 200의 넥틴-4 H-점수를 갖는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1 내지 2의 ECOG 수행 상태 점수를 갖는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애, 및 등급 2 이상의 청력 손실로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 갖는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 NYHA 클래스 III 심부전을 갖는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 대상체가 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고,

대상체가 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고; (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고; (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 신장 기능 장애가 크레아티닌 제거율(CrCl) 60 mL/분 미만에 의해 결정되는, 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 신장 기능 장애가 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상에 의해 결정되는, 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 신장 기능 장애가 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상에 의해 결정되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 갖는, 방법:

(i) 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상;

(ii) 혈소판 수가 100,000개/μL 이상;

(iii) 헤모글로빈이 9 g/dL 이상;

(iv) 혈청 빌리루빈이 정상 상한(ULN)의 1.5배 또는 길버트병 환자의 경우 ULN의 3배 이하;

(v) CrCl이 30 mL/분 이상, 및

(vi) 알라닌 아미노트랜스퍼라제 및 아스파르트산 아미노트랜스퍼라제가 ULN의 3배 이하.

청구항 18

제17항에 있어서, 대상체가 제15항의 병태 (i) 내지 (vi)을 모두 갖는, 방법.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, CrCl이 24시간 소변 수집에 의해 측정되거나 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 등급 2 이하의 감각 또는 운동 신경병증을 갖는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 활성 중추 신경계 전이를 갖지 않는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 제어되지 않는 당뇨병을 갖지 않는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 제어되지 않는 당뇨병이 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 8% 이상 또는 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상과 함께 HbA1c 7 내지 8%에 의해 결정되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 연관된 당뇨병 증상이 다뇨증, 다음증, 또는 다뇨증과 다음증 둘 모두를 포함하거나 이로 구성되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 갖는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 갖는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하거나,

항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 9의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3; 서열 번호 12의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함하거나,

항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 16의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3; 서열 번호 19의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체가 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항원 결합 단편이 Fab, F(ab')2, Fv 또는 scFv인, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체가 완전 인간 항체인, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제30항 및 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체가 IgG1이고 경쇄가 카파 경쇄인, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 재조합적으로 생성되는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편이 링커를 통해 MMAE의 각 단위에 접합되는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 링커가 효소-절단 가능 링커이고, 링커가 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하는, 방법.

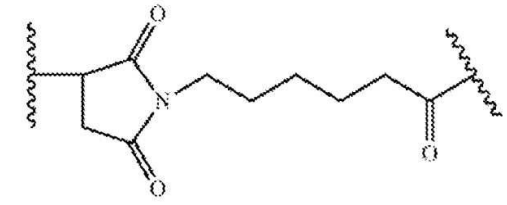
청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 링커가 -Aa-Ww-Yy-의 화학식을 갖고; -A-는 스트레처 단위이고, a는 0 또는 1이고; -W-는 아미노산 단위이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이고; -Y-는 스페이서 단위이고, y는 0, 1 또는 2인, 방법.

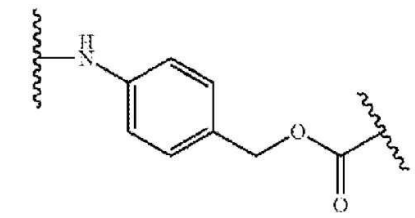
청구항 38

제37항에 있어서, 스트레처 단위가 아래 화학식 1의 구조를 갖고; 아미노산 단위가 발린-시트룰린이고; 스페이서 단위가 아래 화학식 2의 구조를 포함하는 PAB 기인, 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서, 스트레처 단위가 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고; 스페이서 단위가 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결되는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 42

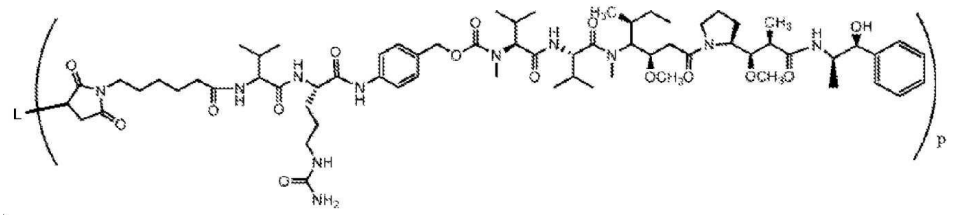
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 하기 구조를 갖는, 방법:



식 중, L-은 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10임.

청구항 45

제44항에 있어서, p가 2 내지 8인, 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, p가 3 내지 5인, 방법.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, p가 3 내지 4인, 방법.

청구항 48

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, p가 약 4인, 방법.

청구항 49

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 항체 약물 접합체의 평균 p 값이 약 3.8인, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.75 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.25 mg/kg, 또는 약 2.5 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 53

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 2일까지 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 2일까지 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 L-히스티딘, 폴리소르베이트-20(TWEEN-20) 및 트레할로스 탈수화물을 포함하는 약학 조성물로 제형화되는, 방법.

청구항 60

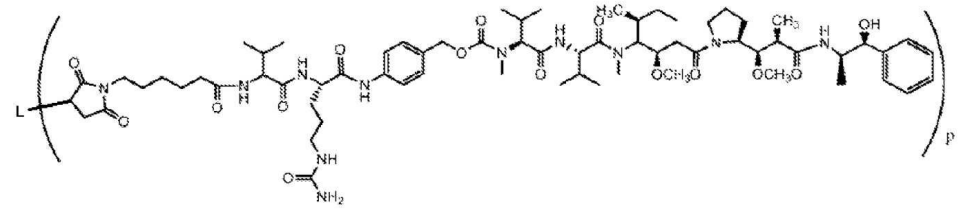
제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물, 및 하이드로클로라이드를 포함하는 약학 조성물로 제형화되고, 약학 조성물의 pH가 25℃에서 약 6.0인, 방법.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 약 9 mM 히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물을 포함하는 약학 조성물로 제형화되고, 약학 조성물의 pH가 25℃에서 약 6.0인, 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, ADC가 하기 구조를 갖고:



식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고 p는 약 3 내지 약 4이고, 항-191P4D12 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 63

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 100 mg 내지 약 400 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 200 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 65

제62항에 있어서,

(a) 항-PD-1 항체가 약 200 mg의 용량으로 대상체에 투여되고;

(b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체가 42일마다 약 400 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 21일 치료 주기의 제1일에 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 각 21일 치료 주기의 제1일에 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 21일 치료 주기의 제1일에 약 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 69

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 각 21일 치료 주기의 제1일에 약 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 완전 반응을 갖는, 방법.

청구항 71

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 부분 반응을 갖는, 방법.

청구항 72

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 완전 반응 또는 부분 반응을 갖는, 방법.

청구항 73

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 안정한 질환을 갖는, 방법.

청구항 74

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

청구항 76

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 24개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

청구항 77

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 무진행 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 무진행 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 80

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 무진행 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 20개월의 무진행 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 29개월의 무진행 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 83

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 22개월의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 84

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 전체 생존 기간을

갖는, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 30개월의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 86

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 19 내지 25개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치료 후 28 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

청구항 88

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 10%인, 방법.

청구항 89

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 54%인, 방법.

청구항 90

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율이 적어도 또는 약 65%인, 방법.

청구항 91

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율이 53% 내지 75% 범위인, 방법.

청구항 92

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 22%인, 방법.

청구항 93

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속 기간이 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

청구항 94

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속 기간이 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

청구항 95

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속 기간이 적어도 또는 약 24개월인, 방법.

청구항 96

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속 기간이 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

청구항 97

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

청구항 98

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 20개월인, 방법.

청구항 100

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 29개월인, 방법.

청구항 101

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 22개월인, 방법.

청구항 102

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

청구항 103

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 30개월인, 방법.

청구항 104

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간이 19 내지 25개월 범위인, 방법.

청구항 105

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간이 30 내지 32개월 범위인, 방법.

청구항 106

제1항 내지 제70항 및 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 완전 반응율이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10%인, 방법.

청구항 107

제1항 내지 제69항, 제71항, 및 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 부분 반응율이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 54%인, 방법.

청구항 108

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 객관적 반응율이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 65%인, 방법.

청구항 109

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 객관적 반응율이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 53% 내지 75%인, 방법.

청구항 110

제1항 내지 제69항 및 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 안정한 질환율이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22%인, 방법.

청구항 111

제1항 내지 제69항 및 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 지속기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

청구항 112

제1항 내지 제69항 및 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 지속기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

청구항 113

제1항 내지 제69항 및 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 지속기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 24개월인, 방법.

청구항 114

제1항 내지 제69항 및 제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 반응 지속기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

청구항 115

제1항 내지 제69항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

청구항 116

제1항 내지 제69항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

청구항 117

제1항 내지 제69항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20개월인, 방법.

청구항 118

제1항 내지 제69항 및 제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 29개월인, 방법.

청구항 119

제1항 내지 제69항 및 제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22개월인, 방법.

청구항 120

제1항 내지 제69항 및 제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

청구항 121

제1항 내지 제69항 및 제83항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법으로 치료받

은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30개월인, 방법.

청구항 122

제1항 내지 제69항, 제79항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 19 내지 25개월인, 방법.

청구항 123

제1항 내지 제69항, 제79항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 전체 생존 기간이 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 32개월인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 7월 25일에 출원된 U.S. 출원 번호 63/392,067, 2022년 8월 31일에 출원된 U.S. 출원 번호 63/402,830, 및 2023년 5월 24일에 출원된 U.S. 출원 번호 63/504,183의 우선권 이익을 주장하며, 각각의 개시는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 본 출원과 함께 XML 파일 형식으로 제출된 컴퓨터 판독 가능 서열 목록을 포함하며, 전체 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이 출원과 함께 제출된 서열 목록 XML 파일은 "14369-295-228_SEQLISTING.xml"이라는 제목이며, 2023년 7월 18일에 생성되었고 62,806바이트 크기이다.

[0005] **1. 분야**

[0006] 191P4D12 단백질(넥틴-4)에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)로 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특히, 191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 펨브롤리주맙과 조합으로 사용하여 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0007] **2. 배경**

[0008] 암은 미국에서 35세에서 65세 사이의 주요 사망 원인이며 전세계적으로 두 번째 주요 사망 원인이다. 2019년에는 미국에서 암으로 인해 대략 170만 건의 새로운 암 증례와 대략 610000건의 사망이 있을 것으로 추정되었다(National Cancer Institute. 2019. Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site. seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html. 2019년 6월 5일에 액세스함). 전세계적으로 2018년에 1,810만 건의 새로운 암 증례 및 2018년에 대략 960만 명의 암으로 인한 사망이 있을 것으로 추정되었다(World Health Organization. 보도 자료. Sept 2018. who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf. 2019년 6월 5일에 액세스함). 현재 대부분의 사망은 전이성 암 환자에서 발생한다. 실제로 지난 20년 동안 수술, 방사선치료법 및 보조 화학치료법을 포함한 치료의 발전으로 대부분의 국소 암 환자가 완치되었다. 암이 전이성 질환으로 나타나거나 재발한 환자는 전체 생존 기간(OS) 측면에서 기존 치료법으로 약간의 이점만 얻었고 거의 완치되지 않았다.

[0009] 진행성 및/또는 전이성 암에 대한 새로운 치료 전략은 암 세포 생존 및 새로운 세포독성 화합물에 중요한 분자 경로를 표적화하는 것을 포함한다. 이 새로운 약물의 이점은 생존 연장에 반영된다; 그러나 원부 전이를 갖는 대부분의 환자에 대한 결과는 여전히 좋지 않으며 새로운 치료법이 필요하다.

[0010] 191P4D12(넥틴-4로도 알려짐)는 넥틴 접착 분자 패밀리에 속하는 66 kDa 유형 I 막횡단 단백질이다. 이는 3개의 면역글로불린(Ig)-유사 하위도메인을 포함하는 세포외 도메인(ECD), 막횡단 나선 및 세포내 영역으로 이루어진다(Takai *et al.*, Annu Rev Cell Dev Biol (2008); 24: 309-42). 넥틴은 캐드헤린을 모집하고 세포골격 재배열을 조절할 수 있는 접착 접합부에서 동종친화성 및 이종친화성 트랜스 상호작용 모두를 통해 Ca^{2+} 독립적 세포-세포 접착을 매개하는 것으로 생각된다(Rikitake *et al.*, Cell Mol Life Sci (2008); 65(2): 253-63.). 다른 넥틴 패밀리 구성원과 넥틴-4의 서열 동일성은 작고 ECD에서 25%~30% 범위이다(Reymond *et al.*, Biol Chem

(2001); 276(46): 43205-15).

[0011] 넥틴-4의 ECD에 있는 3개의 Ig-유사 하위도메인은 V, C1 및 C2로 지명된다. C1 도메인은 시스-상호작용(동종이량체화)을 담당하는 반면, 대부분의 넥틴 분자의 V 도메인은 트랜스-상호작용 및 세포-세포 접착에 기여한다(Mandai *et al.*, Curr Top Dev Biol (2015);112: 197-231; Takai *et al.*, Nat Rev Mol Cell Biol (2008); 9(8): 603-15.).

[0012] 넥틴-4는 원래 생물정보학에 의해 확인되었고 인간 장기에서 클로닝되었다(Reymond *et al.*, J Biol Chem (2001) 276(46): 43205-15.). 넥틴-4는 요로상피암 표본 풀에서 억제 차감 혼성화를 사용하여 요로상피암에서 현저하게 상향조절되는 것으로 확인되었다. 리보핵산(RNA) 수준 및 면역조직화학(IHC) 모두에서 다수의 종양 표본에서의 발현 특성규명은 또한 유방암, 췌장암, 폐암 및 다른 암에서 고수준의 넥틴-4를 실증했다(Challita-Eid *et al.*, Cancer Res (2016); 76(10): 3003-13.).

[0013] 넥틴-4는 여러 암, 특히 요로상피암, 유방암, 폐암, 췌장암 및 난소암에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. 보다 고수준의 발현은 질환 진행 및/또는 불량한 예후와 관련이 있다(Fabre-Lafay *et al.*, BMC Cancer (2007); 7: 73).

[0014] **PD-1**

[0015] PD-1은 면역 조절과 말초 내약성의 유지에서 중요한 분자로 인식된다. PD-1은 나이브 T, B 및 NKT 세포 상에서 중등도로 발현되고 림프구, 단핵구 및 골수 세포 상에서 T/B 세포 수용체 신호전달에 의해 상향조절된다(Sharpe, Arlene H. *et al.*, The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature Immunology* (2007); 8:239-245).

[0016] PD-1에 대한 두 가지 알려진 리간드인 PD-L1(B7-H1)과 PD-L2(B7-DC)는 다양한 조직에서 발생하는 인간 암에서 발현된다. 예를 들어 난소암, 신장암, 결장직장암, 췌장암, 간암 및 흑색종의 대규모 샘플 세트에서, PD-L1 발현은 후속 치료와 관계없이 불량한 예후 및 감소된 전체 생존 기간과 상관관계가 있는 것으로 나타났다(Dong, Haidong et al., Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. Nat Med. 2002 Aug;8(8):793-800; Yang, Wanhua et al., PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jun; 49(6 (2008): 49: 2518-2525; Ghebeh, Hazem et al., The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. *Neoplasia* (2006) 8: 190-198; Hamanishi, Junzo *et al.*, Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2007): 104: 3360-3365; Thompson, R Houston, and Eugene D Kwon, Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. Clinical genitourin *Cancer* (2006): 5: 206-211; Nomi, Takeo et al., Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research* (2007);13:2151-2157; Ohigashi, Yuichiro et al., Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 and programmed death-1 ligand 2 expression in human esophageal cancer. *Clin. Cancer Research* (2005): 11: 2947-2953; Inman, Brant A et al., PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer* (2007): 109: 1499-1505; Shimauchi, Takatoshi et al., Augmented expression of programmed death-1 in both neoplasmatic and nonneoplastic CD4+ T-cells in adult T-cell Leukemia/Lymphoma. *Int. J. Cancer* (2007): 121:2585-2590; Gao, Qiang et al., Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2009) 15: 971-979; Nakanishi, Juro et al., Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother*. (2007) 56: 1173-1182; Hino et al., Tumor cell expression of programmed cell death-1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* (2010): 00: 1-9). 유사하게, 종양 침윤 림프구 상의 PD-1 발현은 유방암 및 흑색종에서 기능장애가 있는 T 세포를 표시하며(Ghebeh, Hazem et al., Foxp3+ tregs and B7-H1+/PD-1+ T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy. *BMC Cancer*. 2008 Feb 23;8:57; Ahmadzadeh, Mojgan et al., Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired.

Blood (2009) 114: 1537-1544) 신장암에서 불량한 예후와 상관관계가 있는 것으로 확인되었다(Thompson, R Houston et al., PD-1 is expressed by tumor infiltrating cells and is associated with poor outcome for patients with renal carcinoma. *Clinical Cancer Research* (2007) 15: 1757-1761). 따라서, PD-L1 발현 종양 세포가 PD-1 발현 T 세포와 상호작용하여 T 세포 활성화와 면역 감시의 회피를 약화시키고, 이에 의해 종양에 대한 손상된 면역 반응에 기여하는 것으로 제안되었다.

[0017] PD-1과 그 리간드 PD-L1 및 PD-L2 중 하나 또는 둘 모두 간의 상호작용을 억제하는 몇몇 모노클로날 항체가 암 치료에 대해 승인되었다. 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA)은 강력한 인간화 면역글로불린 G4(IgG4) mAb로, 프로그래밍된 세포 사멸 1(PD-1) 수용체에 대한 높은 결합 특이성을 가져서, 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 1(PD-L1) 및 프로그래밍된 세포 사멸 리간드 2(PD-L2)와의 그 상호작용을 억제한다. 전임상 시험관내 데이터에 기반하여, 펨브롤리주맙은 PD-1에 대해 높은 친화도 및 강력한 수용체 차단 활성을 갖는다. Keytruda®(펨브롤리주맙)는 여러 적응증에 걸친 환자의 치료를 적응증으로 하며, 미세위성 불안정성이 높은 또는 미스매치 복구 결핍(MSI-H/dMMR)인 절제 불가능한 또는 전이성 CRC 환자의 1선 치료를 적응증으로 한다. 펨브롤리주맙은 1선 MSI-H/dMMR mCRC에 대한 현재의 표준 케어이다.

[0018] **요로상피암**

[0019] 국제 암 연구 에이전시(IARC)에 따르면 요로상피암은 매년 165,000명 이상의 환자를 사망에 이르게 하며 전세계적으로 9번째로 흔한 암이다. 유럽에서는 매년 대략 151,000건의 새로운 요로상피암 증례가 진단되며, 연간 52,000명이 사망한다. 일본에서는 매년 22,000건 이상의 새로운 증례가 진단되고 연간 7,600명이 사망한다(Cancer Fact Sheets: All cancers excluding Non-Melanoma Skin. International Agency for Research on Cancer 2017. Retrieved from gco.iarc.fr/today/fact-sheets- cancers?cancer=29&type=0&sex=0. 2017년 12월 19일에 액세스함). 미국에서, 미국 국립 암 연구소는 2017년에 79,000건을 초과하는 새로운 요로상피암 증례가 진단되었고 16,800명 초과가 이 질환으로 사망한 것으로 추정하였다(National Cancer Institute 2018).

[0020] 전이성 요로상피암의 5년 사망률은 대략 85%이다(American Cancer Society (ACS) 2016).

[0021] 요로상피암은 가장 흔한 유형의 방광암(증례의 90%)이며 신우(소변이 신장 내부에 모이는 곳), 요관(신장과 방광을 연결하는 관) 및 요도를 감싸는 요로상피 세포에서도 확인될 수 있다.

[0022] 충분한 신장 기능을 갖는 환자에서 전이성 요로상피암에 대한 1선 치료법은 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴(MVAC) 또는 젬시타빈과 시스플라틴과 같은 시스-디아민디클로로백금(II)(시스플라틴) 기반 조합으로 구성되며, 이는 대략 12% 완전 반응(CR)을 포함하여, 최대 55%의 객관적 반응율(ORR)을 실증한다(von der Maase 2000). 초기의 화학적 민감성에도 불구하고 환자는 완치되지 않으며 이러한 요법 후 전이성 요로상피암의 결과는 좋지 않다: 중앙값 진행까지의 시간은 7개월이고 중앙값 전체 생존 기간(OS)은 14개월이다. 장기 생존이 불량하고(대략 15%) 5년 생존율이 7%인 내장 전이 환자에서 예후가 특히 좋지 않다(von der Maase 2005; Bellmunt 2011).

[0023] 요로상피암 환자의 거의 절반이 신장 기능 장애, 불량한 수행 상태 또는 동반이환으로 인해 시스플라틴 함유 화학치료법에 적합하지 않다(Dash *et al.* Cancer (2006);107(3): 506-13). 이러한 환자에서, 표준 1선 치료법은 정의되지 않았지만 현재 옵션은 전형적으로 시스-디아민(사이클로부탄 1,1 디카복실레이토)백금(카보플라틴) 기반 요법 또는 단일 제제 탁산 또는 젬시타빈을 포함한다(Cathomas 2015). 이 설정에서 장기 생존 기간은 훨씬 더 작다(De Santis *et al.* J Clin Oncol (2009); 27(33): 5634-9). 2017년 4월 미국 식품의약품 안전청(FDA)은 항-프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 면역 체크포인트 억제제(CPI) 아테졸리주맙(TECENTRIQ®)을 시스플라틴에 부적격인 국소 진행성 또는 전이성 요로상피 암종(la/mUC) 환자를 위한 1선 치료로 승인했다. 가속 승인은 다양한 표적 발현 수준에 걸쳐 유사한 23%의 객관적 반응율(ORR)로, 치료가 어려운 이 집단에서 활성을 나타내는 긴 반응 지속기간을 나타낸 공개 표지 단일 아암 연구에 기반하였다(Balar 2017). 이들 환자에 대한 중앙값 OS는 15.9개월이었지만, 이는 단일 아암 연구이고 모든 OS 이점은 무작위화된 경험에서 확인되어야 한다(Balar *et al.*, Lancet (2017); 389(10064): 67-76).

[0024] 펨브롤리주맙(Keytruda®)은 2017년 5월 FDA로부터 시스플라틴에 부적격인 la/mUC 환자를 위한 1선 치료로 가속 승인을 받았다. 승인의 근거가 된 연구에서는 ORR이 29%였고 분석 시점에서는 중앙값 반응 지속기간에는 도달하지 못했다(중앙값 추적 시간 7.8개월)(펨브롤리주맙 처방 정보, Merck Sharp and Dohme Corp., 2017). 2018년 5월, FDA는 백금 기반 화학치료법과 비교하여, 펨브롤리주맙 또는 아테졸리주맙을 사용하는 1선 설정에서 치료받은 PD-L1 발현이 낮은 환자의 생존 감소와 관련한 경고를 발표했다. 이후 이 두 CPI에 대한 처방 정보는 백금

함유 화학치료법에 적격인 1선 전이성 요로상피암 환자에서 높은 PD-L1 발현을 요구하도록 개정되었다. 이러한 발전은 PD-L1 발현이 낮은 전이성 요로상피암 환자에 대한 옵션을 추가로 제한하였다.

[0025] 1선 시스플라틴 부적격 환자를 위한 다른 옵션은 전형적으로 카보플라틴 기반 치료법 또는 단일 제제 탁산 또는 젬시타빈을 포함한다(Cathomas *et al.*, Hematol Oncol Clin North Am (2015); 29(2): 329-40.).

[0026] 전이성 질환의 2선 치료에 이용 가능한 옵션은 거의 없다. 유럽 연합에서 소분자 튜불린 억제제인 빈플루닌(Javlor®)은 중등도 활성(전체 반응율 9%), 2개월의 중등도 생존 이점(BSC 단독에 대한 4.6개월 대비 빈플루닌 + 최고 지지 케어(BSC)의 경우 6.9개월, 유해 비 0.88) 및 유리한 안전성 프로파일에 기반하여 2009년에 승인되었다(Bellmunt *et al.* Clin Oncol (2009); 27(27): 4454-61). 2016년 5월 FDA는 미국에서 la/mUC에 대한 백금 제제 후 첫 번째 구제 치료법으로 아테졸리주맙을 가속 승인했으며, 2017년 9월에는 EU 승인이 뒤따랐다. 2017년 2월 니볼루맙(Opdivo®)은 FDA 가속 승인을 받은 2번째 면역치료법이 되었으며 2017년 6월 EU 승인이 뒤따랐다. 2017년 3월과 5월에 FDA는 둘 모두 백금 함유 화학치료법 동안 또는 그 후에 질환이 진행했거나 백금 함유 화학치료법으로의 신보조 또는 보조 치료 후 12개월 이내에 질환이 진행한 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암종을 갖는 환자 치료를 적응증으로 하는 PD-L1 차단 항체인 아벨루맙(Bavencio®) 및 두르발루맙(Imfinzi™) 각각에 대한 가속 승인을 부여했다. 펨브롤리주맙은 2017년 5월 FDA로부터 2선 치료로 정식 승인을 받았다(Keytruda 처방 정보, Merck, 2017년 5월). 이 승인은 탁산 화학치료법 또는 빈플루닌의 경우 7.4개월과 비교하여 10.3개월의 OS를 나타낸 542명 환자에서의 국소 진행성 또는 전이성 백금 후 요로상피암 설정, 3상 연구에서 CPI에 대해 보고된 첫 번째 무작위화 경험에 기반하였다. 또한 ORR은 펨브롤리주맙의 경우 21% 및 화학치료법의 경우 11%였다. 2개의 아암 간의 무진행 생존 기간(PFS)에서 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Bellmunt *et al.*, N Engl J Med (2017);376(11): 1015-26). 동일한 적응증에 대한 EU 승인은 2017년 9월에 부여되었고 일본 승인은 2018년 1월이었다. 다른 프로그래밍된 세포사 단백질 1(PD-1) 및 PD-L1 억제제는 1선 및 2선 치료법으로, 요로상피암에 대한 임상 시험에서 평가되고 있다(Mullane *et al.*, Curr Opin Urol (2016);26(6): 556-63).

[0027] CPI가 전이성 요로상피암 치료에 대한 새로운 접근을 제공하지만 소수의 환자에서 종양 반응이 발생했으며 장기 생존의 개선은 몇 개월에 불과하다. 예를 들어, 2017년 5월 Roche는 2선 아테졸리주맙의 확인 3상 시험이 그 1차 종점 OS를 충족하지 못했다고 발표했다(Roche, 보도 자료 "Roche provides update on phase III study of Tecentriq (아테졸리주맙) in people with previously treated advanced bladder cancer", 2017년 5월 10일). 대부분의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자는 CPI에 반응하지 않으며 반응하는 많은 환자에서 궁극적으로 질환 진행이 발생한다(Rosenberg *et al.*, Lancet (2016); 387(10031): 1909-20). 특히 CPI에 반응하지 않았거나 CPI 치료법 후 질환이 진행한 환자에 대한 새로운 치료가 여전히 필요하다.

[0028] 전이성 요로상피암 환자에 대한 승인된 1선 치료법의 부재 및 2선 화학치료법으로 관찰된 제한된 활성은 이 집단이 상당한 충족되지 않은 의학적 요구를 가지고 있음을 적절하게 실증한다.

[0029] **방광암**

[0030] 미국의 모든 새로운 암 증례 중 방광암은 남성에서 대략 5%(5번째로 가장 흔한 신생물) 및 여성에서 3%(8번째로 가장 흔한 신생물)를 나타낸다. 고령 집단의 증가와 동시에 발생률이 천천히 증가하고 있다. 미국 암 협회(cancer.org)는 남성의 경우 62,100명, 여성의 경우 19,300명을 포함하여 매년 81,400건의 새로운 증례가 존재하는 것으로 추정하며, 이는 모든 암 증례의 4.5%를 차지한다. 미국의 연령-조정 발생률은 남성 및 여성에서 100,000명당 20명이다. 매년 방광암으로 인한 사망자는 약 17,980명(남성 13,050명 및 여성 4,930명)으로 추정되며 이는 암 관련 사망의 3%를 차지한다. 방광암 발생률 및 사망률은 연령이 증가함에 따라 크게 증가하며 집단이 고령화됨에 따라 증가하는 문제가 될 것이다. 세계적으로, 대략 580,000명이 2020년에 방광암으로 진단받을 것이고, 방광암은 세계적으로 대략 210,000건의 사망에 기여할 것이다.

[0031] 대부분의 방광암은 방광에서 재발한다. 방광암은 경요도 방광 절제술(TUR) 및 방광내 화학치료법 또는 면역치료법의 조합으로 관리된다. 방광암의 다병소 및 재발 특성은 TUR의 한계를 지적한다. 대부분의 근육 침습성 암은 TUR만으로는 완치되지 않는다. 근치 낭종절제술 및 요로전환술은 암을 제거하는 가장 효과적인 방법이지만 비뇨기 및 성 기능에 부인할 수 없는 영향을 미친다. 방광암 환자에게 유익한 치료 방식에 대한 상당한 요구가 계속되고 있다.

[0032] 요로상피암 및 방광암에 대한 추가적인 치료 방법에 대한 상당한 요구가 존재한다. 이는 치료 방식으로, 다른 제제와의 조합을 포함하여, 항체 및 항체 약물 접합체의 사용을 포함한다.

발명의 내용

[0033] **3. 요약**

[0034] 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 펨브롤리주맙과 조합으로 사용하여 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자를 치료하는 방법을 포함하는, 인간 대상체에서 다양한 암의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0035] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격이고, 면역 체크포인트 억제제(CPI)(예를 들어, PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 포함하지만 이에 제한되지 않음))로의 이전 치료를 수여받지 않았다.

[0036] 구현예 1. 인간 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게:

[0037] (a) 항 191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 유효량의 항체 약물 접합체(ADC) 및

[0038] (b) 유효량의 항-PD-1 항체;

[0039] 를 투여하는 단계를 포함하고,

[0040] 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12에 결합하고 하나 이상의 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 단위에 접합되고;

[0041] 항-PD-1 항체는 (i) 각각 서열 번호 24, 25 및 26의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (ii) 각각 서열 번호 29, 30 및 31의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고;

[0042] 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고;

[0043] 대상체는 요로상피암 또는 방광암을 갖고;

[0044] 대상체는 면역 체크포인트 억제제(CPI) 치료법을 수여받지 않았고;

[0045] 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격(시스플라틴 부적격)인, 방법.

[0046] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 대상체가 장기 전이를 갖는, 방법.

[0047] 구현예 3. 구현예 1에 있어서, 대상체가 림프절 단독 질환을 갖는, 방법.

[0048] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 질환 기원 부위가 상부관에 있는, 방법.

[0049] 구현예 5. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 질환 기원 부위가 하부관에 있는, 방법.

[0050] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 PD-L1 발현 조합 양성 점수(CPS)가 10 이상인, 방법.

[0051] 구현예 7. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 PD-L1 발현 CPS가 10 미만인, 방법.

[0052] 구현예 8. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 넥틴-4 H-점수가 0 내지 300인, 방법.

[0053] 구현예 9. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 넥틴-4 H-점수가 0 내지 200인, 방법.

[0054] 구현예 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 ECOG 수행 상태 점수가 1 내지 2인, 방법.

[0055] 구현예 11. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애, 및 등급 2 이상의 청력 손실로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 갖는, 방법.

[0056] 구현예 12. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 NYHA 클래스 III 심부전을 갖는, 방법.

[0057] 구현예 13. 구현예 11에 있어서, 대상체가 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고,

[0058] 대상체가 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고; (ii) GFR ≥ 50 mL/분을 갖고; (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는, 방법.

[0059] 구현예 14. 구현예 11에 있어서, 신장 기능 장애가 60 mL/분 미만의 크레아티닌 제거율(CrCl)에 의해 결정되는, 방법.

[0060] 구현예 15. 구현예 11에 있어서, 신장 기능 장애가 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상의 CrCl에 의해 결정되는, 방법.

[0061] 구현예 16. 구현예 11에 있어서, 신장 기능 장애가 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상의 CrCl에 의해 결정되는, 방법.

[0062] 구현예 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 병태를 갖는, 방법:

[0063] (i) 1500개/μL 이상의 절대 호중구 수;

[0064] (ii) 100,000개/μL 이상의 혈소판 수;

[0065] (iii) 9 g/dL 이상의 헤모글로빈;

[0066] (iv) 정상 상한(ULN)의 1.5배 또는 길버트병 환자의 경우 ULN의 3배 이하의 혈청 빌리루빈;

[0067] (v) 30 mL/분 이상의 CrCl, 및

[0068] (vi) ULN의 3배 이하의 알라닌 아미노트랜스퍼라제 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제.

[0069] 구현예 18. 구현예 17에 있어서, 대상체가 구현예 15의 병태 (i) 내지 (vi)을 모두 갖는, 방법.

[0070] 구현예 19. 구현예 14 내지 18 중 어느 하나에 있어서, CrCl이 24시간 소변 수집에 의해 측정되거나 콕크로프트-가울트(Cockcroft-Gault) 기준에 의해 추정되는, 방법.

[0071] 구현예 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 등급 2 이하의 감각 또는 운동 신경병증을 갖는, 방법.

[0072] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 활성 중추 신경계 전이를 갖지 않는, 방법.

[0073] 구현예 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 제어되지 않는 당뇨병을 갖지 않는, 방법.

[0074] 구현예 23. 구현예 22에 있어서, 제어되지 않는 당뇨병이 8% 이상의 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 또는 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상과 함께 7 내지 8%의 HbA1c에 의해 결정되는, 방법.

[0075] 구현예 24. 구현예 23에 있어서, 연관된 당뇨병 증상이 다뇨증, 다갈증, 또는 다뇨증과 다갈증 둘 모두를 포함하거나 이로 구성되는, 방법.

[0076] 구현예 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 갖는, 방법.

[0077] 구현예 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 갖는, 방법.

[0078] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하거나,

[0079] 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하는, 방법.

[0080] 구현예 28. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 9의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3; 서열 번호 12의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함하거나,

[0081] 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 16의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 17의

아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3; 서열 번호 19의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함하는, 방법.

[0082] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

[0083] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체가 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

[0084] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항원 결합 단편이 Fab, F(ab')2, Fv 또는 scFv인, 방법.

[0085] 구현예 32. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체가 완전 인간 항체인, 방법.

[0086] 구현예 33. 구현예 1 내지 30 및 32 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체가 IgG1이고 경쇄가 카파 경쇄인, 방법.

[0087] 구현예 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 재조합적으로 생성되는, 방법.

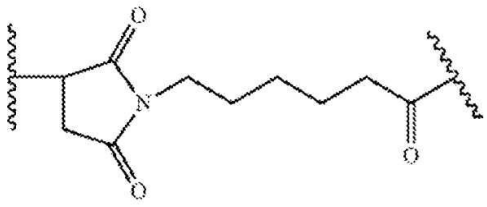
[0088] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편이 링커를 통해 MMAE의 각 단위에 접합되는, 방법.

[0089] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 링커가 효소-절단 가능 링커이고, 링커가 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하는, 방법.

[0090] 구현예 37. 구현예 35 또는 36에 있어서, 링커가 -Aa-Ww-Yy-의 화학식을 갖고; -A-는 스트레처 단위이고, a는 0 또는 1이고; -W-는 아미노산 단위이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이고; -Y-는 스페이서 단위이고, y는 0, 1 또는 2인, 방법.

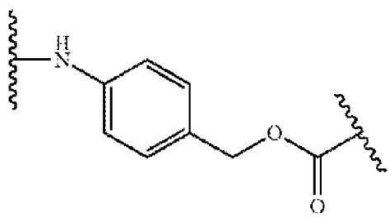
[0091] 구현예 38. 구현예 37에 있어서, 스트레처 단위가 아래 화학식 1의 구조를 갖고; 아미노산 단위가 발린-시트룰린이고; 스페이서 단위가 아래 화학식 2의 구조를 포함하는 PAB 기인, 방법:

[0092] [화학식 1]



[0093]

[0094] [화학식 2]



[0095]

[0096] 구현예 39. 구현예 37 또는 38에 있어서, 스트레처 단위가 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고; 스페이서 단위가 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결되는, 방법.

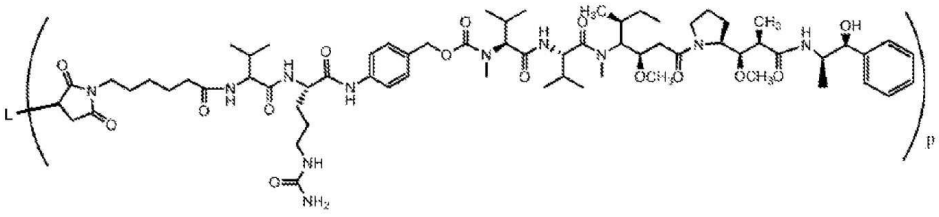
[0097] 구현예 40. 구현예 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0098] 구현예 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0099] 구현예 42. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0100] 구현예 43. 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, ADC가 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0101] 구현예 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, ADC가 하기 구조를 갖는, 방법:

[0102] 

[0103] 식 중, L-은 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10임.

[0104] 구현예 45. 구현예 44에 있어서, p가 2 내지 8인, 방법.

[0105] 구현예 46. 구현예 44 또는 45에 있어서, p가 3 내지 5인, 방법.

[0106] 구현예 47. 구현예 44 내지 46 중 어느 하나에 있어서, p가 3 내지 4인, 방법.

[0107] 구현예 48. 구현예 44 내지 47 중 어느 하나에 있어서, p가 약 4인, 방법.

[0108] 구현예 49. 구현예 44 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 유효량의 항체 약물 접합체의 평균 p 값이 약 3.8인, 방법.

[0109] 구현예 50. 구현예 1 내지 49 중 어느 하나에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0110] 구현예 51. 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.75 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.25 mg/kg, 또는 약 2.5 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0111] 구현예 52. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0112] 구현예 53. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, ADC가 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0113] 구현예 54. 구현예 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, ADC가 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0114] 구현예 55. 구현예 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 2일까지 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0115] 구현예 56. 구현예 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0116] 구현예 57. 구현예 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 2일까지 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

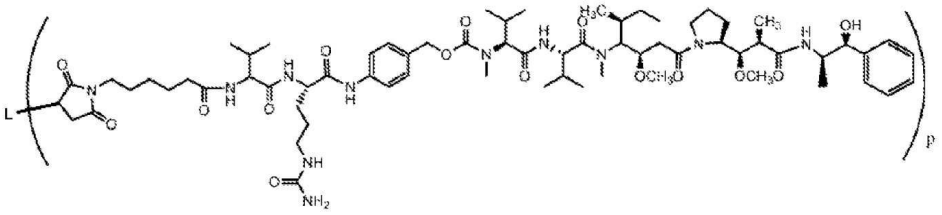
[0117] 구현예 58. 구현예 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, ADC가 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0118] 구현예 59. 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, ADC가 L-히스티딘, 폴리소르베이트-20(TWEEN-20) 및 트레할로스 탈수화물을 포함하는 약학 조성물 중 제형화되는, 방법.

[0119] 구현예 60. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, ADC가 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물, 및 하이드로클로라이드를 포함하는 약학 조성물 중 제형화되고, 약학 조성물의 pH가 25℃에서 약 6.0인, 방법.

[0120] 구현예 61. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, ADC가 약 9 mM 히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물을 포함하는 약학 조성물 중 제형화되고, 약학 조성물의 pH가 25℃에서 약 6.0인, 방법.

[0121] 구현예 62. 구현예 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, ADC가 하기 구조를 갖고:

[0122] 

[0123] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고 p는 약 3 내지 약 4이고, 항-191P4D12 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0124] 구현예 63. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 100 mg 내지 약 400 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0125] 구현예 64. 구현예 1 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 약 200 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0126] 구현예 65. 구현예 62에 있어서,

[0127] (a) 항-PD-1 항체가 약 200 mg의 용량으로 대상체에 투여되며;

[0128] (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체가 42일마다 약 400 mg의 용량으로 대상체에 투여되는, 방법.

[0129] 구현예 66. 구현예 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 21일 치료 주기의 제1일에 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0130] 구현예 67. 구현예 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 각 21일 치료 주기의 제1일에 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0131] 구현예 68. 구현예 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 21일 치료 주기의 제1일에 약 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0132] 구현예 69. 구현예 1 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 항-PD-1 항체가 각 21일 치료 주기의 제1일에 약 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 대상체에 투여되는, 방법.

[0133] 구현예 70. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 완전 반응을 갖는, 방법.

[0134] 구현예 71. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 부분 반응을 갖는, 방법.

[0135] 구현예 72. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 완전 반응 또는 부분 반응을 갖는, 방법.

[0136] 구현예 73. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 안정한 질환을 갖는, 방법.

[0137] 구현예 74. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

[0138] 구현예 75. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

[0139] 구현예 76. 1 내지 69 구현예 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 24개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

[0140] 구현예 77. 1 내지 69 구현예 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 반응 지속기간을 갖는, 방법.

[0141] 구현예 78. 1 내지 69 구현예 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 무진행 생존기간을 갖는, 방법.

[0142] 구현예 79. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 무진행 생존기간을 갖는, 방법.

[0143] 구현예 80. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 무진행 생존기간을 갖는, 방법.

[0144] 구현예 81. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 20개월의 무진행 생존기간을 갖는, 방법.

[0145] 구현예 82. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 29개월의 무진행 생존기간을 갖는, 방법.

[0146] 구현예 83. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 22개월의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

[0147] 구현예 84. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

[0148] 구현예 85. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 적어도 또는 약 30개월의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

[0149] 구현예 86. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 19 내지 25개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

[0150] 구현예 87. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치료 후 28 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는, 방법.

[0151] 구현예 88. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 10%인, 방법.

[0152] 구현예 89. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 54%인, 방법.

[0153] 구현예 90. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율이 적어도 또는 약 65%인, 방법.

[0154] 구현예 91. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율이 53% 내지 75% 범위인, 방법.

[0155] 구현예 92. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 갖는 대상체의 백분율이 적어도 또는 약 22%인, 방법.

[0156] 구현예 93. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간이 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

[0157] 구현예 94. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간이 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

[0158] 구현예 95. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간이 적어도 또는 약 24개월인, 방법.

[0159] 구현예 96. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간이 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

[0160] 구현예 97. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

[0161] 구현예 98. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

[0162] 구현예 99. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 20개월인, 방법.

[0163] 구현예 100. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간이 적어도 또는 약 29개월인, 방법.

[0164] 구현예 101. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 22개월인, 방법.

[0165] 구현예 102. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

[0166] 구현예 103. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 전체 생존 기간이 적어도 또는 약 30개월인, 방법.

[0167] 구현예 104. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간이 19 내지 25개월 범위인, 방법.

[0168] 구현예 105. 구현예 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 대상체 집단이 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간이 30 내지 32개월 범위인, 방법.

[0169] 구현예 106. 구현예 1 내지 70 및 72 중 어느 하나에 있어서, 완전 반응율이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10%인, 방법.

[0170] 구현예 107. 구현예 1 내지 69, 71 및 72 중 어느 하나에 있어서, 부분 반응율이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 54%인, 방법.

[0171] 구현예 108. 구현예 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응율이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 65%인, 방법.

[0172] 구현예 109. 구현예 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응율이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 53% 내지 75%인, 방법.

[0173] 구현예 110. 구현예 1 내지 69 및 73 중 어느 하나에 있어서, 안정한 질환율이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22%인, 방법.

[0174] 구현예 111. 구현예 1 내지 69 및 74 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 반응 지속기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

[0175] 구현예 112. 구현예 1 내지 69 및 74 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 반응 지속기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

[0176] 구현예 113. 구현예 1 내지 69 및 74 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 반응 지속기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 24개월인, 방법.

[0177] 구현예 114. 구현예 1 내지 69 및 74 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 반응 지속기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

[0178] 구현예 115. 구현예 1 내지 69 및 78 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월인, 방법.

[0179] 구현예 116. 구현예 1 내지 69 및 78 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월인, 방법.

[0180] 구현예 117. 구현예 1 내지 69 및 78 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20개월인, 방법.

[0181] 구현예 118. 구현예 1 내지 69 및 78 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 무진행 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 29개월인, 방법.

[0182] 구현예 119. 구현예 1 내지 69 및 83 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22개월인, 방법.

[0183] 구현예 120. 구현예 1 내지 69 및 83 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월인, 방법.

[0184] 구현예 121. 구현예 1 내지 69 및 83 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 중앙값 전체 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30개월인, 방법.

[0185] 구현예 122. 구현예 1 내지 69, 79 및 80 중 어느 하나에 있어서, 전체 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 19 내지 25개월인, 방법.

[0186] 구현예 123. 구현예 1 내지 69, 79 및 80 중 어느 하나에 있어서, 전체 생존 기간이 방법에 의해 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 32개월인, 방법.

도면의 간단한 설명

[0187] **4. 도면의 간단한 설명**

도 1a~1e는 넥틴-4 단백질의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(**도 1a**), Ha22-2(2.4)6.1의 중쇄(**도 1b**) 및 경쇄(**도 1c**)의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열, 및 Ha22-2(2.4)6.1의 중쇄(**도 1d**) 및 경쇄(**도 1e**)의 아미노산 서열을 도시한다.

도 2는 섹션 6.1에 기재된 임상 연구의 전체 연구 설계를 도시한다.

도 3은 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(1a/mUC) 환자에서 1선 치료로 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 1b/2상 연구인, 임상 연구의 연구 단계를 도시한다.

도 4는 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 유럽 연구 및 치료 기구(EORTC) 핵심 삶의 질(QLQ-C-30) 평가(EORTC-QLQ-C-30, 현재 버전, 버전 3)를 도시한다.

도 5는 섹션 6.1에 기재된 EuroQol-5 차원(EQ-5D-5L)을 도시한다.

도 6은 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 임상 연구에서 개별 환자에 대한 종양 감소(즉, 종양 크기(기준선으로부터의 변화%))를 도시한다.

도 7은 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 경시적(개월) 표적 병변 직경 합계의 기준선으로부터의 변화%를 도시한다.

도 8은 섹션 6.1에 기재된 임상 연구에서 엔포르투맙 베도틴과 펨브롤리주맙의 조합이 투여된 환자(즉, EV+pembro 아암)의 ORR 하위군 분석을 도시한다.

도 9는 섹션 6.1에 기재된 임상 연구에서 엔포르투맙 베도틴 단일치료법이 투여된 환자(즉, EV 단일 아암)의 ORR 하위군 분석을 도시한다.

도 10은 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 기준선에서의 넥틴-4 발현의 H-점수 및 최고 반응을 도시한다.

도 11은 섹션 6.1에 기재된 바와 같이, 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 기준선에서의 넥틴-4 발현의 H-점수 및 최고 전체 반응을 도시한다.

도 12는 섹션 6.1에 기재된 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 반응 지속기간(DOR)을 도시한다.

도 13은 섹션 6.1에 기재된 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 무진행 생존 기간을 도시한다.

도 14는 섹션 6.1에 기재된 임상 연구에서의 전체 생존 기간을 도시한다.

도 15는 섹션 6.2에 기재된 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 반응 지속기간(DOR)을 도시한다.

도 16은 섹션 6.2에 기재된 임상 연구에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따른 무진행 생존 기간을 도시한다.

도 17은 섹션 6.2에 기재된 임상 연구에서 전체 생존 기간을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0188] **5. 상세한 내용**

[0189] 본 개시를 더 설명하기에 앞서, 본 개시는 본원에 제시된 특정 구현예에 제한되지 않으며, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하기 위한 것이고 제한하도록 의도되지 않음이 또한 이해되어야 한다.

[0190] **5.1 정의**

[0191] 본원에 기재되거나 참조된 기술 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고/되거나 예를 들어 문헌(Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); 및 Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010))에 기재된 널리 이용되는 방법론과 같이, 당업자에 의한 통상적인 방법론을 사용하여 일반적으로 사용되는 것들을 포함한다.

[0192] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 발명의 설명에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석하기 위해 용어에 대한 하기 설명이 적용될 것이며 적절할 때마다 단수형으로 사용된 용어는 복수형도 포함할 것이고 그 반대도 마찬가지이다. 제시된 용어에 대한 임의의 설명이 본원에 참조로 포함된 문서와 충돌하는 경우 아래 제시된 용어에 대한 설명이 우선한다.

[0193] 용어 "항체", "면역글로불린" 또는 "Ig"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 가장 넓은 의미로 사용되고 구체적으로 예를 들어 아래에 기재된 바와 같이, 모노클로날 항체(효능제, 길항제, 중화 항체, 전장 또는 온전한 모노클로날 항체 포함), 폴리에피토프 또는 단일에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 폴리클로날 또는 1가 항체, 다가 항체, 적어도 2개의 온전한 항체, 단일 사슬 항체 및 단편으로부터 형성된, 다중특이성 항체(예를 들어, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이중특이성 항체)를 포함한다. 항체는 인간, 인간화, 키메라 및/또는 친화성 성숙뿐만 아니라 다른 종, 예를 들어 마우스 및 토끼 등으로부터의 항체일 수 있다. 용어 "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있고 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬 쌍으로 이루어지며, 각 쌍은 하나의 중쇄(약 50~70 kDa) 및 하나의 경쇄(약 25 kDa)를 가지고, 각 사슬의 각 아미노 말단 부분은 약 100 내지 약 130개 이상 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 각 사슬의 각 카복시 말단 부분은 불변 영역을 포함하는, 폴리펩티드 면역글로불린 클래스 내의 B 세포의 폴리펩티드 생성물을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 문헌(Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2d ed. 1995); 및 Kuby, Immunology (3d ed. 1997))을 참고한다. 특정 구현예에서, 특정 분자 항원은 폴리펩티드 또는 에피토프를 포함하는 본원에 제공된 항체에 의해 결합될 수 있다. 항체는 또한 합성 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 카멜화 항체, 인트라바디, 항-개별특이형(항-Id) 항체, 및 단편이 유래된 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 보유하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 일부를 지칭하는, 임의의 상기의 기능적 단편(예를 들어, 항원-결합 단편)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 기능적 단편(예를 들어, 항원-결합 단편)의 비제한적 예는 단일 사슬 Fv(scFv)(예를 들어, 단일특이적, 이중특이적 등 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, $F(ab)_2$ 단편, $F(ab')_2$ 단편, 디설피드-연결 Fv(dsFv), Fd 단편, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 미니바디를 포함한다. 특히, 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 예를 들어 항원에 결합하는 항원 결합 부위(예를 들어, 항체의 하나 이상의 CDR)를 함유하는 항원 결합 도메인 또는 분자를 포함한다. 이러한 항체 단편은 예를 들어 문헌(Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 및 Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990))에서 찾을 수 있다. 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 클래스(예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 임의의 하위클래스(예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)일 수 있다. 항체는 효능 항체 또는 길항 항체일 수 있다.

[0194] 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단으로부터 얻은 항체를 지칭하며, 즉 집단을 이루는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 매우

특이적이며 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체를 포함할 수 있는 폴리클로날 항체 조제물과 달리, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 유도된다.

[0195] "항원"은 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 구조이다. 표적 항원은 폴리펩티드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐 또는 다른 자연 발생 또는 합성 화합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 폴리펩티드이다. 특정 구현예에서, 항원은 세포와 회합되며, 예를 들어 세포, 예를 들어 암 세포 상에 또는 내에 존재한다.

[0196] "온전한" 항체는 항원-결합 부위뿐만 아니라 CL 및 적어도 중쇄 불변 영역, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 항체이다. 불변 영역은 인간 불변 영역 또는 이의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 온전한 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 갖는다.

[0197] 용어 "항원 결합 단편", "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 및 유사한 용어는 항원과 상호작용하고 결합제에 그 특이성 및 항원에 대한 친화도를 부여하는 아미노산 잔기(예를 들어, CDR)를 포함하는 항체의 부분을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "항원 결합 단편"은 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역과 같은 온전한 항체의 일부를 포함하는 "항체 단편"을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디 및 디-디아바디(예를 들어, Holliger *et al.*, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et al.*, 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *et al.*, 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; 및 U.S. 특허 번호 5,837,242 및 6,492,123 참고); 단일 사슬 항체 분자(예를 들어, U.S. 특허 번호 4,946,778; 5,260,203; 5,482,858; 및 5,476,786 참고); 이중 가변 도메인 항체(예를 들어, U.S. 특허 번호 7,612,181 참고); 단일 가변 도메인 항체(sdAb)(예를 들어, Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 및 Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49 참고); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0198] 용어 "결합하다" 또는 "결합하는"은 예를 들어 복합체를 형성하는 것을 포함하는 분자 간의 상호작용을 지칭한다. 상호작용은 예를 들어 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용 및/또는 반 데르 발스 상호작용을 포함하는 비공유 상호작용일 수 있다. 복합체는 또한 공유 또는 비공유 결합, 상호작용 또는 힘에 의해 함께 유지되는 2개 이상 분자의 결합을 포함할 수 있다. 항체 상의 단일 항원 결합 부위와 항원과 같은 표적 분자의 단일 에피토프 간의 전체 비공유 상호작용의 강도가 해당 에피토프에 대한 항체 또는 기능적 단편의 친화도이다. 1가 항원에 대한 결합 분자(예를 들어, 항체)의 결합 속도(k_{on})에 대한 해리 속도(k_{off})의 비(k_{off}/k_{on})가 해리 상수 K_D이며, 이는 친화도와 반비례 관계가 있다. K_D 값이 작을수록 항체의 친화도가 크다. K_D 값은 항체와 항원의 상이한 복합체에 따라 다르며 k_{on} 및 k_{off} 모두에 의존한다. 본원에 제공된 항체에 대한 해리 상수 K_D는 본원에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 널리 알려진 임의의 다른 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 하나의 결합 부위에서의 친화도가 항상 항체와 항원 간의 실제 상호작용 강도를 반영하는 것은 아니다. 다가 항원과 같이 여러 반복 항원 결정인자를 포함하는 복합 항원이 여러 결합 부위를 포함하는 항체와 접촉할 때, 한 부위에서 항체와 항원의 상호작용은 두 번째 부위에서의 반응 확률을 증가시킬 것이다. 다가 항체와 항원 간의 이러한 다중 상호작용 강도를 결합력(avidity)이라고 한다.

[0199] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련하여 "에 결합하는", "에 특이적으로 결합하는"과 같은 용어 및 유사한 용어가 또한 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 폴리펩티드와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 결합 분자를 지칭한다. 항원에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 관련 항원과 교차 반응할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 항원과 교차 반응하지 않는다. 항원에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 예를 들어 면역검정, Octet®, Biacore® 또는 당업자에게 알려진 다른 기술에 의해 확인될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 방사선면역검정(RIA) 및 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA)과 같은 실험 기술을 사용하여 결정된 바와 같이 임의의 교차-반응성 항원보다 더 큰 친화도로 항원에 결합할 때 항원에 결합하거나 특이적으로 결합한다. 전형적으로 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 노이즈의 적어도 2배일 것이며 배경의 10배 초과일 수 있다. 예를 들어, 결합 특이성과 관련한 논의에 대해서는 문헌(Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989))을 참고한다. 특정 구현예에서, "비-표적" 단백질에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합 정도는 예를 들어 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 또는 RIA에 의해 결정된 바와 같이, 그 특정 표적 항원에 대한 결합 분자 또는 항원 결합 도메인의 결합의 약 10% 미만이다. "특이적 결합", "~에 특이적으로 결합한다" 또는 "~에 특이적인"과 같은 용어와 관련하여 비특이적 상호작용과 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인

대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 특이적 결합을 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적과 유사한 대조군 분자, 예를 들어 과량의 비-표지 표적과의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우 탐침에 대한 표지된 표적의 결합이 과량의 표지되지 않은 표적에 의해 경쟁적으로 억제되는 경우 특이적 결합이 시사된다. 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 결합 분자가 예를 들어 항원을 표적화하는 데 있어서 진단제로서 유용하도록 하기 충분한 친화도로 항원에 결합할 수 있는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 1000 nM, 800 nM, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 이하의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 상이한 종으로부터의 항원 간에서(예를 들어, 인간 및 게잡이원숭이 종 간에서) 보존되는 항원의 에피토프에 결합한다.

[0200] "결합 친화도"는 일반적으로 분자(예를 들어, 항체와 같은 결합 단백질)의 단일 결합 부위와 그 결합 파트너(예를 들어, 항원) 간 비공유 상호작용의 총합의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 간의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 그 결합 파트너 Y에 대한 결합 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 포함하여 당분야에 알려진 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저친화도 항체는 일반적으로 항원에 천천히 결합하고 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 고친화도 항체는 일반적으로 항원에 더 빨리 결합하고 더 오래 결합된 채 유지되는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당분야에 알려져 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 개시의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정한 예시적인 구현예는 하기를 포함한다. 한 구현예에서, "K_D" 또는 "K_D 값"은 당분야에 알려진 검정, 예를 들어 결합 검정에 의해 측정될 수 있다. K_D는 예를 들어 관심 항체의 Fab 버전 및 그 항원으로 수행되는, RIA에서 측정될 수 있다(Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865-81). K_D 또는 K_D 값은 또한 예를 들어 Octet® QK384 시스템을 사용하는 Octet®에 의한 생물층 간섭측정(BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 검정을 사용하거나, 예를 들어 Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000을 사용하는 Biacore®에 의해 측정될 수 있다. "온-율(on-rate)" 또는 "회합 비율" 또는 "회합율" 또는 "kon"은 또한 예를 들어 Octet®QK384, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000 시스템을 사용하여 상기 기재된 동일한 생물층 간섭측정(BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술로 결정될 수 있다.

[0201] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면 나머지 사슬(들)은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 서열뿐만 아니라 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 포함할 수 있다(U.S. 특허 번호 4,816,567; 및 Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55 참고).

[0202] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 천연 CDR 잔기가 원하는 특이성, 친화도 및 능력을 포함하는 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류와 같은 비인간 종(예를 들어, 공여자 항체)의 상응하는 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(예를 들어, 수신자 항체)을 포함하는 키메라 항체인 비인간(예를 들어, 쥣과) 항체의 "인간화" 형태의 부분을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 하나 이상의 FR 영역 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 또한, 인간화 항체는 수신자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 추가 정련하기 위해 이루어진다. 인간화 항체 중쇄 또는 경쇄는 적어도 하나 이상의 가변 영역을 실질적으로 모두 포함할 수 있으며, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR은 비인간 면역글로불린의 CDR에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 FR이다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는 면역글로불린 불변 영역(Fc)의, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 포함할 것이다. 추가 상세사항에 대해서는 문헌(Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; U.S. 특허 번호 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213; 및 6,054,297)을 참고한다.

[0203] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "완전 인간 항체" 또는 "인간 항체"의 일부를 포함할 수 있으며, 이 용어는 본원에서 상호 교환적으로 사용되고 인간 가변 영역 및 예를 들어 인간 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, 이 용어는 인간 기원의 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. "완전 인간" 항체는 특정 구현예에서 폴리펩티드에 결합하고 인간 생식계열 면역글로불린 핵산 서열의 자연 발생

체세포 변이체인 핵산 서열에 의해 암호화되는 항체를 또한 포괄할 수 있다. 용어 "완전 인간 항체"는 Kabat 등에 의해 기재된 바와 같이 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 상응하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다(Kabat *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 참고). "인간 항체"는 인간에 의해 생성되고/되거나 인간 항체를 만드는 임의의 기술을 사용하여 만들어진 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이러한 정의는 특히 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 제외한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리(Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) 및 효모 디스플레이 라이브러리(Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68)를 포함하는, 당분야에 알려진 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 문헌(Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 및 van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74)에 기재된 방법이 또한 인간 모노클로날 항체의 제조를 위해 이용 가능하다. 인간 항체는 항원 유발접종에 반응하여 이러한 항체를 생성하도록 변형되었지만 이의 내인성 유전자위는 불능화된 트랜스제닉 동물, 예를 들어 마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다(XENOMOUSE™ 기술과 관련하여 Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; 및 U.S. 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584 참고). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체와 관련하여, 예를 들어 문헌(Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62)을 참고한다.

[0204] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "재조합 인간 항체"의 일부를 포함할 수 있으며, 이 어구는 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉 및/또는 트랜스염색체인 동물(예를 들어 마우스 또는 소)로부터 단리된 항체(예를 들어 Taylor, L. D. *et al.* (1992) *Nucl. Acids Res.* 20:6287-6295 참고)와 같은 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 인간 항체 또는 인간 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱이 관여된 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다(Kabat, E. A. *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 참고). 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대해 트랜스제닉인 동물이 사용될 때, 생체내 체세포 돌연변이유발)되어 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0205] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "모노클로날 항체"의 일부를 포함할 수 있으며, 본원에 사용된 용어는 실질적으로 동종의 항체 집단으로부터 얻은 항체를 지칭하며, 예를 들어 집단을 이루는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하고, 각 모노클로날 항체는 전형적으로 항원 상의 단일 에피토프를 인식한다. 특정 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같이 "모노클로날 항체"는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에 의해 생성된 항체이다. 용어 "모노클로날"은 항체를 만드는 임의의 특정 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시에서 유용한 모노클로날 항체는 문헌(Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495)에서 최초로 기재된 하이브리도마 방법론에 의해 제조될 수 있거나, 박테리아 또는 진핵 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 사용하여 만들 수 있다(예를 들어, U.S. 특허 번호 4,816,567 참고). "모노클로날 항체"는 또한 예를 들어 문헌(Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28 및 Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97)에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 모노클로날 항체의 제조를 위한 다른 방법은 당분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌(Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002))을 참고한다.

[0206] 전형적인 4-사슬 항체 단위는 2개의 동일한 경(L)쇄 및 2개의 동일한 중(H)쇄로 이루어진 이종사량체 당단백질이다. IgG의 경우 4-사슬 단위는 일반적으로 약 150,000달톤이다. 각각의 L 사슬은 하나의 공유 디설피드 결합에 의해 H 사슬에 연결되는 반면, 2개의 H 사슬은 H 사슬 이소형에 따라 하나 이상의 디설피드 결합에 의해 서로 연결된다. 각 H 및 L 사슬은 규칙적으로 간격을 둔 사슬내 디설피드 가교를 갖는다. 각 H 사슬은 N-말단에 α 및 γ 사슬 각각에 대한 3개의 불변 도메인(CH) 및 μ 및 ε 이소형에 대한 4개의 CH 도메인이 뒤따르는 가변 도메인(VH)을 갖는다. 각 L 사슬은 N-말단에 가변 도메인(VL)에 이어 그 다른 단부에 불변 도메인(CL)을 갖는다. VL은 VH와 정렬되고 CL은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인(CH1)과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기가 경쇄와 중

쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다. VH와 VL의 쌍 형성은 함께 단일 항원 결합 부위를 형성한다. 상이한 클래스의 항체 구조 및 특성에 대해서는 예를 들어 문헌(Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et al.* eds., 8th ed. 1994); 및 Immunobiology (Janeway *et al.* eds., 5th ed. 2001))을 참고한다.

[0207] 용어 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 통상적인 IgG는 일반적으로 Y자형 IgG 구조의 2개의 아암 중 하나에 있는 2개의 Fab 영역을 포함한다. 각 Fab 영역은 전형적으로 각각의 중쇄 및 경쇄의 하나의 가변 영역 및 하나의 불변 영역으로 이루어진다. 보다 구체적으로, Fab 영역에서 중쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VH 및 CH1 영역이고, Fab 영역에서 경쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VL 및 CL 영역이다. Fab 영역의 VH, CH1, VL 및 CL은 본 개시에 따라 항원 결합 능력을 부여하기 위해 다양한 방식으로 배열될 수 있다. 예를 들어, 통상적인 IgG의 Fab 영역과 유사하게 VH 및 CH1 영역은 하나의 폴리펩티드 상에 있을 수 있고 VL 및 CL 영역은 별도의 폴리펩티드 상에 있을 수 있다. 대안적으로, VH, CH1, VL 및 CL 영역은 모두 동일한 폴리펩티드 상에 있을 수 있고 아래 섹션에서 더 상세히 기재된 바와 같이 상이한 순서로 배향될 수 있다.

[0208] 용어 "가변 영역", "가변 도메인", "V 영역" 또는 "V 도메인"은 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 아미노-말단에 위치하는 항체의 경쇄 또는 중쇄의 일부를 지칭하며 중쇄에 약 120 내지 130개 아미노산 및 경쇄에 약 100 내지 110개 아미노산의 길이를 가지며, 그 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에서 사용된다. 중쇄의 가변 영역은 "VH"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "VL"로 지칭될 수 있다. 용어 "가변"은 가변 영역의 특정 절편이 항체 간에 서열이 광범위하게 상이하다는 사실을 지칭한다. V 영역은 항원 결합을 매개하고 그 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 영역의 110개 아미노산 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신에, V 영역은 각각 약 9~12개 아미노산 길이인 "초가변 영역"으로 불리는 더 큰 가변성(예를 들어, 극도의 가변성)을 갖는 더 짧은 영역에 의해 분리되는 약 15~30개 아미노산의 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 덜 가변적인(예를 들어, 상대적으로 비가변적인) 스트레치로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 주로 β 시트 구성을 채택하는 4개의 FR을 포함하며, 루프 연결을 형성하고, 일부 경우 β 시트 구조의 일부를 형성하는 3개의 초가변 영역에 의해 연결된다. 각 사슬의 초가변 영역은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고 다른 사슬의 초가변 영역과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(예를 들어, Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991) 참고). 불변 영역은 항체가 항원에 결합하는 데 직접 관여되지 않지만 항체 의존성 세포성 세포독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포독성(CDC)에서 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체 간에 서열이 광범위하게 상이하다. 특정 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0209] 용어 "Kabat에 따른 가변 영역 잔기 번호 지정" 또는 "Kabat에서와 같은 아미노산 위치 번호 지정" 및 이의 변형은 Kabat 등의 상기 문헌에서 항체 집합의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역에 대해 사용된 번호 지정 시스템을 지칭한다. 이 번호 지정 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 FR 또는 CDR 내로의 삽입에 상응하는 더 적거나 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물(Kabat에 따른 잔기 52a) 및 잔기 82 뒤에 3개의 삽입된 잔기(예를 들어, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 번호 지정은 "표준" Kabat 번호 지정 서열과 항체 서열의 상동성 영역에서의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Kabat 번호 지정 시스템은 일반적으로 가변 도메인 내의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1~107 및 중쇄의 잔기 1~113)를 언급할 때 사용된다(예를 들어, Kabat *et al.*, 상기 문헌 참고). "EU 번호 지정 시스템" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역 내의 잔기를 언급할 때 사용된다(예를 들어, Kabat 등의 상기 문헌에서 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 번호 지정을 지칭한다. 예를 들어 AbM, Chothia, Contact, IMGT 및 AHon에 의해 다른 번호 지정 시스템이 기재되었다.

[0210] 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "중쇄"는 약 50~70 kDa의 폴리펩티드 사슬을 지칭하며, 아미노-말단 부분은 약 120~130개 이상 아미노산의 가변 영역을 포함하고 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 기반하여 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)로 지칭되는 5개의 별개의 유형(예를 들어, 이소형) 중 하나일 수 있다. 별개의 중쇄는 크기가 상이하다: α, δ 및 γ는 대략 450개 아미노산을 함유하는 반면, μ 및 ε은 대략 550개 아미노산을 함유한다. 경쇄와 조합될 때, 이러한 별개의 유형의 중쇄는 IgG의 4개 하위클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4을 포함하는, 각각 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5개의 잘 알려진 항체 클래스(예를 들어 이소형)를 생성한다.

[0211] 항체와 관련하여 사용될 때 용어 "경쇄"는 약 25 kDa의 폴리펩티드 사슬을 지칭하며, 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 110개 이상 아미노산의 가변 영역을 포함하고 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 경쇄의

근사 길이는 211~217개 아미노산이다. 불변 도메인의 아미노산 서열에 기반하여 카파(κ) 또는 람다(λ)로 지칭되는 2개의 별개의 유형이 존재한다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "초가변 영역", "HVR", "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 상호 교환적으로 사용된다. "CDR"은 면역글로불린(Ig 또는 항체) VH β-시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역(H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 VL β-시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 3개의 초가변 영역(L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다.

[0213] CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있고 잘 알려진 번호 지정 시스템에 의해 정의되었다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기반하며 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, Kabat *et al.*, 상기 문헌 참고). 대신에 Chothia는 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17 참고). Kabat 번호 지정 규칙을 사용하여 번호를 명명할 때 Chothia CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 간에서 변한다(이는 Kabat 번호 지정 체계가 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문이다; 35A도 35B도 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재하는 경우, 루프는 34에서 끝남). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 간의 타협을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다(예를 들어, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010) 참고). "Contact" 초가변 영역은 이용 가능한 복합 결정 구조의 분석에 기반한다. 개발되어 널리 채택되고 있는 또 다른 범용 번호 지정 시스템은 ImMunoGeneTics(IMGT) Information System®(Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)이다. IMGT는 인간 및 다른 척추동물의 면역글로불린(IG), T-세포 수용체(TCR) 및 주조직 적합성 복합체(MHC)에 특화된 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 모두의 관점에서 언급된다. 면역글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 "위치"는 종 간에 보존되고 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 번호 지정 시스템을 사용하여 루프라고 하는 구조에 존재하므로, CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 확인된다. 이 정보는 한 종의 면역글로불린의 CDR 잔기를 전형적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 그래프팅 및 대체하는 데 사용될 수 있다. 추가 번호 지정 시스템(AHon)은 Honegger 및 Plückthun에 의해 개발되었다(2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70). 예를 들어, Kabat 번호 지정 및 IMGT 고유 번호 지정 시스템을 포함하는 번호 지정 시스템 간 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, Kabat, 상기 문헌; Chothia and Lesk, 상기 문헌; Martin, 상기 문헌; Lefranc *et al.*, 상기 문헌). 이들 초가변 영역 또는 CDR 각각으로부터의 잔기를 아래 표 1에 표시한다.

표 1

[0214]

	Kabat	AbM	Chothia	Contact	IMGT
CDR-L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36	L27--L38
CDR-L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55	L56--L65
CDR-L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96	L105-L117
CDR-H1	H31--H35B (Kabat 번호 지정)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR-H1	H31--H35 (Chothia 번호 지정)	H26--H35	H26--H32	H30--H35	
CDR-H2	H50--H65	H50--H58	H52--H56	H47--H58	H56--H65
CDR-H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101	H105-H117

[0215] 주어진 CDR의 경계는 확인에 사용되는 체계에 따라 다를 수 있다. 따라서, 달리 지정되지 않는 한, 주어진 항체 또는 가변 영역과 같은 이의 영역의 용어 "CDR" 및 "상보적 결정 영역"뿐만 아니라 항체 또는 이의 영역의 개별

CDR(예를 들어, "CDR-H1, CDR-H2)은 상기 본원에 기재된 임의의 알려진 체계에 의해 정의된 바와 같은 상보적 결정 영역을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 경우, Kabat, Chothia 또는 Contact 방법에 의해 정의된 바와 같은 CDR과 같이 특정 CDR 또는 CDR들의 확인을 위한 체계가 지정된다. 다른 경우, CDR의 특정 아미노산 서열이 주어진다.

[0216] 초가변 영역은 하기: VL에서 24~36 또는 24~34(L1), 46~56 또는 50~56(L2), 및 89~97 또는 89~96(L3), 및 VH에서 26~35 또는 26~35A(H1), 50~65 또는 49~65(H2) 및 93~102, 94~102 또는 95~102(H3)와 같은 "연장된 초가변 영역"을 포함할 수 있다.

[0217] 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여되지 않지만 Fc 수용체와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카복시 말단 부분을 지칭한다. 이 용어는 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린의 다른 부분, 가변 영역에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 불변 영역은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 영역 및 경쇄의 CL 영역을 포함할 수 있다.

[0218] 용어 "프레임워크" 또는 "FR"은 CDR의 측면에 있는 가변 영역 잔기를 지칭한다. FR 잔기는 예를 들어 키메라, 인간화, 인간, 도메인 항체, 디아바디, 선형 항체 및 이중특이적 항체에 존재한다. FR 잔기는 초가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0219] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 예를 들어 천연 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 사용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다를 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 종종 위치 Cys226의 아미노산 잔기 또는 Pro230로부터 이의 카복실-말단까지 뻗어 있는 것으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 번호 지정 시스템에 따른 잔기 447)은 예를 들어 항체의 생성 또는 정제 동안 또는 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있는 및 없는 항체의 혼합물을 포함하는 항체 집단을 포함할 수 있다. "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 보유한다. 예시적인 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식균작용; 세포 표면 수용체의 하향조절(예를 들어, B 세포 수용체) 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 영역 또는 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 영역 또는 도메인)과 조합될 것을 요구하고 당업자에게 알려진 다양한 검정을 사용하여 평가될 수 있다. "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환, 부가 또는 결실)에 의해 천연 서열 Fc 영역에서와 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 약 1 내지 약 10개의 아미노산 치환, 또는 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 또는 약 80% 상동성, 또는 이와 적어도 또는 약 90% 상동성, 예를 들어 이와 적어도 또는 약 95% 상동성을 보유할 수 있다.

[0220] 본원에 사용된 바와 같이, "에피토프"는 당분야에서의 용어이며 결합 분자(예를 들어, 항체)가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 편재된 영역을 지칭한다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체형태, 비선형 또는 불연속 에피토프일 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 항원의 경우, 에피토프는 폴리펩티드의 인접 아미노산일 수 있거나("선형" 에피토프), 에피토프는 폴리펩티드의 2개 이상의 비인접 영역으로부터의 아미노산을 포함할 수 있다("입체형태", "비선형" 또는 "불연속" 에피토프). 일반적으로 선형 에피토프는 2차, 3차 또는 4차 구조에 의존하거나 의존하지 않을 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결합 분자는 이들이 천연 3차원 단백질 구조로 폴딩되어 있는지 여부와 관계없이 아미노산기에 결합한다. 또 다른 구현예에서, 결합 분자는 에피토프를 인식하고 결합하기 위해 특정 입체형태(예를 들어, 구부림, 뒤틀림, 회전 또는 접힘)를 나타내기 위해 아미노산 잔기가 에피토프를 구성하는 것을 필요로 한다.

[0221] 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 임의의 길이의 아미노산 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비아미노산에 의해 단속될 수 있다. 이 용어는 또한 자연적으로 또는 중재; 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 예를 들어 비천연 아미노산뿐만 아니라 당분야에 알려진 다른 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 아미노산 유사체를 함유하는 폴리펩티드가 또한 정의 내에 포함된다. 본 개시의 폴리펩티드는 항체 또는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 다른 구성원에 기반할 수 있기 때문에, 특정 구현예에서 "폴리펩티드"는 단일 사슬로서 또는 2

개 이상의 회합된 사슬로서 발생할 수 있음이 이해된다.

[0222] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물, 특히 인간에서 사용하기 위해 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 등재되어 있음을 의미한다.

[0223] "부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 부형제는 예를 들어 캡슐화 물질 또는 흡수 가속화제와 같은 첨가제, 항산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 희석제, 붕해제, 유화제, 연장제, 충전제, 향미제, 습윤제, 윤활제, 향료, 보존제, 추진제, 이형제, 멸균제, 감미제, 가용화제, 수화제 및 이의 혼합물을 포함한다. 용어 "부형제"는 또한 희석제, 보조제(예를 들어, 프로인트 보조제(완전 또는 불완전) 또는 비히클을 지칭할 수 있다.

[0224] 한 구현예에서, 각 구성요소는 약학 제형물의 다른 성분과 상용성이고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 장기과 접촉하여 사용하기 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응한다는 의미에서 "약학적으로 허용 가능"하다. 예를 들어, 문헌(Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009)을 참고한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 사용되는 용량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에 무독성이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 수성 pH 완충 용액이다.

[0225] 약어 "MMAE"는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.

[0226] 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 하이픈(-)은 돌출 분자에 대한 부착 지점을 지명한다.

[0227] 용어 "화학치료제"는 종양 성장을 억제하는 데 효과적인 모든 화학적 화합물을 지칭한다. 화학치료제의 비제한적 예는 알킬화제; 예를 들어, 질소 머스타드, 에틸렌이민 화합물 및 알킬 설포네이트; 항대사물질, 예를 들어 엽산, 퓨린 또는 피리미딘 길항제; 유사분열 억제제, 예를 들어 빈카 알칼로이드, 아우리스타틴 및 포도필로톡신의 유도체와 같은 항튜불린제; 세포독성 항생제; DNA 발현 또는 복제를 손상시키거나 방해하는 화합물, 예를 들어 DNA 마이너 그루브 결합제; 및 성장 인자 수용체 길항제를 포함한다. 또한, 화학치료제는 세포독성제(본원에 정의된 바와 같음), 항체, 생물학적 분자 및 소분자를 포함한다.

[0228] 본원에 사용된 용어 "보존적 치환"은 당업자에게 알려진 아미노산의 치환을 지칭하며 일반적으로 생성된 분자의 생물학적 활성을 변경하지 않고 이루어질 수 있다. 당업자는 일반적으로 폴리펩티드의 비필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경하지 않음을 인식한다(예를 들어, Watson, *et al.*, MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987) 참고). 이러한 예시적인 치환은 바람직하게는 표 2 및 표 3에 제시한 것들에 따라 이루어진다. 예를 들어, 이러한 변화는 이소류신(I), 발린(V) 및 류신(L) 중 임의의 것으로의 임의의 다른 소수성 아미노산의 치환; 아스파르트산(D)으로의 글루탐산(E)의 치환 및 그 반대; 글루타민(Q)으로의 아스파라긴(N)의 치환 및 그 반대; 그리고 세린(S)으로의 트레오닌(T)의 치환 및 그 반대를 포함한다. 특정 아미노산의 환경 및 단백질의 3차원 구조에서의 그 역할에 따라 다른 치환도 보존적인 것으로 고려될 수 있다. 예를 들어, 글리신(G) 및 알라닌(A)은 알라닌(A) 및 발린(V)과 마찬가지로 빈번하게 상호 교환적일 수 있다. 상대적으로 소수성인 메티오닌(M)은 빈번하게 류신 및 이소류신, 때로는 발린과 상호 교환적일 수 있다. 라이신(K) 및 아르기닌(R)은 아미노산 잔기의 중요한 특징이 그 전하이고 이들 두 아미노산 잔기의 상이한 pK는 중요하지 않은 위치에서 빈번하게 상호 교환적이다. 또 다른 변화가 특정 환경에서 "보존적"으로 고려될 수 있다(예를 들어 본원의 표 3; "Biochemistry" 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University)의 13~15페이지; Henikoff *et al.*, PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei *et al.*, J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886 참고). 다른 치환도 허용 가능하며 경험적으로 또는 알려진 보존적 치환에 따라 결정될 수 있다.

표 2

아미노산 약어

1문자	3문자	전체 이름
F	Phe	페닐알라닌
L	Leu	류신
S	Ser	세린
Y	Tyr	티로신
C	Cys	시스테인
W	Trp	트립토판
P	Pro	프롤린
H	His	히스티딘
Q	Gln	글루타민
R	Arg	아르기닌
I	Ile	이소류신
M	Met	메티오닌
T	Thr	트레오닌
N	Asn	아스파라긴
K	Lys	라이신
V	Val	발린
A	Ala	알라닌
D	Asp	아스파르트산
E	Glu	글루탐산
G	Gly	글리신

[0229]

표 3

아미노산 치환 또는 유사성 매트릭스

GCG Software 9.0 BLOSUM62 아미노산 치환 매트릭스(블록 치환 매트릭스)로부터 적응됨. 값이 클수록 관련된 천연 단백질에서 치환이 발견될 가능성이 크다.

A	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	P	Q	R	S	T	V	W	Y	.
4	0	-2	-1	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	1	0	0	-3	-2	A
	9	-3	-4	-2	-3	-3	-1	-3	-1	-1	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-2	-2	C
		6	2	-3	-1	-1	-3	-1	-4	-3	1	-1	0	-2	0	-1	-3	-4	-3	D
			5	-3	-2	0	-3	1	-3	-2	0	-1	2	0	0	-1	-2	-3	-2	E
				6	-3	-1	0	-3	0	0	-3	-4	-3	-3	-2	-2	-1	1	3	F
					6	-2	-4	-2	-4	-3	0	-2	-2	-2	0	-2	-3	-2	-3	G
						8	-3	-1	-3	-2	1	-2	0	0	-1	-2	-3	-2	2	H
							4	-3	2	1	-3	-3	-3	-3	-2	-1	3	-3	-1	I
								5	-2	-1	0	-1	1	2	0	-1	-2	-3	-2	K
									4	2	-3	-3	-2	-2	-2	-1	1	-2	-1	L
										5	-2	-2	0	-1	-1	-1	1	-1	-1	M
											6	-2	0	0	1	0	-3	-4	-2	N
												7	-1	-2	-1	-1	-2	-4	-3	P
													5	1	0	-1	-2	-2	-1	Q
														5	-1	-1	-3	-3	-2	R
															4	1	-2	-3	-2	S
																5	0	-2	-2	T
																	4	-3	-1	V
																		11	2	W
																			7	Y

[0230]

[0231] 용어 "상동성" 또는 "상동성인"은 2개의 폴리뉴클레오티드 간 또는 2개의 폴리펩티드 간의 서열 유사성을 의미하도록 의도된다. 유사성은 비교를 위해 정렬될 수 있는 각 서열에서의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 2개의 폴리펩티드 서열의 주어진 위치가 동일하지 않은 경우, 그 위치의 유사성 또는 보존성은 예를 들어 표 3에 따라, 이 위치의 아미노산의 유사성을 평가함으로써 결정될 수 있다. 서열 간의 유사성 정도는 서열이 공유하는 일치 또는 상동성 위치의 수의 함수이다. 이의 서열 유사성%를 결정하기 위한 2개 서열의 정렬은 예를 들어 문헌(Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999))에 기재된 것들과 같이, 당분야에 알려진 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는 기본 매개변수가 정렬에 사용되며, 그 예가 아래에 제시된다. 사용될 수 있는 당분야에서 잘 알려진 하나의 정렬 프로그램은 기본 매개변수로 설정된 BLAST이다. 특히, 프로그램은 하기 기본 매개변수를 사용하는 BLASTN 및 BLASTP이다: 유전자 코드 = 표준; 필터 = 없음; 가닥 = 둘 모두; 컷오프 = 60; 예상 = 10; 매트릭스 = BLOSUM62; 설명 = 50개 서열; 분류 기준 = 큰 점수; 데이터베이스 = 비중복, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS 번역 + SwissProtein + SPupdate + PIR. 이러한 프로그램에 대한 상세사항은 미국 국립 생명공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)에서 확인될 수 있다.

[0232] 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열에 대한 용어 "동족체"는 "동족체"의 상응하는 서열이 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열과 실질적 동일성 또는 상동성을 갖는다는 것을 시사하기 위한 것이다.

[0233] 2개 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 간의 동일성%의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성

될 수 있다. 두 서열의 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적 예는 문헌(Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877)에서와 같이 변형된 문헌(Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌(Altschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol. 215:403)의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 포함된다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오티드 서열을 얻기 위해 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 매개변수 세트, 예를 들어 점수=100, 단어 길이=12로 수행될 수 있다. BLAST 단백질 검색은 본원에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 얻기 위해 예를 들어 점수 50, 단어 길이=3으로 설정된 XBLAST 프로그램 매개변수로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 갭 포함 정렬을 얻기 위해 Gapped BLAST가 문헌(Altschul *et al.*, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402)에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. 대안적으로 PSI BLAST가 분자 간 거리가 먼 관계를 검출하는 반복 검색을 수행하기 위해 사용될 수 있다(상동). BLAST, Gapped BLAST 및 PSI Blast 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램(예를 들어 XBLAST 및 NBLAST)의 기본 매개변수가 사용될 수 있다(예를 들어 월드와이드 웹에서 미국 국립 생명공학 정보 센터(NCBI), ncbi.nlm.nih.gov 참고). 서열 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 비제한적 예는 문헌(Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17)의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 포함된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용할 때, PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 패널티 12 및 갭 패널티 4가 사용될 수 있다.

[0234] 2개 서열 간 동일성%은 갭을 허용하거나 허용하지 않고 상기 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성% 계산에서는 전형적으로 정확히 일치하는 항목만 계수된다.

[0235] 용어 "세포독성제"는 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 억제 또는 방지하는 및/또는 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소, 화학치료제 및 소분자 독소 또는 이의 단편 및/또는 변이체 포함하는, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소와 같은 독소를 포함하도록 의도된다. 세포독성제의 예는 아우리스타틴(예를 들어, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 아우로마이신, 메이탄시노이드, 리신, 리신 A-사슬, 콤브레스타틴, 듀오카마이신, 돌라스타틴, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 에티듐 브로마이드, 미토마이신, 에토포시드, 테노포시드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 디하이드록시 안트라신 디온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소(PE) A, PE40, 아브린, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 젤로닌, 미토겔린, 레트스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아미신, 사파오나리아 오피시날리스(Sapaonaria officinalis) 억제제, 및 글루코코르티코이드 및 다른 화학치료제뿐만 아니라 방사성동위원소, 예컨대 At^{211}, I^{131}, I^{125}, Y^{90}, Re^{186}, Re^{188}, Sm^{153}, Bi^{212} 또는 ^{213}, P^{32} 및 Lu^{177}을 포함하는 Lu의 방사성 동위원소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체는 또한 전구약물을 그 활성 형태로 전환시킬 수 있는 항암 전구약물 활성화 효소에 접합될 수 있다.

[0236] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 원하는 결과를 초래하기 충분한 본원에 제공된 결합 분자(예를 들어, 항체) 또는 약학 조성물의 양을 지칭한다.

[0237] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 구현예에서, 대상체는 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예를 들어 원숭이 및 인간)와 같은 포유동물이다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 한 구현예에서, 대상체는 병태 또는 장애로 진단받은 포유동물, 예를 들어 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 병태 또는 장애가 발생할 위험이 있는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0238] "투여하다" 또는 "투여"는 점막, 피내, 정맥내, 근육내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 당분야에 알려진 임의의 다른 물리적 전달 방법과 같이 신체 외부에 존재하는 물질을 환자에게 주사하거나 달리 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 치료법의 투여로 인해 초래되는 질환 또는 병태의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 완화를 지칭한다. 치료는 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 환자에게서 개선이 관찰되도록 기저 질환과 관련된 하나 이상의 증상의 감소, 완화 및/또는 경감이 있었는지 여부를 평가함으로써 결정될 수 있다. 용어 "치료"는 질환의 관리 및 완화를 모두 포함한다. 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 반드시 질환의 완치를 초래하지는 않는 치료법으로부터 대상체가 얻는 유익한 효과를 지칭한다.

[0240] 용어 "방지하다", "방지하는" 및 "방지"는 질환, 장애, 병태, 또는 관련된 증상(들)(예를 들어, 암)의 발병(또

는 재발) 가능성 감소를 지칭한다.

[0241] 용어 "암" 또는 "암 세포"는 정상 조직 또는 조직 세포와 구별되는 특징을 보유하는 신생물에서 발견되는 조직 또는 세포를 표시하기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 특징은 역형성 정도, 형태의 불규칙성, 세포 윤곽의 불분명함, 핵 크기, 핵 또는 세포질 구조의 변화, 다른 표현형 변화, 암성 또는 전암성 병태를 시사하는 세포 단백질의 존재, 유사분열 수 증가 및 전이 능력을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "암"에 관한 단어는 암종, 육종, 종양, 상피종, 백혈병, 림프종, 폴립 및 굳은암종, 암화, 신생물 등을 포함한다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이, "국소 진행성" 암은 암이 시작된 곳으로부터 인근 조직 또는 림프절로 확산된 암을 지칭한다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같이, "전이성" 암은 암이 시작된 곳으로부터 신체의 다른 부분으로 확산된 암을 지칭한다.

[0244] 용어 "약" 및 "대략"은 20% 내, 15% 내, 10% 내, 9% 내, 8% 내, 7% 내, 6% 내, 5% 내, 4% 내, 3% 내, 2% 내, 1% 내, 또는 주어진 값 또는 범위 미만을 의미한다.

[0245] 본 개시 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0246] 본원에서 용어 "포함하는"과 함께 구현예가 기재되는 경우에는 "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"의 용어로 기재된 다른 유사한 구현예가 또한 제공된다는 것이 이해된다. 또한 본원에서 어구 "본질적으로 구성되는"과 함께 구현예가 기재되는 경우 "~로 구성되는"의 용어로 기재된 다른 유사한 구현예가 또한 제공된다는 것이 이해된다.

[0247] 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 A 및 B를 모두; A 또는 B; A(만); 및 B(만)를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용되는 용어 "및/또는"은 각각의 하기 구현예를 포괄하도록 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(만); B(만); 및 C(만).

[0248] 용어 "변이체"는 구체적으로 기재된 단백질(예를 들어 **도 1a**에 나타낸 191P4D12 단백질)의 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 상이한 아미노산 잔기를 갖는 단백질과 같은, 기재된 유형 또는 형식으로부터의 변이를 나타내는 분자를 지칭한다. 유사체는 변이체 단백질의 한 예이다. 스플라이스 이소형 및 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)은 변이체의 추가 예이다.

[0249] 본 개시의 "191P4D12 단백질" 및/또는 "191P4D12 관련 단백질"은 본원에서 구체적으로 확인된 것들(**도 1a** 참고)뿐만 아니라 본원에 개략되거나 당분야에서 쉽게 이용 가능한 방법에 따라 과도한 실험 없이 단리/생성 및 특성규명될 수 있는 대립유전자 변이체, 보존적 치환 변이체, 유사체 및 동족체를 포함한다. 상이한 191P4D12 단백질 또는 이의 단편의 부분을 조합하는 융합 단백질뿐만 아니라 191P4D12 단백질 및 이종 폴리펩티드의 융합 단백질도 포함된다. 이러한 191P4D12 단백질은 191P4D12 관련 단백질, 본 개시의 단백질 또는 191P4D12로 총칭된다. 용어 "191P4D12-관련 단백질"은 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개, 또는 25개 초과의 아미노산; 또는 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339개 이상 아미노산의 폴리펩티드 단편 또는 191P4D12 단백질 서열을 지칭한다. 용어 "191P4D12"는 넥틴-4와 같은 상호 교환적으로 사용된다.

[0250] **5.2 암을 치료하는 방법**

[0251] 요로상피암 및 방광암(국소 진행성 요로상피암, 전이성 요로상피암, 국소 진행성 방광암 및 전이성 방광암 포함)은 시스플라틴에 부적격인 환자에서 특히 치료하기 어려운 질환이다. 전형적으로 이러한 환자는 쇠약하고, 이의 요로상피암/방광암 이외에 여러 합병증을 앓으며 추가 치료를 견딜 수 없어서, 많은 사람들이 치료법을 완전히 중단하게 된다. 따라서, 이러한 환자는 예후가 좋지 않고 치료 옵션이 거의 없다. 이 개시는 부분적으로 객관적 반응을 실증하는 첫 번째 임상 시험의 결과에 기반하며, 엔포르투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙의 조합이 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 환자에 대한 1선 치료로 투여되었다. 따라서 본 개시는 부적절한 신장 기능 또는 본원에 제공된 바와 같은 다른 병태로 인해 이 설정에서 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 요로상피암 및/또는 방광암(국소 진행성 요로상피암, 전이성 요로상피암, 국소 진행성 방광암 및 전이성 방광암 포함) 환자를 치료하기 위해 실증된 유효한 방법을 제공한다. 본원에 기재된 결과 전에는, 이 환자 집단이 과거에 치료하기 매우 어려운 것으로 증

명되었다는 점을 고려할 때 본원에 제공된 방법이 유효할지 여부에 대한 상당한 불확실성이 있었다. 아래에 추가로 기재된 바와 같이, 얻어진 유효성 수준은 특히 주목할 만하고 놀라웠다.

[0252] **5.2.1 일반적으로 및 선택된 환자에서 암을 치료하는 방법**

[0253] 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 항-PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙)와 조합으로 사용하여, 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 대상체를 포함하는 대상체에서 다양한 암의 1선 및 2선 치료 방법이 본원에 제공된다.

[0254] 한 측면에서, 191P4D12에 결합하는 ADC 및 항-PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙)를 사용하는 대상체에서 암의 치료 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 191P4D12에 결합하는 ADC 이외의 이전 암 치료를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 면역 체크포인트 억제제(CPI)를 포함하거나 이로 구성된 이전 치료를 수여받지 않았다. 일부 구현예에서, CPI는 항-PD-1 항체(예를 들어, 펨브롤리주맙)이다. 일부 구현예에서, CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 포함하지만 이에 제한되지 않음)이다. 특정 구현예에서, CPI는 아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 또 다른 자극 또는 공동 억제 T-세포 수용체에 대해 유도된 제제(CD137 효능제, CTLA 4 억제제 또는 OX-40 효능제를 포함하지만 이에 제한되지 않음)를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 또 다른 자극 또는 공동 억제 T-세포 수용체에 대해 유도된 제제는 CD137 효능제, CTLA 4 억제제 또는 OX-40 효능제이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격이다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격이고 CPI를 포함하거나 이로 구성된 이전 치료를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격이고, CPI를 포함하거나 이로 구성된 이전 치료를 수여받지 않았고, 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받은 인간 대상체는 시스플라틴 치료를 수여받는 데 부적격이고, CPI를 포함하거나 이로 구성된 이전 치료를 수여받지 않았고, 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았고, 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 일부 구현예에서, 암은 요로상피암이다. 특정 구현예에서, 암은 방광암이다. 특정 구현예에서, 암은 신우암이다. 특정 구현예에서, 암은 요관암이다. 특정 구현예에서, 암은 요도암이다. 한 구현예에서, 암은 국소 진행성 암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 추가 구현예에서, 암은 국소 진행성 요로상피암이다. 추가 구현예에서, 암은 절제 불가 국소 진행성 요로상피암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 전이성 요로상피암이다. 한 구현예에서, 암은 국소 진행성 방광암이다. 또 다른 구현예에서, 암은 전이성 방광암이다.

[0255] **5.2.1.1** *시스플라틴 부적격 환자*

[0256] 앞 단락의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상체에 대해 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위해 다양한 병태가 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애(예를 들어, 사구체 여과율(GFR) 또는 크레아티닌 제거율 <60 mL/분, 그러나 ≥30 mL/분(콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환에서의 식이 변형[MDRD] 또는 24시간 소변에 의해 추정됨))를 포함하거나 이로 구성된다. 특정 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 등급 2 이상의 청력 손실(예를 들어, CI CTCAE 버전 4.03 등급 ≥ 2의 청력 손실)을 포함하거나 이로 구성된다. 특정 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 신장 기능 장애를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기

위한 병태는 신장 기능 장애, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, 신장 기능 장애 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 신장 기능 장애, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 가지며, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고; (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고; (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0257] 신장 기능 장애는 당분야에 알려져 있고 이용 가능한 다양한 수단으로 결정될 수 있다. 앞 단락의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법에 대해 인간 대상체에 대한 신장 기능 장애를 결정하기 위한 다양한 구현예가 본원에 제공된다. 한 구현예에서, 신장 기능 장애는 60 mL/분 미만의 사구체 여과율(GFR)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 신장 기능 장애는 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상의 GFR에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 신장 기능 장애는 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상의 GFR에 의해 결정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, GFR은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 신장 질환의 식이 변형[MDRD]에 의해 측정된다.

[0258] 추가 구현예에서, 신장 기능 장애는 60 mL/분 미만의 크레아티닌 제거율(CrCl)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 신장 기능 장애는 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상의 CrCl에 의해 결정된다. 특정 구현예에서, 신장 기능 장애는 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상의 CrCl에 의해 결정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0259] 이와 같이, GFR 또는 크레아티닌 제거율에 기반한 일부 특정 병태는 앞 단락의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상체에 대해 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 CrCl 60 mL/분 미만을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 1 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, GFR은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 신장 질환의 식이 변형[MDRD]에 의해 측정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신

치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고; (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고; (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0260] 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 CrCl 60 mL/분 미만을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만, 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 가지며, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고; (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고; (iii) NYHA III 등급 심부전을 갖지 않는다.

[0261] 대안적으로, GFR 또는 크레아티닌 제거율에 기반한 다른 특정 병태는 앞 단락의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상체에 대해 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예, 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다.

일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, GFR은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서 GFR은 신장 질환의 식이 변형[MDRD]에 의해 측정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고, (ii) GFR ≥ 50 mL/분을 갖고, (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0262] 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 60 mL/분 미만, 그러나 30 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고 (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고, (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0263] 유사하게, GFR 또는 크레아티닌 제거율에 기반한 추가의 특정 병태가 앞 단락의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체에 대해 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이

상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 GFR 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, GFR은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서 GFR은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 신장 질환의 식이 변형[MDRD]에 의해 측정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고, (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고, (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0264] 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2 및 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전을 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 ECOG 수행 상태 점수 2, CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상 및 등급 2 이상의 청력 손실 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격성을 결정하기 위한 병태는 CrCl 30 mL/분 미만, 그러나 15 mL/분 이상, 등급 2 이상의 청력 손실 및 NYHA 클래스 III 심부전 중 3개 모두를 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 갖고, 대상체는 (i) 헤모글로빈 ≥10 g/dL를 갖고, (ii) GFR ≥50 mL/분을 갖고, (iii) NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않는다.

[0265] 5.2.1.2 *추가 환자 인구 통계*

[0266] 또한, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 다양한 다른 병태를 가진 인간 대상체이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 조직학적으로 문서화된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(이전에는 이행 세포암으로 알려짐)(예를 들어, 방광암, 신우암, 요관암 또는 요도암)을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 CPI 치료법에 적격일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 RECIST 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질환을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 사전 조사된 영역에 측정 가능한 것으로 간주되도록 진행된 병

변을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 1을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 2를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 1 내지 2를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 1 또는 2를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0 내지 1을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0 또는 1을 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0 내지 2를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0 또는 2를 가질 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 ECOG 수행 상태 점수 0, 1 또는 2를 가질 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 예상 수명이 3개월 이상일 수 있다. 이 단락에서 제공된 방법의 일부 구현예는 임의의 조합 또는 순열로 임의의 이전 구현예를 가질 수 있다.

[0267] 앞 단락의 방법을 포함하는, 본원에 제공된 방법의 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 다양한 다른 병태를 갖는 인간 대상체이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수(ANC)가 1500개/μL 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 이상인 병태를 갖고, 대상체는 에리트로포이에틴 의존성을 갖지 않고, 대상체는 치료 전 2주 이내에 농축 적혈구(pRBC) 수혈이 투여되지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖고, 대상체는 에리트로포이에틴 의존성을 갖지 않고, 대상체는 치료 전 2주 이내에 적혈구(pRBC) 수혈이 투여되지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈청 빌리루빈이 정상 상한(ULN)의 1.5배 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 CrCl이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 CrCl이 30 mL/분 이상인 병태를 갖고, 대상체는 크레아티닌 수준이 1.5 X 기관 ULN 초과 및/또는 1.5 ULN 이하이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖고, 대상체는 크레아티닌 수준이 1.5 X 기관 ULN 초과 및/또는 1.5 ULN 이하이다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상 및 혈청 빌리루빈이 ULN의 1.5배 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 여기서 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, CrCl이 30 mL/분 이상인 병태를 갖고, 대상체는 크레아티닌 수준이 1.5 X 기관 ULN 초과 및/또는 1.5 ULN 이하이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X

ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 또는 길버트병 환자의 경우 ULN의 3배 이하 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판

수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈청 빌리루빈이 ULN의 1.5배 이하, 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과인 병태를 갖는다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 ULN의 1.5배, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5

X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 ULN의 1.5배 이하, 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, 및 CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하인 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하 중 임의의 하나의 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하 중 임의의 2개의 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 임의의 조합 또는 순열로 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하 중 임의의 3개 병태를 임의의 조합 또는 순열로 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소

판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하 중 임의의 4개 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 임의의 조합 또는 순열로 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하 중 임의의 5개 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 ULN의 1.5배, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 임의의 조합 또는 순열로 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 또한 절대 호중구 수가 1500개/μL 이상, 혈소판 수가 100,000개/μL 이상, 헤모글로빈이 9 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, 혈청 빌리루빈이 1.5 X ULN 이하 또는 직접 빌리루빈이 ULN 이하 중 6개 모두의 병태를 갖고, 인간 대상체는 총 빌리루빈 수준이 1.5 X ULN, 또는 길버트병 환자의 경우 혈청 빌리루빈이 ULN의 3배 초과, CrCl 또는 GFR이 30 mL/분 이상, ALT 및 AST가 ULN의 3배 이하인 병태를 갖는다.

[0268] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 임의의 방법으로의 치료 적어도 1년 전에 수술로 또는 방사선 치료법으로 치료받은 이전에 전립샘암을 가졌을 수 있으며, 대상체는 전립샘암이 없고 (i) 대상체가 근치적 전립샘절제술을 거쳤거나 받은 경우, 대상체는 본원에 제공된 임의의 방법으로의 치료 전 1년 초과 동안 PSA가 검출 불가능했어야 하며 (ii) 대상체가 방사선을 받은 경우, 대상체는 PSA 배가 시간이 1년 초과(1개월 초과 간격으로 결정된 적어도 3개 값에 기반함)이고 생화학적 재발에 대한 피닉스 기준을 충족하지 않는 총 PSA 값(예를 들어, 최저치 초과분이 2.0 ng/mL 미만)을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 치료받지 않은 저위험 전립샘암을 가질 수 있으며, 대상체는 PSA 배가 시간이 1년 초과(1개월 초과 간격으로 결정된 적어도 3개 값에 기반함)의 능동 감시에서 글리슨 점수 6 이하를 갖는다.

[0269] 앞 단락의 방법을 포함하여 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상체는 특정 병태가 없는 인간 대상체이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 CPI로의 임의의 사전 치료를 수여받지 않았다. CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 포함하지만 이에 제한되지 않음)로 정의된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 또 다른 자극 또는 공동 억제 T-세포 수용체에 대해 유도된 제제(CD137 효능제, CTLA 4 억제제 또는 OX-40 효능제를 포함하지만 이에 제한되지 않음)로의 임의의 사전 치료를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 CD137 효능제, CTLA 4 억제제 또는 OX-40 효능제로의 임의의 사전 치료를 수여받지 않았다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증을 갖지 않을 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 활성 중추 신경계 전이를 갖지 않을 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 제어되지 않는 당뇨병을 갖지 않을 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증 및 활성 중추 신경계 전이를 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증 및 제어되지 않는 당뇨병을 갖지 않을 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증 활성 중추 신경계 전이 및 제어되지 않는 당뇨병을 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증, 활성 중추 신경계 전이, 및 제어되지 않는 당뇨병 중 임의의 하나를 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증, 활성 중추 신경계 전이, 및 제어되지 않는 당뇨병 중 임의의 2개를 임의의 조합 또는 순열로 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 등급 2 초과의 감각 또는 운동 신경병증, 활성 중추 신경계 전이, 및 제어되지 않는 당뇨병 중 3개 모두를 갖지 않을 수 있다. 이 단락에서 제공되는 방법의 한 구현예에서, 제어되지 않는 당뇨병은 헤모글로빈 A1c(HbA1c) 8% 이상에 의해 결정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 구현예에서, 제어되지 않는 당뇨병은 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상과 함께 HbA1c 7 내지 8%에 의해 결정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 추가 구현예에서, 연관된 당뇨병 증상은 다뇨증을 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 일부 다른 구현예에서, 연관된 당뇨병 증상은 다갈증을 포함하거나 이로 구성된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 또 다른 구현예에서, 연관된 당뇨병 증상은 다뇨증과 다갈증 둘 모두를 포함하거나 이로 구성된다.

[0270] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 사전 치료와 연관된 지속적인 임상적으로 유의한 독성(등급 2 이상)을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 사전 치료와 연관된 지속적인 임상적으로 유의한 독성(등급 2 이상)을 갖지 않을 수 있으며, 사전 치료는 방사선치료법 또는 수술이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 고용량의 스테로이드(예를 들어, >10 mg/일의 프레드니손 또는 동등물) 또는 다른 면역억제 약물을 필요로 하는 병태를 갖지 않을 수 있다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 고용량의 스테로이드 또는 다른 면역억제 약물을 필요로 하는 병태를 갖지 않을 수 있으며, 스테로이드 또는 다른 면역억제 약물은 흡입 또는 국소 스테로이드가 아니다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 요로상피암에 대한 엔포르투맙 베도틴 또는 다른 MMAE 기반 ADC로의 사전 치료를 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 방법으로의 치료 전 3년 이내에 또 다른 침습적 악성종양의 병력을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 이전에 진단받은 악성종양으로부터의 잔류 질환을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 활성 감염에 대한 전신 항균 치료를 수여받지 않을 수 있고, 감염은 엔포르투맙 베도틴의 첫 번째 투여 시 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염이다. 엔포르투맙 베도틴의 첫 번째 투약 시 활성 감염(바이러스, 박테리아 또는 진균)에 대한 전신 항균 치료. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 양성 B형 간염 표면 항원 및/또는 항 B형 간염 코어 항체를 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 활성 C형 간염 감염 또는 알려진 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 활성 결핵을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 엔포르투맙 베도틴의 첫 번째 투약 전 6개월 이내에 NYHA 클래스 IV와 일관된 뇌혈관 사례(예를 들어, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작), 불안정 협심증, 심근 경색 또는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 문서화된 병력을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 방법으로의 치료 전 2주 이내에 방사선치료법 또는 대수술을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 방법으로의 치료 4주 전에 완료되지 않은 화학치료법, 생물학적 제제 또는 시험 제제로의 치료를 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 엔포르투맙 베도틴 또는 엔포르투맙 베도틴의 약물 제형물에 함유된 임의의 부형제(히스티딘, 트레할로스 2수화물 및 폴리소르베이트 20 포함)에 대한 알려진 중증(등급 3 이상) 과민증을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 펨브롤리주맙 또는 펨브롤리주맙의 약물 제형물에 함유된 임의의 부형제에 대한 알려진 중증(등급 3 이상) 과민증을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 활성 각막염 또는 각막 궤양을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 지난 2년 내에 전신 치료(예를 들어, 질환 변형제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물의 사용)를 필요로 하는 활성 자가면역 질환을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 지난 2년 내에 전신 치료를 필요로 하는 활성 자가면역 질환을 갖지 않을 수 있으며, 전신 치료는 질환 변형제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물을 포함한다. 일부 구현예에서, 전신 치료는 대체 치료법(예를 들어, 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 티록신, 인슐린 또는 생리학적 코르티코스테로이드 대체 치료법)이 아니다. 일부 구현예에서, 전신 치료는 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 티록신, 인슐린 또는 생리학적 코르티코스테로이드 대체 치료법이 아니다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 특발성 폐 섬유증; 조직화 폐렴, 약물-유도 간질폐렴, 특발성 간질폐렴의 병력 또는 흉부 CT 스캔 스크리닝에서 활성 간질폐렴의 증거를 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 사전 동종이계 줄기 세포 또는 고형 장기 이식을 갖지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 방법으로의 사전 치료 전 30일 이내에 약독화 생백신을 수여받지 않았을 수 있다. 특히, 구현예에서, 생백신은 홍역, 이하선염, 풍진, 수두/대상포진(계두), 황열병, 광견병, BCG 또는 장티푸스 백신이다. 특히, 구현예에서, 약독화 생백신은 비강내 인플루엔자 백신이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 본원에 제공된 방법을 수여받거나 견딜 수 있는 대상체의 능력을 손상시키는 기저 의학적 병태를 갖지 않을 수 있다.

[0271] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0272] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, GFR은 24시간 소변 수집에 의해 측정된다. 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, GFR은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다. 이 단락에서 제공되는 방법의 다른 구현예에서, GFR은 신장 질환의 식이 변형[MDRD]에 의해 측정된다.

[0273] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 다른 암 치료로 치료받았다. 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 포함하는 요로상피암은 하나 이상의 다른 암 치료로 치료받았다.

[0274] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 CPI는 이 섹션(섹션 5.2.1)에 기재된 바와 같은 임의의 CPI를 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

[0275] 본원에 제공된 모든 방법 및 구체적으로 앞 단락에 기재된 것들에서: 사용될 수 있는 ADC는 섹션 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 및 6에 기재되어 있고, 치료를 위한 환자 선택은 본원에 기재되어 있고 이 섹션(섹션 5.2) 그리고 섹션 3 및 6에 예시되며, 치료제를 투여하기 위한 투약 요법 및 약학 조성물은 이 섹션(섹션 5.2), 아래의 섹션 5.4, 5.6, 5.7 및 6에 기재되어 있고, 치료제를 확인하고, 환자를 선택하고, 이러한 방법의 결과를 결정하고/하거나 이러한 방법에 대한 임의의 방식으로 기준으로 역할하기 위해 사용될 수 있는 바이오마커는 본원에 기재되고 이 섹션(5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2) 및 섹션 6에 예시되어 있고, 바이오마커는 섹션 5.8에 기재된 바와 같이 또는 당분야에 알려진 바와 같이 결정될 수 있으며, 본원에 제공된 방법에 대한 치료 결과는 이 섹션(섹션 5.2.1.4를 포함하는 섹션 5.2) 그리고 섹션 3 및 6에 기재되어 있고, 본원에 제공된 방법에 대한 추가적인 치료 결과는 본원에 기재된 바이오마커, 예를 들어 이 섹션(5.2.2를 포함하는 섹션 5.2) 그리고 섹션 3 및 6에 기재되고 예시된 것들의 개선일 수 있고, ADC 및 다른 치료제를 포함하는 조합 치료법은 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 5.5에 기재되어 있다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 방법이 상기 및 하기에 기재된 바와 같은 환자, 치료제, 투약 요법, 바이오마커 및 치료 결과의 모든 순열 및 조합을 포함함을 이해할 것이다.

[0276] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 요로상피암 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 요로상피암 대상체를 치료하기 위해 사용된다.

[0277] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 국소 진행성 요로상피암 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 국소 진행성 요로상피암을 갖고 이전에 CPI로 치료받은 대상체를 치료하기 위해 사용된다.

[0278] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 전이성 암 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 둘 모두 발현하는 전이성 요로상피암 대상체를 치료하기 위해 사용된다.

[0279] 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 RNA 발현은 폴리뉴클레오티드 혼성화, 시퀀싱(서열의 상대 존재비 평가) 및/또는 PCR(RT-PCR 포함)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 IHC, 형광-활성화 세포 분류(FACS)에서의 분석, 및/또는 웨스턴 블롯팅에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 하나 초과의 방법에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 2개 방법의 IHC에 의해 결정된다.

[0280] 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 모두 확인된다. 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 방광암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 모두 확인된다.

[0281] 일부 구현예에서, 대상체는 내장 전이를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 림프절 단독 질환을 갖는다. 일부 구현예에서, 질환 기원 부위는 상부관에 있다. 일부 구현예에서, 질환 기원 부위는 하부관에 있다.

[0282] 일부 구현예에서, 대상체는 10 이상의 PD-L1 발현 조합 양성 점수(CPS)를 갖는다. PD-L1 단백질 발현은 조합 양성 점수(CPS)를 사용하여 결정되며, 이는 PD-L1 양성 세포(즉, 종양 세포, 림프구 및 대식구)의 수를 생활성 종양 세포의 총 수로 나눈 다음 100을 곱한 수이다. 일부 구현예에서, 대상체는 10 미만의 PD-L1 발현 CPS를 갖는다. 넥틴 H-점수는 하기 계산에 기반하여, 0 내지 300의 범위이다. H-점수 = [(0 x 음성 세포%) + (1 x 약한 양성 세포%) + (2 x 중등도 양성 세포%) + (3 x 강한 양성 세포%)]. 요로상피암은 일반적으로 260~270의 중앙값 H-점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 0 내지 300의 넥틴-4 H-점수를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 0 내지 250, 0 내지 200, 0 내지 150, 0 내지 100, 또는 0 내지 50의 넥틴-4 H-점수를 갖는다. 일부 구현예

에서, 대상체는 0 내지 200의 넥틴-4 H-점수를 갖는다.

[0283] 5.2.1.3 *체크포인트 억제제 및 펨브롤리주맙과의 조합 치료법*

[0284] **체크포인트 억제제**

[0285] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료받을 수 있는 대상체는 특정 표현형 또는 유전형 특성을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 표현형 또는 유전형 특성의 임의의 순열 및 조합을 갖는다.

[0286] 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 모두 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 표현형 및/또는 유전형 특성의 조직학적 및/또는 세포학적 결정은 이의 전체가 본원에 참조로 포함된, 가장 최근에 분석된 조직에 기반한 미국 임상 종양학 학회/미국 병리학자 컬리지(ASCO/CAP) 가이드라인에 기재된 바와 같이 수행된다. 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 차세대 시퀀싱(예를 들어 Illumina, Inc의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 시퀀싱에 의해 결정된다.

[0287] 이 단락 및 앞 단락에서 제공되는 방법과 같은 이 섹션(섹션 5.2)에 제공된 방법을 포함하는, 본원에 제공된 방법의 다양한 측면 또는 구현예에서, 방법이 본원에 제공되는 인간 대상체는 CPI로의 임의의 사전 치료를 수여받지 않았다. CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 포함하지만 이에 제한되지 않음)로 정의된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제로의 사전 치료를 수여받지 않았다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상체는 아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙으로의 사전 치료를 수여받지 않았다 본원에 사용된 용어 "면역 체크포인트 억제제" 또는 "체크포인트 억제제"(CPI)는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 방해 또는 조절하는 분자를 지칭한다. CTLA-4 및 그 리간드 CD80 및 CD86; 및 PD-1과 그 리간드 PD-L1 및 PD-L2와 같은 수많은 체크포인트 단백질이 알려져 있다(Pardoll, *Nature Reviews Cancer*, **2012**, *12*, 252-264). 다른 예시적인 체크포인트 단백질은 LAG-3, B7, TIM3(HAVCR2), OX40(CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25(IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR(VISTA), 또는 HLA를 포함한다. 이러한 단백질은 T 세포 반응의 공동 자극 또는 억제 상호작용을 담당하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 단백질은 자가-내약성 및 생리학적 면역 반응의 지속기간 및 크기를 조절하고 유지하는 것으로 보인다. 면역 체크포인트 억제제는 항체를 포함하거나 항체로부터 유래된다.

[0288] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 체크포인트 억제제는 암에서 상향조절되는 체크포인트 단백질에 대한 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 체크포인트 억제제는 LAG-3, B7, TIM3(HAVCR2), OX40(CD134), GITR, CD137, CD40, VTCN1, IDO1, CD276, PVRIG, TIGIT, CD25(IL2RA), IFNAR2, IFNAR1, CSF1R, VSIR(VISTA), 또는 HLA를 포함하는 체크포인트 단백질에 대한 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 대한 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, PD-L2 억제제, CTLA-4 억제제, LAG-3 억제제, B7 억제제, TIM3(HAVCR2) 억제제, OX40(CD134) 억제제, GITR 효능제, CD137 효능제, 또는 CD40 효능제, VTCN1 억제제, IDO1 억제제, CD276 억제제, PVRIG 억제제, TIGIT 억제제, CD25(IL2RA) 억제제, IFNAR2 억제제, IFNAR1 억제제, CSF1R 억제제, VSIR(VISTA) 억제제 또는 HLA를 표적화하는 치료제로 구성된 군으로부터 선택된 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 이러한 억제제, 활성화제 또는 치료제가 아래에 추가로 제공된다.

[0289] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 한 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 항-CTLA-4 항체의 예는 US 특허 번호: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720; 및 7,605,238에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 모두 이의 전체가 본원에 포함된다. 한 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 알려짐)이다. 또 다른 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(MDX-010 또는 MDX-101으로도 알려짐)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전 인간 모노클로날 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 Yervoy™로 시판된다.

[0290] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제이다. PD-1/PD-L1 억제제의 예는 US 특허 번호 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, 및 PCT 특허 출원 공개 번호 WO2003042402, WO2008156712, WO2010089411, WO2010036959, WO2011066342, WO2011159877, WO2011082400, 및 WO2011161699에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 모두 이의 전체가 본원에 포함된다.

[0291] "PD-1 길항제"는 암 세포 상에서 발현된 PD-L1의 면역 세포(T 세포, B 세포 또는 자연살해 T 세포) 상에서 발현

된 PD-1에 대한 결합을 차단하는 임의의 화학적 화합물 또는 생물학적 분자를 의미하며, 특정 구현예에서는 암 세포 상에서 발현된 PD-L2의 면역 세포 발현 PD-1에 대한 결합을 또한 차단한다. PD-1 및 그 리간드에 대한 대안적 이름 또는 동의어는 PD-1의 경우 PDCD1, PD1, CD279 및 SLEB2; PD-L1의 경우 PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 및 B7-H; 그리고 PD-L2의 경우 PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc 및 CD273을 포함한다. 인간 개체가 치료받는 본 발명의 임의의 치료 방법, 약물 및 용도에서, PD-1 길항제는 인간 PD-L1의 인간 PD-1에 대한 결합을 차단하고, 특정 구현예에서 인간 PD-L1 및 PD-L2 둘 모두의 인간 PD-1에 대한 결합을 차단한다. 인간 PD-1 아미노산 서열은 NCBI 유전자위 번호: NP_005009에서 찾을 수 있다. 인간 PD-L1 및 PD-L2 아미노산 서열은 각각 NCBI 유전자위 번호: NP_054862 및 NP_079515에서 찾을 수 있다.

[0292] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 또는 길항제이다. 한 구현예에서, PD-1 억제제 또는 길항제는 항-PD-1 항체이다. 한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙(ONO-4538, BMS-936558, 또는 MDX1106으로도 알려짐) 또는 펨브롤리주맙(MK-3475, SCH 900475 또는 람브롤리주맙으로도 알려짐)이다. 한 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체이고 상표명 Opdivo™로 시판된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다. 펨브롤리주맙은 인간화 모노클로날 IgG4 항체이며 상표명 Keytruda™로 시판된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 단독 투여된 CT-011은 재발 시 급성 골수성 백혈병(AML) 치료에 반응을 나타내지 않았다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특별히 조작 제거되고 PD-1에 대해 큰 친화도 및 더 우수한 표적 특이성을 갖는 고유한 결합 특징을 갖는 모노클로날 항체이다. 한 구현예에서, PD-1 항체는 세미플리맙이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 캄렐리주맙이다. 추가 구현예에서, PD-1 항체는 신틸리맙이다. 일부 구현예에서, PD-1 항체는 티스렐리주맙이다. 특정 구현예에서, PD-1 항체는 TSR-042이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 PDR001이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 토리팔리맙이다.

[0293] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 한 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 한 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(두르발루맙)이다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 알려짐)이다. 또 다른 측면에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(MPDL3280A 및 Tecentriq®로도 알려짐)이다. 추가 구현예에서, PD-L1 억제제는 아벨루맙이다.

[0294] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L2 억제제이다. 한 구현예에서, PD-L2 억제제는 항-PD-L2 항체이다. 한 구현예에서, 항-PD-L2 항체는 rHIgM12B7A이다.

[0295] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3) 억제제이다. 한 구현예에서, LAG-3 억제제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(Brignone *et al.*, *J. Immunol.*, **2007**, *179*, 4202-4211). 또 다른 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.

[0296] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제이다. 한 구현예에서, B7 억제제는 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 한 구현예에서, B7-H3 억제제는 항-B7-H3 항체인 MGA271이다(Loo *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, **2012**, 3834).

[0297] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 TIM3(T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 억제제이다(Fourcade *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2175-86; Sakuishi *et al.*, *J. Exp. Med.*, **2010**, *207*, 2187-94).

[0298] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 OX40(CD134) 효능제이다. 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체이다. 한 구현예에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 또 다른 구현예에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.

[0299] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-GITR 항체이다. 한 구현예에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.

[0300] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD137 항체이다. 한 구현예에서, 항-CD137 항체는 우렐루맙이다. 또 다른 구현예에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.

[0301] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD40 항체이다. 한 구현예에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.

[0302] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 재조합 인간 인터루킨-15(rhIL-15)이다.

[0303] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 VTCN 억제제이다. 한 구현예에서, VTCN 억제제는 FPA150이다.

[0304] 한 구현예에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제이다. 한 구현예에서, IDO 억제제는 INCB024360이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 인독시모드이다. 한 구현예에서, IDO 억제제는 에파카도스타트이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 BMS986205이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 나복시모드(Navoximod)이다. 한 구현예에서, IDO 억제제는 PF-06840003이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 KHK2455이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 RG70099이다. 한 구현예에서, IDO 억제제는 IOM-E이다. 또 다른 구현예에서, IDO 억제제는 IOM-D이다.

[0305] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 TIGIT 억제제이다. 특정 구현예에서, TIGIT 억제제는 항-TIGIT 항체이다. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 MTIG7192A이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 BMS-986207이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 OMP-313M32이다. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 MK-7684이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 AB154이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 CGEN-15137이다. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 SEA-TIGIT이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 ASP8374이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 AJUD008이다.

[0306] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 VSIR 억제제이다. 특정 구현예에서, VSIR 억제제는 항-VSIR 항체이다. 한 구현예에서, VSIR 억제제는 MTIG7192A이다. 또 다른 구현예에서, VSIR 억제제는 CA-170이다. 또 다른 구현예에서, VSIR 억제제는 JNJ 61610588이다. 한 구현예에서, VSIR 억제제는 HMBD-002이다.

[0307] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 TIM3 억제제이다. 특정 구현예에서, TIM3 억제제는 항-TIM3 항체이다. 한 구현예에서, TIM3 억제제는 AJUD009이다.

[0308] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD25(IL2RA) 억제제이다. 특정 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 항-CD25(IL2RA) 항체이다. 한 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 다클리주맙이다. 또 다른 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 바실릭시맙이다.

[0309] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 IFNAR1 억제제이다. 특정 구현예에서, IFNAR1 억제제는 항-IFNAR1 항체이다. 한 구현예에서, IFNAR1 억제제는 아니프롤루맙이다. 또 다른 구현예에서, IFNAR1 억제제는 시팔리무맙이다.

[0310] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CSF1R 억제제이다. 특정 구현예에서, CSF1R 억제제는 항-CSF1R 항체이다. 한 구현예에서, CSF1R 억제제는 펙시다르티닙이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 에막투주맙이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 카비랄리주맙이다. 한 구현예에서, CSF1R 억제제는 ARRY-382이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 BLZ945이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 AJUD010이다. 한 구현예에서, CSF1R 억제제는 AMG820이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 IMC-CS4이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 JNJ-40346527이다. 한 구현예에서, CSF1R 억제제는 PLX5622이다. 또 다른 구현예에서, CSF1R 억제제는 FPA008이다.

[0311] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 HLA를 표적화하는 치료제이다. 특정 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 항-HLA 항체이다. 한 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 GSK01이다. 또 다른 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 IMC-C103C이다. 또 다른 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 IMC-F106C이다. 한 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 IMC-G107C이다. 또 다른 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 ABBV-184이다.

[0312] 본원에 기재된 방법은 본원에 기재되고 당분야에서 이해되는 질환을 치료하기 위해 적절한 경우 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 제2 활성 제제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0313] **PD-1 길항제 및 펨브롤리주맙**

[0314] 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 펨브롤리주맙과 조합으로 사용하는, 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 대상체를 포함하는 대상체에서 다양한 암의 치료 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 치료는 1선 치료이다. 다른 구현예에서, 치료는 2선 치료이다.

[0315] 본원에서 대안적으로 "pembro"로 지칭되는, "펨브롤리주맙"(이전에는 MK-3475, SCH 900475 및 람브롤리주맙으로 알려짐)은 문헌(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013))에 기재된 구조를 갖고 표 4에 기재된 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열과 CDR을 포함하는 인간화 IgG4 mAb이다. 펨브롤리주맙은 KEYTRUDA™(Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; 최초 U.S. 승인 2014년, 2021년 3월 업데이트됨)에 대한 처방 정보에 기재된 바와 같이 U.S. FDA에 의해 승인을 받았다.

[0316] 본원에 사용된 바와 같은, 펨브롤리주맙 서열에 관한 "펨브롤리주맙 변이체" 또는 "이의 변형체"는 경쇄 CDR 외부에 위치하는 위치에서 3개, 2개 또는 1개의 보존적 아미노산 치환 및 중쇄 CDR 외부에 위치하는 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 보존적 아미노산 치환을 갖고, 예를 들어 변이체 위치는 FR 영역 또는 불변 영역에 위치하고, 임의로 중쇄의 C-말단 라이신 잔기의 결실을 갖는 것을 제외하고는, 펨브롤리주맙에서와 실질적으로 동일한 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 모노클로날 항체를 의미한다. 다시 말해, 펨브롤리주맙 및 펨브롤리주맙 변이체는 동일한 CDR 서열을 포함하지만, 각각 이의 전장 경쇄 및 중쇄 서열의 3개 또는 6개 이하의 다른 위치에서 보존적 아미노산 치환을 갖기 때문에 서로 상이하다. 펨브롤리주맙 변이체는 하기 특성: PD-1에 대한 결합 친화도 그리고 각각의 PD-L1 및 PD-L2의 PD-1에 대한 결합을 차단하는 능력과 관련하여 펨브롤리주맙과 실질적으로 동일하다.

[0317] 한 구현예에서, 본 발명의 치료, 약물 및 용도에 유용한 PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 인간 PD-1 또는 인간 PD-L1에 특이적으로 결합하는 모노클로날 항체(mAb) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. mAb는 인간 항체, 인간화 항체 또는 키메라 항체일 수 있으며, 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 인간 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 불변 영역으로 구성된 군으로부터 선택되고, 일부 구현예에서 인간 불변 영역은 IgG1 또는 IgG4 불변 영역이다. 일부 구현예에서 항원 결합 단편은 Fab, Fab'-SH, F(ab')2, scFv 및 Fv 단편으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0318] 인간 PD-1에 결합하고 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에 유용한 mAb의 예는 U.S. 특허 번호 US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, 및 US8168757, 그리고 국제 출원 공개 번호 WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, US2011/0271358, 및 WO 2008/156712에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에서 PD-1 길항제로 유용한 특정 항-인간 PD-1 mAb는 문헌(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013))에 기재된 구조를 갖고 표 2에 나타낸 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인, 펨브롤리주맙(MK-3475로도 알려져 있음); 문헌(WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013))에 기재된 구조를 갖고 표 2에 나타낸 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 인간화 IgG4 mAb인, 니볼루맙(BMS-936558); WO2008/156712에 기재된 인간화 항체 h409A11, h409A16 및 h409A17, 및 MedImmune에서 개발되고 있는 AMP-514; 세미플리맙; 캄렐리주맙; 신틸리맙; 티스렐리주맙; 및 토리팔리맙을 포함한다. 본원에서 사용하기 위해 고려되는 추가의 항-PD-1 항체는 MEDI0680(U.S. 특허 번호 8609089), BGB-A317(U.S. 특허 공개 번호 2015/0079109), INCSHR1210(SHR-1210)(PCT 국제 출원 공개 번호 WO2015/085847), REGN-2810(PCT 국제 출원 공개 번호 WO2015/112800), PDR001(PCT 국제 출원 공개 번호 WO2015/112900), TSR-042(ANB011)(PCT 국제 출원 공개 번호 WO2014/179664) 및 STI-1110(PCT 국제 출원 공개 번호 WO2014/194302)을 포함한다.

[0319] 인간 PD-L1에 결합하고 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에 유용한 mAb의 예는 US8383796에 기재되어 있다. 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에서 PD-1 길항제로 유용한 특정 항-인간 PD-L1 mAb는 BMS-936559, MEDI4736, 및 MSB0010718C를 포함한다.

[0320] 일부 구현예에서, PD-1 길항제는 펨브롤리주맙(KEYTRUDA™, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA), 니볼루맙(OPDIVO™, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA), 아테졸리주맙(TECENTRIQ™, Genentech, San Francisco, CA, USA), 두르발루맙(IMFINZI™, AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE), 세미플리맙(LIBTAYO™, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY, USA) 아벨루맙(BAVENCIO™, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 또는 도스탈리맙(JEMPERLI™, GlaxoSmithKline LLC, Philadelphia, PA)이다. 다른 구현예에서, PD-1 길항제는 피딜리주맙(U.S. 특허 번호 7,332,582), AMP-514(MedImmune LLC, Gaithersburg, MD, USA), PDR001(U.S. 특허 번호 9,683,048), BGB-A317(U.S. 특허 번호 8,735,553), 또는 MGA012(MacroGenics, Rockville, MD)이다.

[0321] 한 구현예에서, 본 발명의 방법에서 유용한 PD-1 길항제는 PD-1의 PD-L1 및 PD-L2에 대한 결합을 차단하는 항-PD-1 항체이다. 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도의 일부 구현예에서, PD-1 길항제는 다음을 포함하는, 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다: (a) 각각 서열 번호 24, 25 및 26의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 (b) 각각 서열 번호 29, 30 및 31의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역.

[0322] 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도의 다른 구현예에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 (a) 서열 번호 32를 포함하는 중쇄 가변 영역 또는 이의 변이체, 및 (b) 서열 번호 37을 포함하는 경쇄 가변 영역 또는 이의 변이체를 포함하는, 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 중쇄 가변 영역 서열의 변이체는 프레임워크 영역(즉, CDR 외부)에 최대 6개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동

일하다. 경쇄 가변 영역 서열의 변이체는 프레임워크 영역(즉, CDR 외부)에 최대 3개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 것을 제외하고는 참조 서열과 동일하다.

[0323] 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도의 또 다른 구현예에서, PD-1 길항제는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 (a) 서열 번호 33을 포함하는 중쇄 및 (b) 서열 번호 28을 포함하는 경쇄를 포함하는 모노클로날 항체이다. 한 구현예에서, PD-1 길항제는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하고, 중쇄 및 경쇄는 각각 서열 번호 33 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 항-PD-1 항체이다.

[0324] 모든 상기 치료 방법, 약물 및 용도에서, PD-1 길항제는 PD-L1의 PD-1에 대한 결합을 억제하고, 특정 구현예에서는 PD-L2의 PD-1에 대한 결합도 억제한다. 상기 치료 방법, 약물 및 용도의 일부 구현예에서, PD-1 길항제는 PD-1 또는 PD-L1에 특이적으로 결합하고 PD-L1의 PD-1에 대한 결합을 차단하는, 모노클로날 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0325] 아래의 표 4는 본 발명의 치료 방법, 약물 및 용도에서 사용하기 위한 예시적 항-PD-1 mAb의 아미노산 서열 목록을 제공한다.

표 4

예시적 PD-1 항체 서열

항체 특징	아미노산 서열	서열 번호
펨브롤리주맙 경쇄		
CDR1	RASKGVSTSGYSYLH	24
CDR2	LASYLES	25
CDR3	QHSRDLPLT	26
가변 영역	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASY LESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK	27
경쇄	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASY LESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	28
펨브롤리주맙 중쇄		
CDR1	NYYMY	29
CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN	30
CDR3	RDYRFDMGFDY	31
가변 영역	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGG TNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSS	32
중쇄	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGG TNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	33

[0326]

표 5

본원에 제공된 제형물, 방법 및 용도에서 유용한 추가의 PD-1 항체 및 항원 결합 단편

A. WO 2008/156712에서 hPD-1.08A의 경쇄 및 중쇄 CDR을 포함하는 항체 및 항원 결합 단편		
CDRL1	RASKSVSTSGFSYLH	서열 번호 34
CDRL2	LASNLES	서열 번호 35
CDRL3	QHSWELPLT	서열 번호 36
CDRH1	SYYLY	서열 번호 37
CDRH2	GVNPSNGGTNFSEKFK	서열 번호 38
CDRH3	RDSNYDGGFDY	서열 번호 39
C. WO 2008/156712에서 성숙 h109A 중쇄 가변 영역 및 성숙 KO9A 경쇄 가변 영역 중 하나를 포함하는 항체 및 항원 결합 단편		
중쇄 VR	MDWTWSILFLVAAPTGAHSQVQLVQSGVE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQ APGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRV TLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCA RRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS	서열 번호 40
경쇄 VR	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW YQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRD LPLTFGGGTKVEIK	서열 번호 41 또는
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPLS LPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHW YLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRD LPLTFGQGTKLEIK	서열 번호 42 또는
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCDIVMTQTPLS LPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHW YLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSG SGSGTAFTLKISRVEAEDVGLYYCQHSRD LPLTFGQGTKLEIK	서열 번호 43
D. WO 2008/156712에서 성숙 409 중쇄 및 성숙 KO9A 경쇄 중 하나를 포함하는 항체 및 항원 결합 단편		
중쇄	MAVLGLLFCLVTFPSCVLSQVQLVQSGVE VKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQ APGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRV	서열 번호 44

[0327]

	TLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCA RRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDP EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSR WQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK	
경쇄	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPAT LSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHW YQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSG SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRD LPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	서열 번호 45 또는
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCEIVLTQSPLS LPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHW YLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSG SGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQHSRD LPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	서열 번호 46 또는
	MAPVQLLGLLVLFLPAMRCDIVMTQTPLS LPVTPGEPASISCRASKGVSTSGYSYLHW YLQKPGQSPQLLIYLASYLESGVPDRFSG SGSGTAFTLKISRVEAEDVGLYYCQHSRD LPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC	서열 번호 47

[0328]

[0329] 한 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 불변 영역, 예를 들어 g1, g2, g3 또는 g4 인간 중쇄 불변 영역 또는 이의 변이체와 같은 인간 불변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 경쇄 불변 영역, 예를 들어 람다 또는 카파 인간 경쇄 영역 또는 이의 변이체와 같은 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다. 제한이 아닌 예로서, 인간 중쇄 불변 영역은 g4일 수 있고 인간 경쇄 불변 영역은 카파일 수 있다. 대안적 구현예에서, 항체의 Fc 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 갖는 g4이다(Schuurman, J *et.al.*, *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001). 일부 구현예에서, 상이한 불변 도메인은 본원에 제공된 CDR로부터 유래된 인간화 VL 및 VH 영역에 첨부될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체(또는 단편)의 특정한 의도된 용도가 변경된 효과기 기능을 요구하는 경우, 인간 IgG1 이외의 중쇄 불변 도메인이 사용되거나, 하이브리드 IgG1/IgG4가 활용될 수 있다. 인간 IgG1 항체는 긴 반감기 그리고 보체 활성화 및 항체 의존적 세포성 세포독성과 같은 효과기 기능을 제공하지만, 이러한 활성은 항체의 모든 용도에 요망되지 않을 수 있다. 이러한 경우, 예를 들어 인간 IgG4 불변 도메인이 사용될 수 있다. 본 발명은 IgG4 불변 도메인을 포함하는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 사용을 포함한다. 한 구현예에서, IgG4 불변 도메인은 EU 시스템의 위치 228 및 KABAT 시스템의 위치 241에 상응하는 위치에서 천연 인간 IgG4 불변 도메인(Swiss-Prot 접근 번호 P01861.1)과 상이할 수 있으며, 천연 Ser108은 적절한 사슬 내 디설피드 결합 형성을 방해할 수 있는 Cys106과 Cys109(EU 시스템의 위치 Cys 226과 Cys 229 및 KABAT 시스템의 위치 Cys 239와 Cys 242에 상응함) 사이의 잠재적인 사슬 간 디설피드

결합을 방지하기 위해 Pro로 대체된다. 문헌(Angal *et al*. (1993) *Mol. Imunol*. 30:105)을 참고한다. 다른 경우, 반감기를 증가시키거나 효과기 기능을 감소시키도록 변형된 변형 IgG1 불변 도메인이 사용될 수 있다.

[0330] 또 다른 구현예에서, PD-1 길항제는 상기 기재된 가변 경쇄 도메인 또는 가변 중쇄 도메인 중 하나와 적어도 95%, 90%, 85%, 80%, 75% 또는 50% 서열 동일성을 갖고, PD-1에 대한 특이적 결합을 나타내는 가변 경쇄 도메인 및/또는 가변 중쇄 도메인을 갖는 항체 또는 항원 결합 단백질이다. 본 발명의 치료 방법의 또 다른 구현예에서, PD-1 길항제는 최대 1, 2, 3, 4 또는 5개 이상의 아미노산 치환을 갖고, PD-1에 대한 특이적 결합을 나타내는 가변 경쇄 및 가변 중쇄 도메인을 포함하는 항체 또는 항원 결합 단백질이다.

[0331] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 ADC의 투여 후에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 ADC와 동시에(예를 들어, 동일한 투약 기간에) 투여된다. 또 다른 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 ADC의 투여 후에 투여된다.

[0332] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 다양한 방법에 대한 체크포인트 억제제의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 다양한 방법에 대한 PD-1 길항제, 예를 들어 펨브롤리주맙의 양은 섹션 5.6에 제공된다.

[0333] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료받을 수 있는 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료받을 수 있는 대상체는 인간이다.

[0334] **5.2.1.4** *본원에 제공된 방법의 치료 결과*

[0335] 상기 기재된 바와 같이 쇠약하고, 요로상피암/방광암 이외의 다수의 동반이환을 앓는 시스플라틴 부적격 인간 대상체에 대한 불량한 예후에도 불구하고, 이 섹션(섹션 5.2) 그리고 섹션 3 및 6에 기재된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법은 이러한 시스플라틴 부적격 인간 대상체에게 유익한 치료 결과를 제공할 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 완전 반응을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 완전 반응 또는 부분 반응을 갖는다.

[0336] 일부 구현예에서, 반응(완전 또는 부분 반응)은 종양 또는 암 부위(병변)를 평가함으로써 결정된다. 완전 반응(CR), 부분 반응(PR), 진행성 질환(PD) 및 안정한 질환(SD)을 결정하기 위한 기준은 표 10에 기재되어 있다.

[0337] 일부 구현예에서, 인간 대상체 및 환자는 상호 교환적으로 사용된다. 따라서, 당업자는 인간 대상체가 본원에 제공된 임의의 방법에서 환자와 상호 교환적으로 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0338] 따라서 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 상기 기재된 임의의 하나 이상의 반응 기준에 기반하여 평가될 수 있다.

[0339] 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 30% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 35% 감소에 의해 정의된다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 40% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 45% 감소에 의해 정의된다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 50% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 55% 감소에 의해 정의된다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 60% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 65% 감소에 의해 정의된다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 70% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를

기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 75% 감소에 의해 정의된다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 80% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 85% 감소에 의해 정의된다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 90% 감소에 의해 정의된다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 반응을 가지며, 부분 반응은 기준선 직경 합계를 기준으로 하여 표적 병변의 직경 합계의 적어도 또는 약 95% 감소에 의해 정의된다. 일부 구현예에서, 직경은 병변의 최장 직경에 따라 결정된다. 특정 구현예에서, 직경은 측정면에서 병변의 최장 직경에 따라 결정된다. 일부 구현예에서, 직경은 CT 스캔에 의해 10 ㎜의 최소 크기로 측정면에서 병변의 최장 직경에 따라 결정된다. 특정 구현예에서, 직경은 CT 스캔에 의한 10 ㎜의 최소 크기 및 5 ㎜ 이하의 CT 슬라이스 두께로 측정면에서 병변의 최장 직경에 따라 결정된다.

[0340] 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 또한 질환이 치료 후 안정한지 여부에 기반하여 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 안정한 질환을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 진행성 질환을 갖지 않는다.

[0341] 대안적으로, 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환에 기반한 치료 결과는 치료받은 집단에서 완전 반응, 부분 반응 또는 안정한 질환을 갖는 대상체의 백분율을 평가함으로써 본원에 제공된 방법에 의해 치료받은 인간 대상체 집단에 대해 평가될 수 있다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 치료 결과 또는 유효성 측정은 대상체 집단을 실제로 치료함으로써 달성된 결과에 적용된다. 또 다른 구현예에서, 치료 결과 또는 유효성 측정은 인간 대상체 집단이 본원에 개시된 방법에 의해 치료받은 경우 달성될 수 있는 결과 또는 유효성을 지칭한다. 하기 섹션은 실제 인간 대상체 집단의 치료를 논의하지만, 결과 또는 유효성 측정이 환자 집단에서 달성될 수 있는 상응하는 방법이 또한 본원에 포괄됨이 이해되어야 한다. 요컨대, 상기 기재된 두 시나리오 모두 하기 섹션에 적용된다; 단순성을 유지하고 중복을 피하기 위해 하나의 시나리오만 아래에 기재되어 있다.

[0342] 섹션 3, 5.3, 5.8 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.2)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 엔포르투맙 베도틴이다. 섹션 3, 5.3, 5.8 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.2)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 엔포르투맙 베도틴의 바이오시밀러이다. 섹션 3, 5.2.1.3, 5.8 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.2)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, PD-1 길항제 또는 항-PD-1 항체는 펨브롤리주맙이다.

[0343] 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 2%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 5%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 10%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 10.5%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 15%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 완전 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 20%이다.

[0344] 한 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 2%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 5%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10.5%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 15%이다. 또 다른 구현예에서, 완전 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20%이다.

[0345] 유사하게, 부분 반응의 백분율을 기준으로 사용하여, 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 25%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 30%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받

고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 35%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 40%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 45%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 50%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 53.9%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 54%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 55%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 60%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 65%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 70%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 75%이다.

[0346] 한 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 25%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 35%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 40%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 45%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 50%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 53.9%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 54%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 55%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 60%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 65%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 70%이다. 또 다른 구현예에서, 부분 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 75%이다.

[0347] 또한, 안정한 질환을 갖는 대상체의 백분율은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받은 인간 대상체의 치료 결과에 대한 평가 기준으로 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 10%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 15%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 20%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 22%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 22.4%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 25%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 30%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 35%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 40%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 가진 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 45%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 안정한 질환을 앓는 대상체의 백분율은 적어도 또는 약 50%이다.

[0348] 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 15%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료

받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22.4%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 25%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 35%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 40%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 45%이다. 한 구현예에서, 안정한 질환율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 50%이다.

[0349] 마찬가지로, 완전 반응을 갖는 대상체 및 부분 반응을 갖는 대상체의 백분율의 합계인 객관적 반응율은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받은 인간 대상체에서 치료 결과에 대한 평가 기준으로 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 30%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 35%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 40%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 45%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 50%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 52.7%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 53%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 55%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 60%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 64.5%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 65%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 70%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 75%이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 75.1%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 80%이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 85%이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 적어도 또는 약 90%이다.

[0350] 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 40% 내지 80% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 40% 내지 75% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 40% 내지 70% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 45% 내지 80% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 45% 내지 75% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 45% 내지 70% 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 50% 내지 80% 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 50% 내지 75% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 52.7% 내지 75.1% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 55% 내지 80% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 55% 내지 75% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 55% 내지 70% 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 55% 내지 65% 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 60% 내지 80% 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 60% 내지 75% 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 60% 내지 70% 범위이다. 한 구현예에서, 인

간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 객관적 반응율은 60% 내지 65% 범위이다.

[0351] 한 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 35%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 40%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 45%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 50%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 55%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 60%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 64.5%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 65%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 70%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 85%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 90%이다.

[0352] 한 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 40% 내지 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 40% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 40% 내지 70%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 45% 내지 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 45% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 45% 내지 70%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 50% 내지 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 50% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 52.7% 내지 75.1%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 53% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 55% 내지 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 55% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 55% 내지 70%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 55% 내지 65%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 60% 내지 80%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 60% 내지 75%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 60% 내지 70%이다. 또 다른 구현예에서, 객관적 반응율은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 60% 내지 65%이다.

[0353] 추가로, 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 섹션 6.1.8.2(ii)에 기재된 바와 같이 반응 지속기간에 기반하여 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 5개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 7개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 9개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 10개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 11개월의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 13개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 14개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 15개월의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 16개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 17개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 18개월의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 19개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 20개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 21개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 22개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 23개월의 반응

지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 24개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 25개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 26개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 28개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 29개월의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 30개월의 반응 지속기간을 갖는다.

[0354] 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 29개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 28개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 26개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 25개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 24개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 23개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 21개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 20개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 19개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 18개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 17개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 16개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 15개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 14개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 13개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 12개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 29개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 28개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 26개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 25개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 24개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 23개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 21개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 20개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 19개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 18개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 17개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 16개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 15개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 14개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 13개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 12개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 21개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 20개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 19개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 18개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 17개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 16개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 15개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 14개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 13개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 12개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다.

추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 30개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 27개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 22개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 21개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 20개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 19개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 18개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 17개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 16개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 15개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 14개월 범위의 반응 지속기간을 갖는다.

[0355] 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 5개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 6개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 7개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 8개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 9개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 10개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 11개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 12개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 13개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 14개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 15개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 16개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 17개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에

의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 18개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 19개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 20개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 21개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 22개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 23개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 24개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 25개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 26개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 27개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 28개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 29개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 치료 후 적어도 또는 약 30개월이다.

[0356] 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 23개월 범위이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 5 내지 12개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고,

치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 23개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 12개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 23개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 12개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6.41 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 8 내지 22개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 9 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 10 내지 22개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 11 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 12 내지 12개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 13 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 14 내지 22개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 15 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 16 내지 22개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집

단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 17 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 18 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 8 내지 27개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 9 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 10 내지 27개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 11 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 12 내지 27개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 13 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 14 내지 27개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 15 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 16 내지 27개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 17 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 18 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 19 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 20 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 21 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 22 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 23 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 24 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 8 내지 30개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 9 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 10 내지 30개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 11 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 12 내지 30개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 13 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 14 내지 30개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 15 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 16 내지 30개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 17 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 18 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 19 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 20 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 21 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 22 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 23 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 24 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 25 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 26 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고,

치료받은 집단의 반응 지속기간은 27 내지 30개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 6 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 7 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 8 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 9 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 10 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 11 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 12 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 반응 지속기간은 13 내지 24개월 범위이다.

[0357] 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 5개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 7개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 8개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 9개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 11개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 13개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 14개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 15개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 16개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 17개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 18개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 19개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 21개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 23개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 24개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 25개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 26개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 28개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 29개월이다. 특정 구현예에서, 반응 지속기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30개월이다.

[0358] 대안적으로 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 섹션 6.1.8.2(iv)에 제시된 무진행 생존 기간에 기반하여 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 5개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 7개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 9개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 10개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 11개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 13개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 14개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 15개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 16개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 17개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 18개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 19개월의 무진행 생

존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 20개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 21개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 22개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 23개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 24개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 25개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 26개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 28개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 29개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 30개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 31개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 32개월의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 33개월의 무진행 생존 기간을 갖는다.

[0359] 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 32개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 31개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 30개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 28개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 27개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 26개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 25개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 24개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 23개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 21개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 20개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 19개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 18개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 17개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 16개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 15개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 14개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 13개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 5 내지 12개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 32개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 31개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 30개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 28개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 27개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 26개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 25개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 24개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 23개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 21개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 20개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 19개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 18개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 17개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 16개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 15개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 14개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예

에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 13개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 12개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 32개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 31개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 30개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 28개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 27개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 26개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 25개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 24개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 23개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 21개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 20개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 19개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 18개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 17개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 16개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 15개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 14개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 13개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 12개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 22개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 21 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 22 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 23 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 24 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 25 내지 33개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지

29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 21 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 22 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 23 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 24 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 25 내지 29개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 6 내지 21개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 7 내지 20개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 8 내지 19개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 9 내지 18개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 17개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 16개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 15개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 14개월 범위의 무진행 생존 기간을 갖는다.

[0360] 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 5개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 6개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 7개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 8개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 9개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 10개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 11개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 5개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 12개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 13개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 14개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 15개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 16개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 17개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 18개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 19개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 20개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 21개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 22개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 23개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 24개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 25개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 26개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 27개월이다. 특정 구

현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 28개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 29개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 30개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 31개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 32개월이다. 특정 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 치료 후 적어도 또는 약 33개월이다.

[0361] 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 33개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 32개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 31개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 23개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 5 내지 12개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 33개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 32개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 31개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해

치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 23개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 12개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 33개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 32개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 31개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 30개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 29개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 28개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 27개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 26개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 25개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 24개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 23개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 22개월 범위이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 14개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 13개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 12개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6.41 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 8 내지 33개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 9 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 10 내지 33개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 11 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 12 내지 33개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은

집단의 무진행 생존 기간은 13 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 14 내지 33개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 15 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 16 내지 33개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 17 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 18 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 19 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 20 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 21 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 22 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 23 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 24 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 25 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 26 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 27 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 28 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 29 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 8 내지 29개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 9 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 10 내지 29개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 11 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 12 내지 29개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 13 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 14 내지 29개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 15 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 16 내지 29개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 17 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 18 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 19 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 20 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 21 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 22 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 23 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 24 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 25 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 26 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 27 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 28 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 8 내지 22개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 9 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현

예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 10 내지 22개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 11 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 12 내지 12개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 13 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 14 내지 22개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 15 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 16 내지 22개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 17 내지 22개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 18 내지 22개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 6 내지 21개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 7 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 8 내지 19개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 9 내지 18개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 10 내지 17개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 11 내지 16개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 12 내지 15개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 무진행 생존 기간은 13 내지 24개월 범위이다.

[0362] 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 5개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 7개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 8개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 9개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 11개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 13개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 14개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 15개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 16개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 17개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 18개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 19개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 21개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22개월이다. 일부 구현예에서, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 23개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 24개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 25개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 26개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 28개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약

29개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 31개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 32개월이다. 일부 구현예, 일부 구현예에서, 무진행 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 33개월이다.

[0363] 대안적으로 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 섹션 6.1.8.2(v)에 제시된 전체 생존율에 기반하여 평가될 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 5개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 7개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 9개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 10개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 11개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 13개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 14개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 14.7개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 15개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 16개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 16.1개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 17개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 18개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 19개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 20개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 21개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 22개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 22.3개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 23개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 24개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 25개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 26개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 27개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 28개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 29개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 30개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 31개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 32개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 33개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 34개월의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 적어도 또는 약 35개월의 전체 생존 기간을 갖는다.

[0364] 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 34개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 33개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 31개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 29개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 28개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 27개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 26개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 10 내지 25개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 11 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 12 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 13 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 14 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 35개월 범위의 전체

생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 21 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 22 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 23 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 24 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 25 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 26 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 27 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 28 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 29 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 30 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 31 내지 35개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 21 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 22 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 23 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 24 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 25 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 26 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 27 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 28 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 29 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 30 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 31 내지 32개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 15 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 21 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 22 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 23 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 24 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 25 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 26 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 27 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 28 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 29 내지 30개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 16 내지 29개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 29개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 28개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 28개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 27개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 27개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 17 내지 26개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 26개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 18 내지 25개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 25개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 19 내지 24개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 24개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 치료 후 20 내지 23개월 범위의 전체 생존 기간을 갖는다.

[0365] 추가로, 일부 구현예에서, 전체 생존 기간은 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간을 평가하여 본원에 제공된 방법에 의해 치료받은 인간 대상체 집단에 대해 평가된다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 5개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 6개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 7개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 8개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 9개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 10개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 10.51개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 11개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 12개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 13개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 14개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 14.7개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 15개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 16개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 16.1개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 17개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 18개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 19개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단에서 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 20개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 21개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 22개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 22.3개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 23개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 24개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 25개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 26개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 27개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 28개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 29개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 30개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 31개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 32개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 33개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도

또는 약 34개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 중앙값 또는 평균 전체 생존 기간은 적어도 또는 약 35개월이다.

[0366] 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 35개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 34개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 33개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 32개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 31개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 30개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 28개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 27개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 26개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 10 내지 25개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 11 내지 35개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 12 내지 35개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 13 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 14 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 14 내지 35개월. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 15 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 16 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 17 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 18 내지 35개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 19 내지 35개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 15 내지 30개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 16 내지 30개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 16 내지 29개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 17 내지 29개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 17 내지 28개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 18 내지 28개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 18 내지 27개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 17 내지 27개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 17 내지 26개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 18 내지 26개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 18 내지 25개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 19 내지 25개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 19 내지 24개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 20 내지 24개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상체 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받고, 치료받은 집단의 전체 생존 기간은 20 내지 23개월 범위이다.

[0367] 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 5개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 6개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 7개월이다. 한 구현

예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 8개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 9개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 10개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 11개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 12개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 13개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 14개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 15개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 16개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 17개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 18개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 19개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 20개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 21개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 22.3개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 23개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 24개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 25개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 26개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 27개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 28개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 29개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 30개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 31개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 32개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 33개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 34개월이다. 한 구현예에서, 중앙값 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 적어도 또는 약 35개월이다.

[0368] 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 34개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 33개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 32개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 31개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 29개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 28개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 27개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 26개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 10 내지 25개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 11 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 12 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 13 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 14 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 15 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 16 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 17 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 18 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 19 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 15 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 16 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 16 내지 29개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 17 내지 29개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은

방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 17 내지 28개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 18 내지 28개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 18 내지 27개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 17 내지 27개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 17 내지 26개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 18 내지 26개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 18 내지 25개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 19 내지 25개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 19 내지 24개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 20 내지 24개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 20 내지 23개월이다.

[0369] 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 25 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 26 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 27 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 28 내지 30개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 26 내지 31개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 27 내지 31개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 28 내지 31개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 29 내지 31개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 27 내지 32개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 28 내지 32개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 29 내지 32개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 32개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 28 내지 33개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 29 내지 33개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 33개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 31 내지 33개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 29 내지 34개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 34개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 31 내지 34개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 32 내지 34개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 30 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 31 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 32 내지 35개월이다. 한 구현예에서, 전체 생존 기간은 방법으로 치료받은 대상체 집단에 대해 33 내지 35개월이다.

[0370] **5.2.2 추가 선택 기준에 기반하여 환자 집단에서 암을 치료하는 방법**

[0371] 대상체에서 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 암은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 마커 및/또는 특성을 갖는다. 또한 대상체에서 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 대상체는 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는다.

[0372] 한 측면에서, 대상체에 유효량의 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 대상체는 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는다.

[0373] 일부 측면에서, 대상체에 유효량의 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 암은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 마커 및/또는 특성을 갖는다.

[0374] 또 다른 측면에서, 대상체에 유효량의 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 방지 또

는 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 대상체는 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는다. 추가 측면에서, 대상체에 유효량의 항체 약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 암은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 마커 및/또는 특성을 갖는다.

[0375] 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2 그리고 섹션 3 및 6을 포함하는 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 인간 대상체이다.

[0376] 본원에 제공된 모든 방법 및 구체적으로 섹션 5.2.1 및 5.2.2에 기재된 것들에서: 사용될 수 있는 ADC를 포함하는 치료제는 섹션 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 및 6에 기재되며, 치료를 위한 환자 선택은 본원에 기재되고 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2 그리고 섹션 3 및 6에 예시되고, 치료제를 투여하기 위한 투약 요법 및 약학 조성물은 아래 섹션 5.4, 5.6, 5.7, 및 섹션 6에 기재되고, 치료제를 확인하고, 환자를 선택하고, 이들 방법의 결과를 결정하고 및/또는 이들 방법에 대해 임의의 방식으로 기준으로 작용하기 위해 사용될 수 있는 바이오마커는 본원에 기재되고 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2 그리고 섹션 3 및 6에 예시되며, 바이오마커는 섹션 5.8에 기재된 바와 같이 또는 당분야에 알려진 바와 같이 결정될 수 있고, 본원에 제공된 방법에 대한 치료 결과는 이 섹션(섹션 5.2.1.4를 포함하는 섹션 5.2) 그리고 섹션 3 및 6에 기재되고, 본원에 제공된 방법에 대한 추가 치료 결과는 본원에 기재된 바이오마커, 예를 들어 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2 그리고 섹션 3 및 6에 기재되고 예시된 것들의 개선일 수 있고, ADC 및 다른 치료제를 포함하는 조합 치료법은 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 5.5에 기재된다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 방법이 상기 및 아래에 기재된 바와 같은 환자, 치료제, 투약 요법, 바이오마커 및 치료 결과의 모든 순열 및 조합을 포함함을 이해할 것이다.

[0377] **5.3 방법을 위한 항체 약물 접합체**

[0378] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법에서 사용된 ADC는 본원 및/또는 그 전체가 본원에 참조로 포함된 US 특허 번호 8,637,642에 기재된 항-191P4D12 ADC를 포함하거나 이것이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법을 위해 제공된 항-191P4D12 항체 약물 접합체는 섹션 5.3.2 및 5.3.4에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하여 본원에 제공된 바와 같은 세포독성제의 하나 이상의 단위(약물 단위, 또는 D)에 접합된, 섹션 3, 5.3.1, 및 6을 포함하여 본원에 제공된 바와 같은 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 특정 구현예에서, 세포독성제(약물 단위 또는 D)는 섹션 5.3.3에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하여 본원에 제공된 바와 같이 직접적 또는 링커 단위(LU)를 통해 공유 연결될 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 하기 화학식을 갖거나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0380] [화학식 I]

[0381] $L-(LU-D)_p$

[0382] 식 중,

[0383] L은 항체 단위, 예를 들어 섹션 3, 5.3.1, 및 6에 제공된 바와 같은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

[0384] (LU-D)는 링커 단위-약물 단위 모이어티이고,

[0385] LU-는 예를 들어 섹션 5.3.3에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같은 링커 단위이고,

[0386] D는 예를 들어 섹션 5.3.2 및 5.3.4에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같은 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고;

[0387] p는 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 추가 예를 갖는 1 내지 20의 정수이다.

[0388] 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지

16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3 범위이다. 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4 범위이다. 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 일부 구현예에서는, p는 약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서는, p는 약 14이다. 일부 구현예에서는, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 일부 구현예에서는, p는 약 20이다.

[0389] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 하기 화학식을 갖거나 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다:

[0390] [화학식 II]

[0391] $L-(A_a-W_w-Y_y-D)_p$

[0392] 식 중,

[0393] L은 항체 단위, 예를 들어 섹션 3, 5.3.1, 및 6에 제공된 바와 같은 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고;

[0394] $-A_a-W_w-Y_y-$는 링커 단위(LU)이며,

[0395] -A-는 스트레처 단위이며,

[0396] a는 0 또는 1이고,

[0397] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이고,

[0398] w는 0 내지 12의 정수이고,

[0399] -Y-는 자가-희생 스페이서 단위이며,

[0400] y는 0, 1 또는 2이고,

[0401] 각각 예를 들어 섹션 5.3.3에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같고;

[0402] D는 예를 들어 섹션 5.3.2 및 5.3.4에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같은 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고;

[0403] p는 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 추가 예를 갖는 1 내지 20의 정수이다.

[0404] 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3 범위이다. 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4 범위이다. 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 일부 구현예에서는, p는 약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서는, p는 약 14이다. 일부 구현예에서는, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서는, p는 약

19이다. 일부 구현예에서는, p는 약 20이다. 일부 구현예에서, w가 0이 아닐 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 1이고 w 및 y는 0이다.

[0405] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 일부 특정 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 MMAE를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이것이다.

[0406] 복수의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 경우, 약물 부하는 항체 단위당 약물 분자의 평균 수 p로 나타낸다. 약물 부하는 항체당 1~20개 약물(D) 범위일 수 있다. 접합 반응의 준비에서 항체당 평균 약물 수는 질량 분광측정, ELISA 검정 및 HPLC와 같은 통상적 수단으로 특성규명될 수 있다. p 측면에서 항체 약물 접합체의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 부하를 갖는 항체 약물 접합체로부터의 특정 값인 동종 항체 약물 접합체의 분리, 정제 및 특성규명은 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 예시적인 구현예에서, p는 2 내지 8이다.

[0407] 본원에 제공된 방법을 위한 ADC의 추가 구현예는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0408] 섹션 3, 5.2, 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하여 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 엔포르투맙 베도틴이다. 섹션 3, 5.2, 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하여 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 엔포르투맙 베도틴의 바이오시밀러이다.

[0409] **5.3.1 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편**

[0410] 한 구현예에서, 넥틴-4 관련 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다(**도 1a** 참고). 191P4D12 단백질을 암호화하는 상응하는 cDNA는 서열 번호 1의 서열을 갖는다(**도 1a** 참고).

[0411] 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 넥틴-4 관련 단백질에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 예를 들어, 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 넥틴-4 단백질에 결합하는 항체는 넥틴-4 변이체 및 이의 동족체 또는 유사체와 같은 넥틴-4 관련 단백질에 결합할 수 있다.

[0412] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 모노클로날 항체이다.

[0413] 일부 구현예에서, 항체는 **도 1b** 및 **1c**에 나타낸 바와 같이, 서열 번호 4의 아미노산 서열(서열 번호 3의 cDNA 서열)을 포함하는 중쇄 및/또는 서열 번호 6의 아미노산 서열(서열 번호 5의 cDNA 서열)을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0414] 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22(서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 136번째 아미노산(세린)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23(서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르기닌)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22(서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 136번째 아미노산(세린)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 중쇄 가변 영역 서열의 상응하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23(서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르기닌)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 경쇄 가변 영역 서열의 상응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22(서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 136번째 아미노산(세린)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23(서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르기닌)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22(서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 136번째 아미노산(세린)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 중쇄 가변 영역 서열의 상응하는 상보성 결정 영역 1(CDR-H1), CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23(서열 번호 8의 23번째 아미노

산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르기닌)까지의 범위의 아미노산 서열임)에 제시된 경쇄 가변 영역 서열의 상응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 서열 번호 22, 서열 번호 23, 서열 번호 7 및 서열 번호 8은 **도 1d** 및 **도 1e**에 나타낸 바와 같고 아래에 나열된다:

[0415] 서열 번호 22

[0416] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSS

[0417] 서열 번호 23

[0418] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

[0419] 서열 번호 7

[0420] MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0421] 서열 번호 8

[0422] MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0423] CDR 서열은 잘 알려진 번호 지정 시스템에 따라 결정될 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있고 잘 알려진 번호 지정 시스템에 의해 정의되었다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성에 기반하며 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, Kabat *et al.*, 상기 문헌 참고). 대신에 Chothia는 구조적 루프의 위치를 언급한다(예를 들어, Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17 참고). Kabat 번호 지정 규칙을 사용하여 번호 지정될 때 Chothia CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 간에서 변한다(이는 Kabat 번호 지정 체계가 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문이다; 35A도 35B도 존재하지 않는 경우, 루프는 32에서 끝나고; 35A만 존재하는 경우, 루프는 33에서 끝나고; 35A 및 35B가 둘 모두 존재하는 경우 루프는 34에서 끝남). AbM 초가변 영역은 Kabat CDR과 Chothia 구조적 루프 간의 타협을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다(예를 들어, Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010) 참고). "Contact" 초가변 영역은 이용 가능한 복합 결정 구조의 분석에 기반한다. 개발되어 널리 채택되고 있는 또 다른 범용 번호 지정 시스템은 ImMunoGeneTics(IMGT) Information System®(Lafranc *et al.*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)이다. IMGT는 인간 및 다른 척추동물의 면역글로불린(IG), T세포 수용체(TCR) 및 주조직 적합성 복합체(MHC)에 특화된 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 모두의 관점에서 언급된다. 면역글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 "위치"는 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 번호 지정 시스템을 사용하여 종 간에 보존되고 루프라고 하는 구조에 존재하므로 CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 확인된다. 이 정보는 한 종의 면역글로불린으로부터의 CDR 잔기를 전형적으로 인간 항체로부터의 수신자 프레임워크로 이식 및 대체하기 위해 사용될 수 있다. 추가 번호 지정 시스템(AHon)이 Honegger 및 Plückthun에 의해 개발되었다(2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70). 예를 들어 Kabat 번호 지정 및 IMGT 고유 번호 지정 시스템을 포함하는, 번호 지정 시스템 간 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, Kabat, 상기 문헌; Chothia and Lesk, 상기 문헌; Martin, 상기 문헌; Lefranc *et al.*, 상기 문헌 참고). 각각의 이들 초가변 영역 또는 CDR로부터의 잔기를 상기 표 1에 표시한다.

[0424] 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Kabat 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산

서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0425] 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0426] 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Chothia 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0427] 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Contact 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Contact 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0428] 또 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0429] 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Kabat 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0430] 일부 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0431] 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Chothia 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0432] 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Contact 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Contact 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0433] 또 다른 구현예에서, 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0434] 상기 기재된 바와 같이, 상이한 번호 지정 시스템에 따른 CDR 서열은 예를 들어 항원 수용체 번호 지정 및 수용체 분류(ANARCI)에 의해 제공된 것과 같은 온라인 도구를 사용하여 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, ANARCI에 의해 결정된 바와 같은 Kabat 번호 지정에 따라 서열 번호 22 내의 중쇄 CDR 서열 및 서열 번호 23 내의 경쇄 CDR 서열을 아래 표 6에 열거한다.

표 6

	서열 번호 22의 VH	서열 번호 23의 VL
CDR1	SYNMN(서열 번호 9)	RASQGISGWLA(서열 번호 12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKG(서열 번호 10)	AASTLQS(서열 번호 13)
CDR3	AYYYGMDV(서열 번호 11)	QQANSFPPT(서열 번호 14)

[0435]

[0436] 또 다른 예에 있어서, ANARCI에 의해 결정된 바와 같은 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 22 내의 중쇄 CDR 서열 및 서열 번호 23 내의 경쇄 CDR 서열을 아래 표 7에 열거한다.

표 7

	서열 번호 22의 VH	서열 번호 23의 VL
CDR1	GFTFSSYN(서열 번호 16)	QGISGW(서열 번호 19)
CDR2	ISSSSSTI(서열 번호 17)	AAS(서열 번호 20)
CDR3	ARAYYYGMDV(서열 번호 18)	QQANSFPPT(서열 번호 21)

[0437]

[0438] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0439] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3, 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함한다.

[0440] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3, 서열 번호 12의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함한다.

[0441] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열로 구성된 CDR-H3, 서열 번호 19의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열로 구성된 CDR-L3을 포함한다.

[0442] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0443] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22의 아미노산 서열로 구성된 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열로 구성된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0444] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0445] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열로 구성된 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열로 구성된 경쇄를 포함한다.

[0446] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 특이성, 열안정성, 발현 수준, 효과기 기능, 글리코실화, 면역원성 감소 또는 용해도를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 생물학적 특성을 최적화하는 것이 요망될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 항체에 더하여, 항체 변이체가 제조될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 항체 변이체는 암호화 DNA에 적절한 뉴클레오티드 변화를 도입하고/하거나 원하는 항체 또는 폴리펩티드를 합성하여 제조될 수 있다. 당업자는 아미노산 변화가 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변화시키거나 막 고정 특성을 변경하는 것과 같이 항체의 번역 후 과정을 변경할 수 있음을 이해한다.

[0447] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 예를 들어 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 화학적으로 변형된다. 항체 유도체는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 화학적으로 변형된 항체를 포함할 수 있다. 특정 화학적 절단, 아세틸화, 제형화, 투니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 알려진 기술에 의해 임의의 수많은 화학적 변형이 수행될 수 있다. 추가로, 항체는 하나 이상의 비전통적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0448] 변이는 원래 항체 또는 폴리펩티드와 비교하여 아미노산 서열의 변화를 초래하는 단일 도메인 항체 또는 폴리펩티드를 암호화하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 아미노산 치환은 하나의 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 포함하는 또 다른 아미노산으로 대체한 결과, 예를 들어 류신의 세린으로의 대체, 예를 들어 보존적 아미노산 대체일 수 있다. 예를 들어 아미노산 치환을 초래하는 부위-지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발을 포함하는, 당업자에게 알려진 표준 기술이 본원에 제공된 분자를 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입하기 위해 사용될 수 있다. 삽입 또는 결실은 임의로 약 1 내지 5개 아미노산 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 치환, 결실 또는 삽입은 원래 분자에 비해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환은 하나 이상의 예측된 비필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용 가능한 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 수행하고 모 항체에 의해 나타나는 활성에 대해 생성된 변이체를 시험함으로써 결정될 수 있다.

[0449] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기부터 여러 잔기를 함유하는 폴리펩티드에 이르는 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다.

[0450] 보존적 아미노산 치환에 의해 생성된 항체가 본 개시에 포함된다. 보존적 아미노산 치환에서, 아미노산 잔기는 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 대체된다. 상기 기재된 바와 같이, 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 패밀리가 당분야에 정의되어 있다. 이러한 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어 아스파르트산, 글루탐산), 비하전 극성 측쇄(예를 들어 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이유발과 같이 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성을 보유하는 돌연변이체를 확인하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이유발 후, 특성을 유지하기 위해 또는 유의하게 변화시키지 않기 위해 암호화된 단백질이 발현될 수 있고 단백질의 활성은 보존적(예를 들어, 유사한 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산기 내) 치환으로 결정될 수 있다.

[0451] 아미노산은 이의 측쇄 특성의 유사성에 따라 그룹화될 수 있다(예를 들어, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975) 참고): (1) 비극성: Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Trp(W), Met(M); (2) 비하전 극성: Gly(G), Ser(S), Thr(T), Cys(C), Tyr(Y), Asn(N), Gln(Q); (3) 산성: Asp(D), Glu(E); 및 (4) 염기성: Lys(K), Arg(R), His(H). 대안적으로, 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 기반하여 그룹으로 나뉠 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0452] 예를 들어, 항체의 적절한 입체형태를 유지하는 데 관여되지 않는 임의의 시스테인 잔기도 분자의 산화 안정성을 개선하고 비정상 가교를 방지하기 위해 예를 들어 알라닌 또는 세린과 같은 또 다른 아미노산으로 치환될 수

있다.

[0453] 변형은 올리고뉴클레오티드-매개(부위-지정) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이유발과 같은 당분야에 알려진 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 부위-지정 돌연변이유발(예를 들어, Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 및 Zoller *et al.*, 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 참고), 카세트 돌연변이유발(예를 들어 Wells *et al.*, 1985, Gene 34:315-23 참고), 또는 다른 알려진 기술이 항-항-MSLN 항체 변이체 DNA를 생성하기 위해 클로닝된 DNA 상에서 수행될 수 있다.

[0454] 항체의 공유 변형은 본 개시의 범위 내에 포함된다. 공유 변형은 항체의 표적화된 아미노산 잔기를 항체의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시키는 것을 포함한다. 다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 상응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 라이신의 하이드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실기의 인산화, 라이신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노기의 메틸화(예를 들어, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983) 참고), N-말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C-말단 카복실기의 아미드화를 포함한다.

[0455] 본 개시의 범위 내에 포함되는 항체의 다른 유형의 공유 변형은 항체 또는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴 변경(예를 들어, Beck *et al.*, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 및 Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80 참고), 및 예를 들어, U.S. 특허 번호 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; 또는 4,179,337에 제시된 방식으로 항체의 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌 중 하나로의 연결을 포함한다.

[0456] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄/경쇄의 이러한 구현예는 하기와 같이 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 제시된 중쇄와 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함하며, CDR(CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 서열 번호 7에 제시된 중쇄의 CDR과 동일하다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 제시된 경쇄와 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함하며, CDR(CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3)은 서열 번호 8에 제시된 경쇄의 CDR과 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 조합 또는 순열로 이 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 포함한다.

[0457] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 이러한 구현예가 하기와 같이 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단

편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역과 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하며, CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)은 서열 번호 22에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR과 동일하다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 70% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 75% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 80% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 85% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 90% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 95% 초과의 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 제시된 경쇄 가변 영역과 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하며, CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR과 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 조합 또는 순열로 이 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0458] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하며, 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0459] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3) 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열로 구성된 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하며, 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0460] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하며,

[0461] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고;

[0462] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 제시된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함한다.

[0463] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하며,

[0464] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 제시된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고;

[0465] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 제시된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 구성된 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함한다.

[0466] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1

의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 항체는 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열로 구성된 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하며, 항체는 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다. 본 개시의 항체의 불변 영역으로서, 임의의 하위클래스의 불변 영역이 선택될 수 있다. 한 구현예에서, 중쇄 불변 영역으로서 인간 IgG1 불변 영역 및 경쇄 불변 영역으로서 인간 Ig 카파 불변 영역이 사용될 수 있다.

[0467] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 항체는 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열로 구성된 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 항체는 본원에 제공된 항-넥틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0468] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하며,

[0469] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고;

[0470] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0471] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 이러한 구현예가 하기와 같이 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 조합 또는 순열로 이 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0472] 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며,

[0473] (a) 중쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의

중쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고;

[0474] (b) 경쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0475] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 경쇄의 이러한 구현예가 하기와 같이 추가로 제공된다. 일부 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다. 일부 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양 수집처(ATCC) 접근 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 조합 또는 순열로 이 단락에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 포함한다.

[0476] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 특정 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 VC1 도메인에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VC1 도메인에 결합하지만 191P4D12의 C1C2 도메인에는 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 첫 번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 첫 번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 위치한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 첫 번째 내지 10번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 11번째 내지 20번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 21번째 내지 30번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 31번째 내지 40번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 41번째 내지 50번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 51번째 내지 60번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 61번째 내지 70번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 71번째 내지 80번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 81번째 내지 90번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 91번째 내지 100번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 101번째 내지 110번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 111번째 내지 120번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 121번째 내지 130번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 131번째 내지 140번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 141번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 특정 구현예의 결합 에피토프는 WO 2012/047724

에서 결정 및 기재되었으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0477] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰되는 191P4D12 변이체 간에 공통적인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰되는 191P4D12 다형성 간에 공통적인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 암에서 관찰되는 191P4D12 다형성 간에 공통적인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12 또는 191P4D12 변이체에 결합, 이를 내재화, 파괴 또는 이의 생물학적 기능을 조절할 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12와 리간드, 기질 및 결합 파트너 간의 상호작용을 파괴할 191P4D12의 에피토프에 결합한다.

[0478] 본원에 제공된 조작된 항체는 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 변형이 이루어진 것들을 포함한다(예를 들어, 항체의 특성을 개선하기 위해). 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 겪은 항체는 항체가 유래된 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 이의 생식계열 구성으로 되돌리기 위해, 체세포 돌연변이는 예를 들어 부위 지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발에 의해 생식계열 서열로 "역돌연변이"(예를 들어, 류신에서 메티오닌으로 "역돌연변이")될 수 있다. 이러한 "역돌연변이된" 항체가 또한 본 개시에 포괄되도록 의도된다.

[0479] 프레임워크 변형의 또 다른 유형은 T-세포 에피토프를 제거하여 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키기 위해 프레임워크 영역 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키는 것이 관여된다. 이 접근은 "탈면역화"로도 지칭되며 Carr 등의 U.S. 특허 공개 번호 2003/0153043에 더 상세히 기재되어 있다.

[0480] 프레임워크 또는 CDR 영역 내에서 이루어진 변형에 추가적으로 또는 대안적으로, 본 개시의 항체는 전형적으로 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원 의존적 세포성 세포독성과 같은 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해, Fc 영역 내 변형을 포함하도록 조작될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 또한 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해 화학적으로 변형되거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 그 글리코실화를 변경하도록 변형될 수 있다. 이들 구현예가 각각 아래에서 더 상세히 기재된다.

[0481] 한 구현예에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 변경되도록, 예를 들어 증가 또는 감소하도록 변형된다. 이 접근은 Bodmer 등의 U.S. 특허 번호 5,677,425에 추가 기재되어 있다. 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 항-191P4D12 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 CH1의 힌지 영역에 있는 시스테인 잔기의 수가 변경된다.

[0482] 또 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체의 생물학적 반감기를 감소시키기 위해 항체의 Fc 힌지 영역이 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스타필로코커스 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역으로 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 도입된다. 이 접근은 Ward 등의 U.S. 특허 번호 6,165,745에 더 상세히 기재되어 있다.

[0483] 또 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체는 그 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근이 가능하다. 예를 들어, 돌연변이는 Ward의 U.S. 특허 번호 6,277,375에 기재된 바와 같이 도입될 수 있다. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 Presta 등의 U.S. 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022에 기재된 바와 같이, IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개 루프로부터 취해진 구제 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경될 수 있다.

[0484] 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 항체의 효과기 기능(들)을 변경하기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 특이적 잔기로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화도를 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력을 보유하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 그에 대한 친화도가 변경되는 효과기 리간드는 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 구성요소일 수 있다. 이 접근은 둘 모두 Winter 등의 U.S. 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에 더 상세히 기재되어 있다.

[0485] 항-191P4D12 항체와 191P4D12 관련 단백질의 반응성은 웨스턴 블롯, 면역침전, ELISA, 및 적절한 경우

191P4D12 관련 단백질, 191P4D12 발현 세포 또는 이의 추출물을 사용하는 FACS 분석을 포함하는 다수의 잘 알려진 수단에 의해 확립될 수 있다. 191P4D12 항체 또는 이의 단편은 검출 가능한 마커로 표지되거나 제2 분자에 접합될 수 있다. 적합한 검출 가능 마커는 방사성동위원소, 형광 화합물, 생물발광 화합물, 화학발광 화합물, 금속 킬레이트제 또는 효소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 2개 이상의 191P4D12 에피토프에 특이적인 이중특이적 항체는 당분야에 일반적으로 알려진 방법을 사용하여 생성된다. 동종이량체 항체는 또한 당분야에 알려진 가교 기술에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, Wolff *et al.*, Cancer Res. 53: 2560-2565).

[0486] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체이다. Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄는 서열 번호 7의 20번째 E 잔기부터 466번째 K 잔기까지의 범위의 아미노산 서열로 구성되며 Ha22-2(2,4)6.1의 경쇄는 서열 번호 8 서열의 23번째 D 잔기부터 236번째 C 잔기까지의 범위의 아미노산 서열로 구성된다.

[0487] Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체를 생성하는 하이브리도마는 2010년 8월 18일자로 미국 유형 배양 수집처(ATCC) P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108에 (Federal Express를 통해) 발송되었고 접근 번호 PTA-11267이 부여되었다.

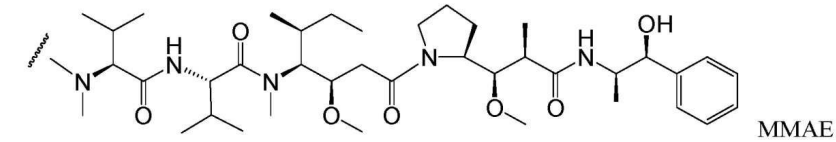
[0488] 항-넥틴-4 항체의 추가 구현예는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0489] **5.3.2 세포독성제(약물 단위)**

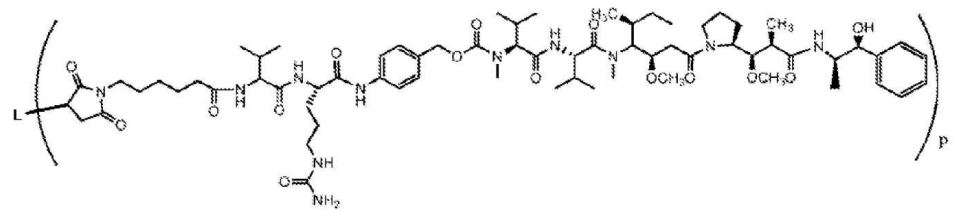
[0490] 본원에 제공된 방법에서 사용된 ADC가 세포독성제에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하기 때문에, 본 개시는 방법에서 사용하기 위한 ADC의 일부로서의 세포독성제에 대한 다양한 구현예를 추가로 제공한다. 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하여 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 튜불린 파괴제를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이것이다. 한 구현예에서, 세포독성제는 튜불린 파괴제이다. 일부 구현예에서, 튜불린 파괴제는 돌라스타틴, 아우리스타틴, 헤미아스텔린, 빈카 알칼로이드, 메이탄시노이드, 에리불린, 콜히친, 플로카불린, 포몹신, 에포틸론, 크립토피신, 및 탁산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 한 특정 구현예에서, 튜불린 파괴제는 아우리스타틴이다. 추가의 특정 구현예에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), AFP 또는 오리스타인 T이다. 또 다른 특정 구현예에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다.

[0491] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하여 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 US 특허 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재된 세포독성제를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로부터 선택된 임의의 제제이며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0492] 일부 구현예에서, 아우리스타틴은 MMAE이다(물결선은 항체 약물 접합체의 링커에 대한 공유 부착을 표시함).

[0493] 
MMAE

[0494] 일부 구현예에서, MMAE 및 링커 구성요소(본원에 추가로 기재됨)을 포함하는 예시적 구현예는 하기 구조를 갖는다(식 중, L은 항체(예를 들어 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)를 나타내고 p는 1 내지 12 범위임):

[0495] 

[0496] 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 2

내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3 범위이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4 범위이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 9이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 앞 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서 p는 약 20이다.

[0497] 전형적으로, 펩티드 기반 약물 단위는 2개 이상의 아미노산 및/또는 펩티드 단편 간에 펩티드 결합을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 펩티드 결합은 예를 들어 펩티드 화학 분야에서 잘 알려진 액상 합성 방법(E. Schröder and K. Lübke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press 참고)에 따라 제조될 수 있다. 아우리스타틴/돌라스타틴 약물 단위는 문헌(US 5635483; US 5780588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863; 및 Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784)의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0498] 세포독성제의 추가 구현예는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0499] 5.3.3 링커

[0500] 전형적으로, 항체 약물 접합체는 약물 단위(예를 들어, MMAE)와 항체 단위(예를 들어, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 간에 링커 단위를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출하도록, 세포내 조건 하에서 절단 가능하다. 또 다른 구현예에서, 링커 단위는 절단 불가능하고 예를 들어 항체 분해에 의해 약물이 방출된다. 일부 구현예에서, 링커는 세포내 환경(예를 들어, 리소좀 또는 엔도좀 또는 소포 내)에 존재하는 절단제에 의해 절단 가능하다. 링커는 예를 들어 리소좀 또는 엔도좀 프로테아제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포내 펩티다제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 예를 들어, 암성 조직에서 고도로 발현되는 티올 의존적 프로테아제 카텝신-B에 의해 절단 가능한 펩티딜 링커(예를 들어, Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커(서열 번호 15))가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩티딜 링커는 적어도 2개 아미노산 길이 또는 적어도 3개 아미노산 길이이다. 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 pH 민감성이며, 즉 특정 pH 값에서 가수분해에 민감하다. 전형적으로 pH 민감성 링커는 산성 조건 하에 가수분해 가능하다. 예를 들어, 리소좀에서 가수분해 가능한 산-불안정 링커(예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니틱 아미드, 오르소에스테르, 아세탈, 케탈 등)가 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 링커는 환원 조건 하에서 절단 가능하다(예를 들어, 디설피드 링커). 예를 들어 SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것들을 포함하여, 다양한 디설피드 링커가 당분야에 알려져 있다.

[0501] "링커 단위"(LU)는 약물 단위와 항체 단위를 연결하여 항체 약물 접합체를 형성하기 위해 사용될 수 있는 2기능성 화합물이다. 일부 구현예에서, 링커 단위는 다음 화학식을 갖는다:

[0502] $-A_a-W_w-Y_y-$

[0503] 식 중, -A-는 스트레처 단위이고,

[0504] a는 0 또는 1이고,

[0505] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이고,

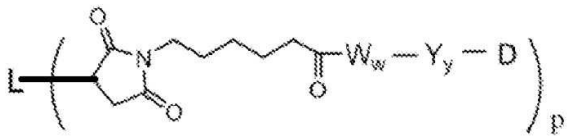
[0506] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,

[0507] -Y-는 자가-희생 스페이서 단위이고,

[0508] y는 0, 1 또는 2이다.

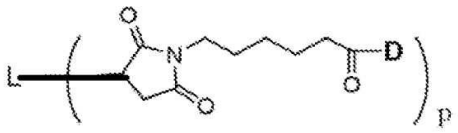
[0509] 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 2 내지 12이고, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 1이고, w 및 y는 0이다. 링커 및 각각의 스트레처 단위, 아미노산 단위 및 스페이서 단위는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0510] 항체-약물 접합체의 구현예는 다음을 포함할 수 있다:



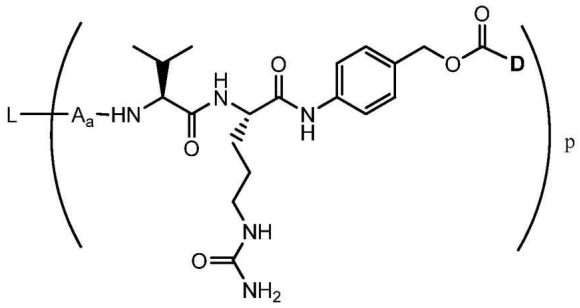
[0511]

[0512] 식 중, w 및 y는 각각 0, 1 또는 2이고,

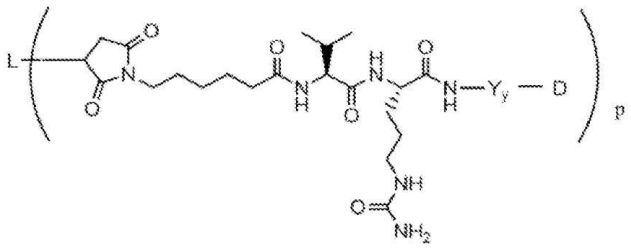


[0513]

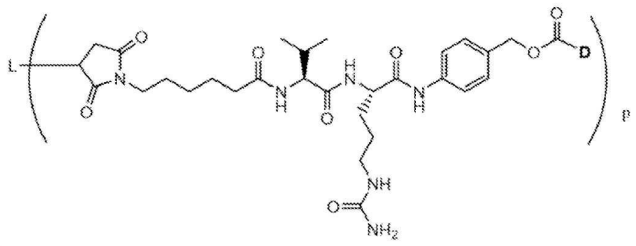
[0514] 식 중, w 및 y는 각각 0이고,



[0515]



[0516] , 및

[0517] 

[0518] 5.3.4 약물 부하

[0519] 약물 부하는 p로 표시되며 분자 내 항체당 약물 단위의 평균 수이다. 약물 부하는 항체당 1~20 약물 단위(D) 범위일 수 있다. 본원에 제공된 ADC는 다양한 약물 단위, 예를 들어 1 내지 20개와 접합된 항체 또는 항원 결합 단편의 집합을 포함한다. 접합 반응으로부터의 ADC 조제물에서 항체당 약물 단위의 평균 수는 질량 분광측정 및 ELISA 검정과 같은 통상적인 수단에 의해 특성규명될 수 있다. p의 측면에서 ADC의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 부하를 갖는 ADC로부터의 특정 값인 동종 ADC의 분리, 정제 및 특성규명은 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0520] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 20 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 18 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 15 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 12 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 10 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 9 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 8 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 7 범위이다. 특정 구현예에서, 약물 본원에 제공된 ADC에 대한 부하는 1 내지 6 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 5 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 4 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 3 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 12 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 10 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 9 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 8 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 7 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 6 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 5 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 4 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 12 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 10 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 9 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 8 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 7 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 6 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 5 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 4 범위이다.

[0521] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 1 내지 약 8; 약 2 내지 약 6; 약 3 내지 약 5; 약 3 내지 약 4; 약 3.1 내지 약 3.9; 약 3.2 내지 약 3.8; 약 3.2 내지 약 3.7; 약 3.2 내지 약 3.6; 약 3.3 내지 약 3.8; 또는 약 3.3 내지 약 3.7 범위이다.

[0522] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12 이상이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8 또는 약 3.9이다.

[0523] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 또는 2 내지 13 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 또는 3 내지 13 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 1이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 2이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 3이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 4이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 5이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 6이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약

7이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 8이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 9이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 10이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 11이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 12이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 13이다. 일부 구현예에서, 약물 본원에 제공된 ADC에 대한 부하는 약 14이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 15이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 16이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 17이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 18이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 19이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 부하는 약 20이다.

[0524] 특정 구현예에서, 이론적 최대치 미만의 약물 단위가 접합 반응 동안 항체에 접합된다. 항체는 예를 들어 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 라이신 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로 항체는 약물 단위에 연결될 수 있는 유리 및 반응성 시스테인 티올기를 많이 함유하지 않는다; 실제로 항체에서 대부분의 시스테인 티올 잔기는 디설피드 가교로 존재한다. 특정 구현예에서, 부분 또는 전체 환원 조건 하에 디티오트레이톨(DTT) 또는 트리카보닐에틸포스핀(TCEP)과 같은 환원제로 항체가 환원되어 반응성 시스테인 티올기를 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 변성 조건을 거쳐 라이신 또는 시스테인과 같은 반응성 친핵기를 드러낸다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위는 항체 단위 상의 라이신 잔기를 통해 접합된다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위는 항체 단위 상의 시스테인 잔기를 통해 접합된다.

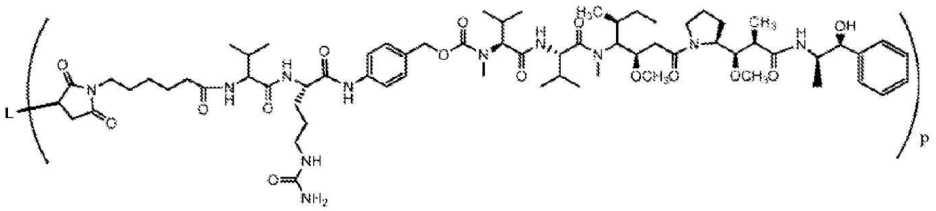
[0525] 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄에 있다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄에 있다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 힌지 영역에 있다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 Fc 영역에 있다. 다른 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 불변 영역(예를 들어, 중쇄의 CH1, CH2 또는 CH3, 또는 경쇄의 CH1)에 있다. 또 다른 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 프레임워크 영역에 있다. 또 다른 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VL 프레임워크 영역에 있다.

[0526] ADC의 부하(약물/항체 비)는 상이한 방식으로, 예를 들어 (i) 항체에 비해 몰 과량의 약물-링커 중간체 또는 링커 시약을 제한하여, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하여, (iii) 시스테인 티올 변형을 위한 부분적 또는 제한적 환원 조건, (iv) 시스테인 잔기의 수 및 위치가 링커-약물 부착(예컨대, 본원 및 WO2006/034488(그 전체가 본원에 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같이 제조된 티오Mab 또는 티오Fab)의 수 및/또는 위치의 제어를 위해 변형되도록 항체의 아미노산 서열을 재조합 기술에 의해 조작하여 제어될 수 있다.

[0527] 하나 초과의 친핵기가 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응한 다음 약물 단위 시약과 반응하는 경우, 생성된 생성물은 항체 단위에 부착된 하나 이상의 약물 단위 분포를 갖는 ADC 화합물의 혼합물임이 이해되어야 한다. 항체당 약물의 평균 수는 항체에 특이적이고 약물에 특이적인 이중 ELISA 항체 검정에 의해 혼합물로부터 계산될 수 있다. 개별 ADC 분자는 질량 분광측정에 의해 혼합물에서 확인될 수 있고 HPLC, 예를 들어 소수성 상호작용 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(예를 들어, Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004 참고). 특정 구현예에서, 단일 부하 값을 갖는 동종 ADC는 전기영동 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물로부터 단리될 수 있다.

[0528] 항체 약물 접합체를 제조, 스크리닝 및 특성규명하는 방법은 예를 들어 US 특허 번호 8,637,642에 기재된 바와 같이 당업자에게 알려져 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0529] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 항체 약물 접합체는 US 특허 번호 8,637,642에 기재된 방법에 따라 제조되고 하기 화학식을 갖는 AGS-22M6E이다:

[0530] 

[0531] 식 중, L은 Ha22-2(2,4)6.1이고 p는 1 내지 20이다.

[0532] 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3 범위이다. 다른 구현예에서, p는 약 1이다. 다른 구현예에서, p는 약 2이다. 다른 구현예에서, p는 약 3이다. 다른 구현예에서, p는 약 4이다. 다른 구현예에서, p는 약 5이다. 다른 구현예에서, p는 약 6이다. 다른 구현예에서는, p는 약 7이다. 다른 구현예에서, p는 약 8이다. 다른 구현예에서, p는 약 9이다. 다른 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.1이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.3이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.5이다. 다른 구현예에서, p는 약 3.6이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.7이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.9이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.0이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.1이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.2이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.4이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.5이다. 다른 구현예에서, p는 약 4.6이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.7이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.9이다. 일부 구현예에서, p는 약 5.0이다.

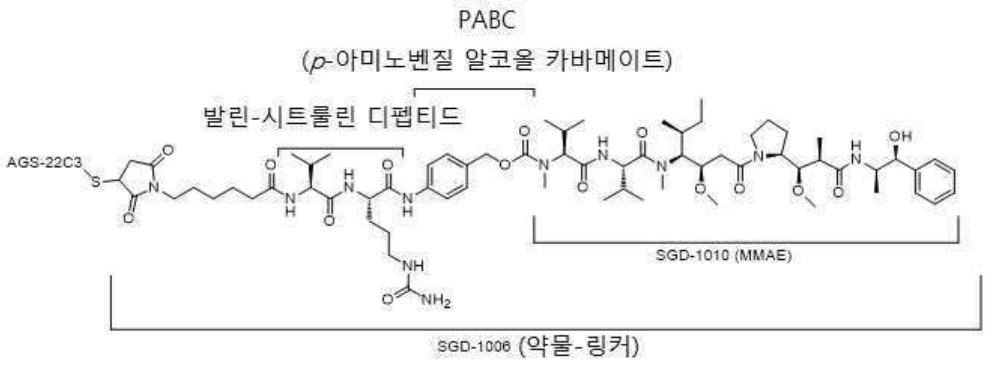
[0533] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 사용된 ADC는 엔포르투맙 베도틴이다. 엔포르투맙 베도틴은 프로테아제 절단 가능 링커를 통해 미세소관 파괴제(MMAE)에 접합된 완전 인간 면역글로불린 G1 카파($IgG1_K$) 항체로 이루어진 ADC이다(Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]. 엔포르투맙 베도틴은 세포 표면의 191P4D12 단백질에 결합하여 ADC-191P4D12 복합체의 내재화를 초래한 후, 리소좀 구획으로 이동하여 링커의 단백분해 절단을 통해 MMAE가 방출됨으로써 항종양 활성을 유도한다. MMAE의 세포내 방출은 이후 튜불린 중합을 파괴하여 G2/M기 세포 주기 정지 및 아폽토시스 세포사를 초래한다(Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

[0534] 상기 및 US 특허 번호 8,637,642에 기재된 바와 같이, AGS-22M6E는 쥣과 하이브리도마 세포주로부터 유래된 ADC이다. 엔포르투맙 베도틴은 AGS-22M6E ADC의 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포주 유래 동등물이며 인간 치료를 위해 사용되는 예시적인 제품이다. 엔포르투맙 베도틴은 AGS-22M6E와 동일한 아미노산 서열, 링커 및 세포독성 약물을 가지고 있다. 엔포르투맙 베도틴과 AGS-22M6E의 동등성은 191P4D12에 대한 결합 친화도, 시험관내 세포독성, 및 생체내 항종양 활성과 같은 광범위한 분석적 및 생물학적 특성규명 연구를 통해 확인됐다.

[0535] 한 구현예에서, 본원에 제공된 ADC는 EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E로도 알려진 엔포르투맙 베도틴이다. 엔포르투맙 베도틴은 항-191P4D12 항체를 포함하며, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7의 아미노산 잔기 20 내지 아미노산 잔기 466을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 잔기 23 내지 아미노산 잔기 236을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0536] 엔포르투맙 베도틴은 프로테아제 절단 가능 말레이미도카프로일 발린-시트룰린(vc) 링커(SGD-1006)를 통해 소분자 미세소관 파괴제인 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 완전 인간 항-넥틴-4 IgG1 카파 모노클로날 항체(AGS-22C3)로 이루어진 넥틴-4 유도 항체-약물 접합체(ADC)이다. 접합은 대략 3.8:1의 약물 대 항체 비를 갖는 생성물을 생성하기 위해 항체의 사슬간 디설피드 결합을 포함하는 시스테인 잔기에서 일어난다. 분자량은 대략 152 kDa이다.

[0537] 엔포르투맙 베도틴은 하기 구조식을 갖는다:



[0538]

[0539] 대략 4개 MMAE 분자가 각 항체 분자에 부착된다. 엔포르투맙 베도틴은 항체와 소분자 구성요소의 화학적 접합에 의해 생성된다. 항체는 포유동물(차이니즈 햄스터 난소) 세포에서 생성되며 소분자 구성요소는 화학적 합성에 의해 생성된다.

[0540] 엔포르투맙 베도틴 주사제는 정맥내 사용을 위해 단일 용량 바이알에 멸균, 보존제 비함유, 흰색 내지 회백색 동결건조 분말로 제공된다. 엔포르투맙 베도틴은 바이알당 20 mg 및 바이알당 30 mg으로 제공되며 주사용 멸균수, USP (각각 2.3 mL 및 3.3 mL)로 재구성하여 10 mg/mL의 최종 농도로 투명하거나 약간 진주광택이 있는 무색 내지 연황색 용액이 된다. 재구성 후 각 바이알은 2 mL(20 mg) 및 3 mL(30 mg) 인출을 허용한다. 재구성된 용액 각 mL마다 10 mg의 엔포르투맙 베도틴, 히스티딘(1.4 mg), 히스티딘 하이드로클로라이드 1수화물(2.31 mg), 폴리소르베이트 20(0.2 mg) 및 트레할로스 2수화물(55 mg)을 함유하며 pH 6.0이다.

[0541] **5.4 약학 조성물**

[0542] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 방법에서 사용된 ADC 및 펨브롤리주맙과 같은 활성 성분은 "약학 조성물"로 제공된다. 이러한 약학 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능하거나 생리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙)와 조합으로 또는 별도로 제공된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 펨브롤리주맙과 조합으로 또는 별도로 제공된다. 또한, 항체 약물 접합체와 펨브롤리주맙 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능하거나 생리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 치료적으로 허용 가능한 양으로 존재한다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 하나 이상의 추가 제제와 조합으로 또는 별도로 제공된다. 또한 이러한 하나 이상의 추가 제제 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능하거나 생리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 추가 제제(들)는 치료학적으로 허용 가능한 양으로 존재한다. 약학 조성물은 본원에 제공된 방법 및 용도에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 약학 조성물은 본원에 제공된 치료 방법 및 용도를 실행하기 위해 대상체에 생체외 또는 생체내 투여될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 상용성이도록 제형화될 수 있다; 예시적인 투여 경로가 본원에 제시된다.

[0543] 일부 구현예에서, 암 또는 종양을 조절하는 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙의 약학 조성물이 제공된다.

[0544] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC 및 펨브롤리주맙을 포함하는 약학 조성물은 본원에 제시된 바와 같은 다양한 질환 및 장애(예를 들어, 암)의 치료 또는 방지에서 사용될 수 있는 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 다른 치료 활성 제제 또는 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 상기 제시된 바와 같이, 추가의 치료 활성 제제 또는 화합물은 별도의 약학 조성물(들)에 존재할 수 있다.

[0545] 약학 조성물은 전형적으로 치료 유효량의 적어도 하나의 본원에 제공된 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙 그리고 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 제형화제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 추가 제제를 추가로 포함한다.

[0546] 한 구현예에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 치료 유효량의 본원에 제공된 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0547] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 항체 약물 접합체는 상기 섹션 5.3에 기재된 항체 약물 접합체로부터 선택된다.

[0548] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 대상체에 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량이 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg이도록 하는 양으로 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다.

[0549] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 대상체에 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량이 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 65 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 85 mg/kg, 90 mg/kg, 95 mg/kg, 100 mg/kg이도록 하는 양으로 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다.

[0550] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 대상체에 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량이 대상체 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이도록 하는 양으로 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg과 같은, 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다.

[0551] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 대상체에 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량이 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이도록 하는 양으로 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg과 같은, 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg이다.

[0552] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 0.1 ~ 100 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 1 내지 20 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 5 내지 15 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 8 내지 12 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학 조성물은 9 내지 11 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 9.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 9.6 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 9.7 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 9.8 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 9.9 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 약 10 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.1 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.2 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.4 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 10.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 L-히스티딘, TWEEN-20, 및 트레할로스 2수화물 또는 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 염산(HCl) 또는 숙신산을 추가로 포함한다.

[0553] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약 200 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0554] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 약 400 mg, 450 mg 또는 500 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 200 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0555] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 350 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약 100 mg 내지 약 450 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 350 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 150 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함

한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 약 150 mg 내지 약 450 mg, 약 150 내지 약 400 mg, 약 150 내지 약 350 mg, 약 200 mg 내지 약 450 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 250 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0556] 특정 구현예에서, 약학 조성물은 100 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 500 mg, 250 mg 내지 500 mg, 300 mg 내지 500 mg, 350 mg 내지 500 mg, 400 mg 내지 500 mg, 또는 450 mg 내지 500 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 400 mg, 100 mg 내지 350 mg, 100 mg 내지 300 mg, 100 mg 내지 250 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 100 mg 내지 150 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 150 mg 내지 450 mg, 150 내지 400 mg, 150 내지 350 mg, 200 mg 내지 450 mg, 200 mg 내지 400 mg, 200 mg 내지 300 mg, 또는 200 mg 내지 250 mg 양의 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0557] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물에서 유용한 L-히스티딘의 농도는 5 내지 50 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 10 내지 40 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35 mM 범위이다.

[0558] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 30 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 25 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 16 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 17 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 18 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 19 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 20 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 21 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 22 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 23 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 24 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 25 mM이다.

[0559] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물에서 유용한 TWEEN-20의 농도는 0.001 내지 0.1%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 0.0025 내지 0.075%(v/v) 범위이다. 한 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 0.005 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 0.0075 내지 0.025%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 0.0075 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 0.01 내지 0.03%(v/v) 범위이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.01%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.015%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.016%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.017%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.018%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.019%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.02%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.021%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.022%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.023%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.024%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, TWEEN-20의 농도는 약 0.025%(v/v)이다.

[0560] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물에서 유용한 트레할로스 2수화물의 농도는 1% 내지 20%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 2% 내지 15%(w/v) 범위이다. 한 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 3% 내지 10%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 4% 내지 9%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 4% 내지 8%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 4% 내지 7%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 4% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 4.5% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 4.6%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 4.7%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 4.8%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 4.9%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.0%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.1%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.2%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.3%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.4%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.5%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.6%(w/

v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.7%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.8%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 5.9%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.0%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.1%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.2%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.3%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.4%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 농도는 약 6.5%(w/v)이다.

[0561] 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 50 내지 300 mM이다. 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 75 내지 250 mM이다. 일부 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 100 내지 200 mM이다. 다른 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 130 내지 150 mM이다. 일부 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 135 내지 150 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 135 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 136 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 137 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 138 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 139 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 140 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 141 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 142 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 143 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 144 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 145 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 146 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 150 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 151 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 151 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 152 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 153 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 154 mM이다. 특정 구현예에서, 트레할로스 2수화물의 몰농도는 약 155 mM이다.

[0562] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물에서 유용한 수크로스의 농도는 1% 내지 20%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 2% 내지 15%(w/v) 범위이다. 한 구현예에서, 수크로스의 농도는 3% 내지 10%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 9%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 8%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 7%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 4% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 4.5% 내지 6%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 4.6%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 4.7%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 4.8%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 4.9%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.0%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.1%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.2%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.3%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.4%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.5%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.6%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.7%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.8%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 5.9%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.0%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.1%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.2%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.3%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.4%(w/v)이다. 또 다른 구현예에서, 수크로스의 농도는 약 6.5%(w/v)이다.

[0563] 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 50 내지 300 mM이다. 다른 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 75 내지 250 mM이다. 일부 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 100 내지 200 mM이다. 다른 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 130 내지 150 mM이다. 일부 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 135 내지 150 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 135 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 136 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 137 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 138 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 139 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 140 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 141 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 142 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 143 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 144 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 145 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 146 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 150 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 151 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 151 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 152 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 153 mM이다. 특정 구현예에서, 수크로스의 몰농도는 약 154 mM이다. 특정 구현예에서, 수크

로스의 몰농도는 약 155 mM이다.

[0564] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 HCl을 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 숙신산을 포함한다.

[0565] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0566] 일부 구현예에서, pH는 실온에서 측정된다. 다른 구현예에서, pH는 15℃ 내지 27℃에서 취해진다. 또 다른 구현예에서, pH는 4℃에서 취해진다. 또 다른 구현예에서, pH는 25℃에서 취해진다.

[0567] 일부 구현예에서, pH는 HCl에 의해 조정된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0568] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부에서 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 HCl을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0569] 일부 구현예에서, pH는 숙신산에 의해 조정된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0570] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신

산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 추가 특정 구현예에서, 약학 조성물은 숙신산을 포함하고, 약학 조성물은 15℃ 내지 27℃에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0571] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물 또는 약 5%(w/v) 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 HCl 또는 숙신산을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0572] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

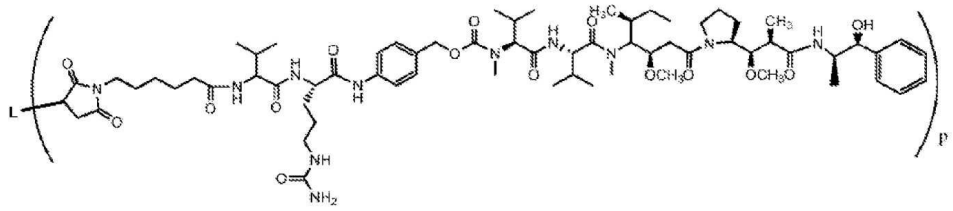
[0573] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0574] 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물 및 숙신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0575] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 숙신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0576] 특정 구현예에서, 다음:

[0577] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



[0578]

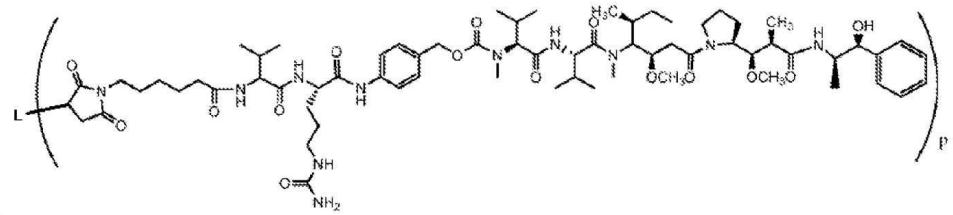
[0579] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10임; 및

[0580] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물 및 HCl을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 부형제

[0581] 를 포함하는 것이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0582] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 다음:

[0583] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



[0584]

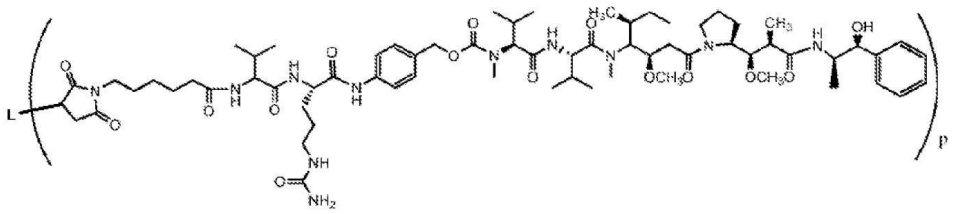
[0585] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10임; 및

[0586] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 2수화물 및 숙신산을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 부형제,

[0587] 를 포함하며, 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0588] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 다음:

[0589] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:

[0590] 

[0591] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 항-넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10임; 및

[0592] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.0%(w/v) 수크로스 및 HCl을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 부형제,

[0593] 를 포함하며, 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25℃에서 약 6.0이다.

[0594] 특정 수준(및 이의 수준 범위)가 제공되지만, 특정 구현예에서, 예를 들어 상기 수준(또는 수준 범위)의 2%, 5%, 10%, 15% 또는 20% 내의 수준 값이 또한 고려됨이 이해된다.

[0595] 비히클 중 기본 용매는 수성 또는 비수성 성질일 수 있다. 또한, 비히클은 약학 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 멸균성 또는 안정성을 변형하거나 유지하기 위한 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 비히클은 수성 완충액이다. 다른 구현예에서, 비히클은 예를 들어 염화나트륨 및/또는 시트르산나트륨을 포함한다.

[0596] 본원에 제공된 약학 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 항체 약물 접합체 및/또는 추가 제제의 방출 속도를 변형하거나 유지하기 위한 또 다른 약학적으로 허용 가능한 제형화제를 함유할 수 있다. 이러한 제형화제는 지속 방출 제형을 제조하는 당업자에게 알려진 물질을 포함한다. 약학적으로 및 생리학적으로 허용 가능한 제형화제에 관한 추가 참조를 위해, 예를 들어 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); 및 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technonic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.))을 참고한다. 투여에 적절한 추가적인 약학 조성물은 당분야에 알려져 있고 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 적용 가능하다.

[0597] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 형태이다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 동결건조된다.

[0598] 약학 조성물은 의도된 투여 경로와 상용성이도록 제형화될 수 있다. 따라서, 약학 조성물은 비경구(예를 들어, 피하(s.c.), 정맥내, 근육내 또는 복강내), 피내, 경구(예를 들어, 섭취), 흡입, 강내, 두개내 및 경피(국소)를 포함하는 경로에 의한 투여에 적합한 부형제를 포함한다. 다른 예시적인 투여 경로가 본원에 제시된다.

[0599] 약학 조성물은 멸균 주사 가능 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 적합한 분산제 또는 수화제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균 주사제 조제물은 또한 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사제 용액 또는 현탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 희석제, 용매 및 분산 매질은 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이의 적합한 혼합물을 포함한다. 또한 멸균 신전유는 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 순한 신전유가 사용될 수 있다. 더욱이, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에서 사용된다. 특정 주사제 제형의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴)를 포

함시킴으로써 달성될 수 있다.

[0600] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 임플란트에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내 및 피하 투여를 포함한다.

[0601] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 마이셀, 리포좀, 마이크로스피어, 나노시스템, 및 주사 전 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여형으로 제형화될 수 있다. 이러한 투여형은 약학 과학 분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy,* 상기 문헌 참고).

[0602] 한 구현예에서, 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 항균제 또는 미생물 성장에 대한 보존제, 안정화제, 용해도 향상제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 수화제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 냉동보호제, 동결보호제, 증점제, pH 조정제 및 불활성 기체를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0603] 한 구현예에서, 적합한 수성 비히클은 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 덱스트로스 주사, 멸균수 주사, 덱스트로스 및 락테이트화 링거 주사를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 비수성 비히클은 식물성 기원의 신전유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 박하유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세리드, 야자유를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 수혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N,N*-디메틸아세트아미드, 및 디메틸 설폭시드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0604] 한 구현예에서, 적합한 항균제 또는 보존제는 페놀, 크레졸, 머큐리알, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드(예를 들어, 벤제토늄 클로라이드), 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 등장화제는 염화나트륨, 글리세린 및 덱스트로스를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 항산화제는 바이설파이트 및 나트륨 메타바이설파이트를 포함하는 본원에 기재된 것들이다. 적합한 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 본원에 기재된 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함하는 본원에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 pH 조정제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 락트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 착화제는 α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 설포부틸에테르-β-사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르 7-β-사이클로덱스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)을 포함하는 사이클로덱스트린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0605] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 단일 또는 다중 용량 투여를 위해 제형화될 수 있다. 단일 용량 제형물은 앰플, 바이알 또는 주사기에 포장된다. 다중 용량 비경구 제형물은 정균 또는 정진균 농도의 항미생물제를 함유할 수 있다. 모든 비경구 제형물은 당분야에 알려지고 실행되는 바와 같이 멸균이어야 한다.

[0606] 한 구현예에서, 약학 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될 동결건조된 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 제품으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 현탁액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될 멸균 건조 불용성 제품으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 에멀젼으로 제공된다.

[0607] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 지연-, 지속, 펄스화-, 제어, 표적화- 및 프로그래밍-방출 형태를 포함하는 즉시 또는 변형 방출 투여형으로 제형화될 수 있다.

[0608] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 수화제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 수화제 및 현탁제가 본원에 예시된다.

[0609] 약학 조성물은 또한 임플란트, 리포좀, 하이드로겔, 전구약물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이 신체로부터의 급속한 분해 또는 제거로부터 조성물을 보호하기 위한 부형제를 포함할 수

있다. 예를 들어, 단독으로 또는 왁스와 함께 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 주사제 약학 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연하는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다.

[0610] 본원에 제공된 약학 조성물은 -80℃, 4℃, 25℃ 또는 37℃에서 보관될 수 있다.

[0611] 동결건조된 조성물은 본원에 제공된 액체 약학 조성물을 냉동 건조함으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 동결건조된 약학 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학 제형물은 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이다. 이들은 또한 재구성되어 고체 또는 젤로 제형화될 수 있다.

[0612] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 동결건조 제형물의 제조는 동결건조를 위해 제형화된 벌크 용액의 배치 처리, 무균 여과, 바이알 충전, 냉동건조기 챔버에서의 바이알 냉동, 이어서 동결건조, 마개 처리 및 캡핑이 관여된다.

[0613] 동결건조기는 동결건조된 제형을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어 VirTis Genesis Model EL 파일럿 장치가 사용될 수 있다. 이 장치는 3개의 작업 선반(약 0.4제곱미터의 총 사용 가능 선반 영역)이 있는 챔버, 외부 응축기 및 기계적 진공 펌핑 시스템을 포함한다. 계단식 기계적 냉각을 통해 선반을 -70℃ 이하로, 그리고 외부 응축기를 -90℃ 이하로 냉각할 수 있다. 선반 온도 및 챔버 압력은 각각 +/- 0.5℃ 및 +/- 2마이크론(milliTorr)으로 자동 제어되었다. 장치에는 커패시턴스 압력계 진공 게이지, Pirani 진공 게이지, 압력 변환기(0부터 1 대기압까지 측정) 및 상대 습도 센서가 장착되었다.

[0614] 동결건조된 분말은 본원에 제공된 항체 약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 적합한 용매에 용해시켜 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 멸균 상태이다. 당업자에게 알려진 표준 조건 하에서 용액의 후속 멸균 여과에 이은 동결건조는 원하는 제형물을 제공한다. 한 구현예에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각각의 바이알은 단일 용량 또는 다중 용량의 항체 약물 접합체를 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 약 4℃ 내지 실온과 같은 적절한 조건 하에 보관될 수 있다.

[0615] 이 동결건조 분말의 주사용수로의 재구성으로 비경구 투여용 제형물을 제공한다. 재구성을 위해 동결건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 부형제에 첨가된다. 이러한 양은 구체적 필요성에 따라 경험적으로 결정되고 조정될 수 있다.

[0616] 예시적인 재구성 절차는 하기와 같이 예시된다: (1) 5 mL 또는 3 mL 주사기에 18 또는 20게이지 바늘을 끼우고 주사기에 주사용수(WFI) 등급의 물을 충전한다; (2) 주사기 눈금을 사용하여 WFI의 적절한 양을 측정하고 주사기에 기포가 없음을 확인한다; (3) 고무 마개를 통해 바늘을 삽입한다; (4) 주사기의 전체 내용물을 바이알 벽 아래 용기로 분배하고 주사기와 바늘을 제거하고 뾰족한 용기에 넣는다; (4) 완전히 재구성될 때까지(예를 들어, 약 20~40초) 전체 바이알 내용물을 조심스럽게 가용화하기 위해 바이알을 계속 휘젓고 발포를 초래할 수 있는 단백질 용액의 과도한 진탕을 최소화한다.

[0617] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 건조 멸균 동결건조 분말 또는 무수 농축물로 방수 밀봉된 용기에 공급되며, 예를 들어 대상체에 투여하기 위한 적절한 농도로 물 또는 식염수로 재구성될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 3 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 95 mg, 또는 적어도 100 mg의 단위 용량으로 방수 밀봉 용기에 건조 멸균 동결건조 분말로서 공급된다. 동결건조된 항체 약물 접합체는 그 원래 용기에서 2 내지 8℃에서 보관될 수 있으며, 항체 약물 접합체는 재구성된 후 12시간 내, 예컨대 6시간 내, 5시간 내, 3시간 내, 또는 1시간 내에 투여될 수 있다. 대안적 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약학 조성물은 항체 약물 접합체의 양 및 농도를 표시하는 방수 밀봉 용기에 액체 형태로 공급된다. 특정 구현예에서, 액체 형태의 항체 약물 접합체는 방수 밀봉 용기에 적어도 0.1 mg/ml, 적어도 0.5 mg/ml, 적어도 1 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 적어도 10 mg/ml, 적어도 15 mg/ml, 적어도 25 mg/ml, 적어도 30 mg/ml, 적어도 40 mg/ml, 적어도 50 mg/ml, 적어도 60 mg/ml, 적어도 70 mg/ml, 적어도 80 mg/ml, 적어도 90 mg/ml, 또는 적어도 100 mg/ml로 공급된다.

[0618] 약학 조성물에 대한 추가의 구현예는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0619] **5.5 조합 치료법을 위한 방법**

[0620] 화학치료법 또는 방사선 또는 둘 모두와 조합하여 본원에 제공된 약학 조성물을 사용하여 종양 세포의 성장을 억제하는 방법은 화학치료법 또는 방사선 치료법을 개시하기 전에, 동안 또는 후에 뿐만 아니라 이의 임의의 조합(즉, 화학치료법 및/또는 방사선 치료법을 개시하기 전에 및 동안, 전에 및 후에, 동안 및 후에, 또는 전에, 동안 및 후에) 본 발명의 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 치료 프로토콜 및 구체적 환자 필요성에 따라, 방법은 가장 효과적인 치료를 제공하고 궁극적으로 환자의 수명을 연장할 방식으로 수행된다. 이러한 조합 치료법에 대한 추가 구현예는 US 특허 번호 8,637,642 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO2020/117373)에 기재되어 있으며, 둘 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0621] **5.6 면역 체크포인트 억제제(예를 들어, 펨브롤리주맙)의 용량**

[0622] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 다양한 방법에 대한 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정된다.

[0623] 체크포인트 억제제의 용량은 약 0.1 μg/ml 내지 약 450 μg/ml의 혈청 역가를 초래하며, 일부 구현예에서 적어도 0.1 μg/ml, 적어도 0.2 μg/ml, 적어도 0.4 μg/ml, 적어도 0.5 μg/ml, 적어도 0.6 μg/ml, 적어도 0.8 μg/ml, 적어도 1 μg/ml, 적어도 1.5 μg/ml, 예컨대 적어도 2 μg/ml, 적어도 5 μg/ml, 적어도 10 μg/ml, 적어도 15 μg/ml, 적어도 20 μg/ml, 적어도 25 μg/ml, 적어도 30 μg/ml, 적어도 35 μg/ml, 적어도 40 μg/ml, 적어도 50 μg/ml, 적어도 75 μg/ml, 적어도 100 μg/ml, 적어도 125 μg/ml, 적어도 150 μg/ml, 적어도 200 μg/ml, 적어도 250 μg/ml, 적어도 300 μg/ml, 적어도 350 μg/ml, 적어도 400 μg/ml, 또는 적어도 450 μg/ml이 암의 방지 및/또는 치료를 위해 인간에 투여될 수 있다. 사용될 체크포인트 억제제의 정확한 용량이 또한 투여 경로 및 대상체에서의 암의 심각성에 의존할 것이며 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.

[0624] 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 체크포인트 억제제(예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)의 용량은 전형적으로 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 2 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 3.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 4 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 4.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 5.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 6.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 7 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 7.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 8 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 8.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 9.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 10.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 15.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 20.0 mg/kg이다.

[0625] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0626] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg 또는 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0627] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 350 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg 내지 약 450 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 350 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 150 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 150 mg 내지 약 450 mg, 약 150 내지 약 400 mg, 약 150 내지 약 350 mg, 약 200 mg 내지 약 450 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 250 mg의 용량으로 투여된다.

[0628] 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 100 mg 내지 500 mg, 150 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 500 mg, 250 mg 내지 500 mg, 300 mg 내지 500 mg, 350 mg 내지 500 mg, 400 mg 내지 500 mg, 또는 450 mg 내지 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 100 mg 내지 450 mg, 100 mg 내지 400 mg, 100 mg 내지 350 mg, 100 mg 내지 300 mg, 100 mg 내지 250 mg, 100 mg 내지 200 mg, 또는 100 mg 내지 150 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 150 mg 내지 450 mg, 150 내지 400 mg, 150 내지 350 mg, 200 mg 내지 450 mg, 200 mg 내지 400 mg, 200 mg 내지 300 mg, 또는 200 mg 내지 250 mg의 용량으로 투여된다.

[0629] 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg 내지 약 400 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 약 300 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 약 350 mg 내지 약 450 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 150 mg 내지 약 250 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 약 350 mg 내지 약 450 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 약 200 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 42일마다 약 400 mg의 용량으로 대상체에 투여된다.

[0630] 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 100 mg 내지 400 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 300 mg 내지 500 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 350 mg 내지 450 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 150 mg 내지 250 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 40 내지 45일마다 350 mg 내지 450 mg의 용량으로 대상체에 투여된다. 특정 구현예에서, (a) 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 항-PD-1 항체, 예를 들어 펨브롤리주맙)는 200 mg의 용량으로 투여되고; (b) 단계 (a) 후, 항-PD-1 항체는 42일마다 400 mg의 용량으로 대상체에 투여된다.

[0631] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 3주마다 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 각 3주 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0632] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 6주마다 약 400 mg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 각 6주 주기의 제1일에 약 400 mg의 용량으로 투여된다.

[0633] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 3주마다 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 각 3주 주기의 제1일에 약 2 mg/kg의 용량

으로 투여된다. 특정 구현예에서, 환자는 소아 환자이다.

[0634] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 30분(-5분/+10분) 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구현예에서, 펨브롤리주맙의 선택된 용량은 25 내지 40분, 또는 약 30분의 시기에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다.

[0635] 한 측면에서, 펨브롤리주맙은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 약학 조성물에 포함되며, 추가의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0636] 특정 구현예에서, 환자는 성인 환자이다. 특정 구현예에서, 환자는 성인 환자이고, 성인 환자는 18세 이상이다.

[0637] **5.7 방법을 위한 ADC의 투여량**

[0638] 일부 구현예에서, 암의 방지 및/또는 치료에 효과적인 본원에 제공된 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 항체 약물 접합체) 또는 약학 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0639] 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 섹션(섹션 5.7)에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0640] 따라서, 약 0.1 μg/ml 내지 약 450 μg/ml, 일부 구현예에서 적어도 0.1 μg/ml, 적어도 0.2 μg/ml, 적어도 0.4 μg/ml, 적어도 0.5 μg/ml, 적어도 0.6 μg/ml, 적어도 0.8 μg/ml, 적어도 1 μg/ml, 적어도 1.5 μg/ml, 예컨대 적어도 2 μg/ml, 적어도 5 μg/ml, 적어도 10 μg/ml, 적어도 15 μg/ml, 적어도 20 μg/ml, 적어도 25 μg/ml, 적어도 30 μg/ml, 적어도 35 μg/ml, 적어도 40 μg/ml, 적어도 50 μg/ml, 적어도 75 μg/ml, 적어도 100 μg/ml, 적어도 125 μg/ml, 적어도 150 μg/ml, 적어도 200 μg/ml, 적어도 250 μg/ml, 적어도 300 μg/ml, 적어도 350 μg/ml, 적어도 400 μg/ml, 또는 적어도 450 μg/ml의 혈청 역가를 초래하는 약학 조성물 중 항체 약물 접합체의 용량이 암의 방지 및/또는 치료를 위해 인간에 투여될 수 있다. 제형물에서 사용될 정확한 용량이 또한 투여 경로 및 대상체에서 암의 심각성에 의존할 것이며 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.

[0641] 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

[0642] 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약학 조성물의 경우, 환자에 투여되는 항체 약물 접합체의 용량은 전형적으로 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 2 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 3.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 4 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 4.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 5.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 6.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 7 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 7.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 8 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에 투여되는 용량은 대상체 체중의 약 8.5 mg/kg이다.

[0643] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 기준선에서 환자의 실제 체중에 기반하여 투여되며 용량은 환자의 체중이 이전 주기의 기준선으로부터 10% 이상 변화하거나 용량 조정 기준이 충족되지 않는 한 변화하지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용될 것이며, 이 경우에는 용량은 100 kg의 체중에 기반하여 계산될 것이다. 일부 구현예에서, 최대 용량은 1.00 mg/kg 용량 수준을 받는 환자의 경우 100 mg이고 1.25 mg/kg 용량 수준을 받는 환자의 경우 125 mg이다.

[0644] 한 구현예에서, 대략 100 mg/kg 이하, 대략 75 mg/kg 이하, 대략 50 mg/kg 이하, 대략 25 mg/kg 이하, 대략 10 mg/kg 이하, 대략 5 mg/kg 또는 이하, 대략 1.5 mg/kg 이하, 대략 1.25 mg/kg 이하, 대략 1 mg/kg 이하, 대략 0.75 mg/kg 이하, 대략 0.5 mg/kg 이하, 또는 대략 0.1 mg/kg 이하의 본 발명의 약학 조성물 중 제형화된 항체

약물 접합체가 암을 치료하기 위해 5회, 4회, 3회, 2회 또는 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약학 조성물은 약 1~12회 투여되며, 용량은 필요에 따라, 예를 들어, 의사에 의해 결정된 바와 같이, 매주, 2주마다, 매월, 2개월마다, 3개월마다 등으로 투여된다. 일부 구현예에서, 더 작은 용량(예를 들어, 0.1~15 mg/kg)은 더 자주(예를 들어, 3~6회) 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 더 큰 용량(예를 들어, 25~100 mg/kg)은 덜 자주(예를 들어, 1~3회) 투여될 수 있다.

[0645] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 2주 주기(예를 들어 약 14일)마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각각의 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0646] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 3주 주기(예를 들어 약 21일)마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각각의 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0647] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 4주 주기(예를 들어 약 28일)마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0648] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 약 1개월(예를 들어, 약 30일)마다 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0649] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 약 2개월(예를 들어, 약 60일)마다 1, 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0650] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 환자에 일정 시기(예를 들어, 1년)에 걸쳐 약 3개월(예를 들어, 약 120일)마다 1, 2, 3 또는 4회 투여되며, 용량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5

mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다(즉, 각 용량의 매월 용량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[0651] 특정 구현예에서, 환자에 대한 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체의 용량을 위한 투여 경로는 비강내, 근육내, 정맥내 또는 이의 조합이지만, 본원에 기재된 다른 경로도 허용 가능하다. 각 용량은 동일한 투여 경로로 투여되거나 투여되지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 다중 투여 경로를 통해 동시에 또는 하나 이상의 추가 치료제의 다른 용량에 후속적으로 투여될 수 있다.

[0652] 일부 추가 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0653] 일부 추가 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 3주 주기마다 2회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 각 3주 주기에 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 3주 주기마다 제1일에 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이고, 펨브롤리주맙은 약 30분에 걸쳐 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 또 다른 암 치료로의 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행성 요로상피암 또는 방광암 환자에 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0654] 다른 추가 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 28일(4주) 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 28일(4주) 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 각 4주 주기에 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다. 다른 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 또 다른 암 치료로의 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 요로상피암 또는 방광암 환자에 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 또 다른 암 치료로의 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 전이성 요로상피암 또는 방광암 환자에 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 또 다른 암 치료로의 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행성 요로상피암 또는 방광암 환자에 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0655] 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 추가 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로

투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 2.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 2.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0656] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 0.25 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 0.75 내지 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 추가 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1 내지 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 0.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 0.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 0.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 1.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 2.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 2.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상체 체중의 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0657] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 1.75 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 2.0 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 2.25 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0658] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 0.25 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 0.75 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1 내지 10 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1 내지 5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1 내지 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는

본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 0.5 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 0.75 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1.0 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1.25 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1.5 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 1.75 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 2.0 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 2.25 mg/kg의 용량이다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 대상체 체중의 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0659] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.3 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.4 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.6 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.7 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.8 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.9 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.3 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.4 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.6 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.7 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.75 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.8 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.9 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다.

[0660] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용

량은 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.25 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.3 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.4 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.5 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.6 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.7 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.75 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.8 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.9 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.1 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.25 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.3 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.4 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.5 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.6 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.7 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.75 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.8 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.9 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 2 mg/kg만큼 제1 용량보다 작다.

[0661] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.25 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.5 내지 약 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 10 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 0.75 내지 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용

량은 대상체 체중의 약 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 1.75 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 2.0 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 2.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0662] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.25 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.25 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 2.5 mg/kg, 대상체 체중의 0.5 내지 1.25 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 10 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 5 mg/kg, 대상체 체중의 0.75 내지 2.5 mg/kg, 또는 대상체 체중의 0.75 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1 내지 10 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1 내지 5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1 내지 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 0.75 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.0 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.5 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 1.75 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 2.0 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 2.25 mg/kg의 용량이다. 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상체 체중의 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0663] 제1 및 제2 용량을 필요로 하는 방법을 포함하는 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 ADC의 제1 용량과 동일하다.

[0664] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 한 구현예에서, ADC의 제1 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제1 용량은 IV 주입에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 한 구현예에서, ADC의 제1 용량은 IV 주사에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제1 용량은 IV 주입에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투

맙 베도틴(EV)이다.

[0665] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

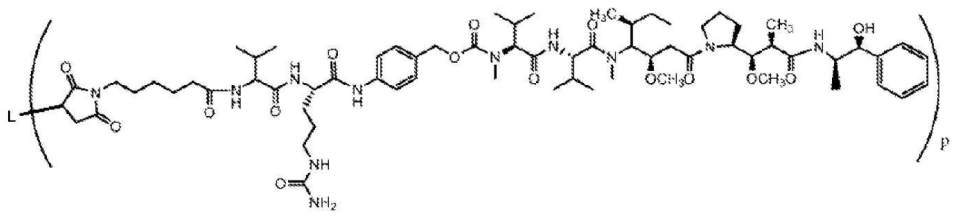
[0666] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0667] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고 ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0668] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0669] 다른 추가 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 28일 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 1 mg/kg, 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약학 조성물 중 제형화된 항체 약물 접합체는 28일 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 각 4주 주기에 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기 내에 3회 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 투여된다. 일부 구현예에서, 다양한 용량이 이 단락에 기재된 방법의 ADC는 엔포르투맙 베도틴(EV)이다.

[0670] 본원에 제공된 방법의 하나의 특정 구현예에서, ADC는 하기 구조를 갖는다:



[0671]

[0672] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고 p는 약 3 내지 약 4이고, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 4주 주기마다 제1일, 제8일 및 제15일에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[0673] **5.8 조합 치료법**

[0674] 항체 약물 접합체를 사용하는 조합 치료법이 본원에 제공되며, 항체 약물 접합체는 대상체에서 암을 치료하기 위해 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙)와 조합으로 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본원에 개시된 임의의 구현예에서 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙일 수 있다.

[0675] 일부 구현예에서, 약학적 유효량의 항체 약물 접합체가 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 유효량의 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙)가 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 유효량의 항체 약물 접합체가 투여되고 약학적 유효량의 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙)가 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 유효량의 항체 약물 접합체가 투여되고 약학적 유효량의 펨브롤리주맙이 투여된다. 일부 구현예에서, 유효량의 항체 약물 접합체가 투여되고 유효량의 체크포인트 억제제(예컨대 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제, 예를 들어 펨브롤리주맙)가 투여된다. 일부 구현예에서, 유효량의 항체 약물 접합체가 투여되고 유효량의 펨브롤리주맙이 투여된다.

[0676] 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암, 예를 들어 요로상피암, 방광암, 신우암, 요관암, 요도암, 국소 진행성 암, 전이성 암, 국소 진행성 요로상피암, 절제 불가 국소 진행성 요로상피암, 전이성 요로상피암, 국소 진행성 방광암 또는 전이성 방광암으로 진단받은 대상체이다.

[0677] 암의 예방 및/또는 치료에 효과적일 본원에 제공된 항체 약물 접합체 또는 펨브롤리주맙, 또는 약학 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 검정이 임의로 사용되어 최적 용량 범위를 확인하는 것을 도울 수 있다. 제형물에서 사용될 정확한 용량은 투여 경로 및 암의 심각성에 의존할 것이며, 일부 구현예에서는 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다.

[0678] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 조성물의 일부로서 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 조성물은 섹션 5.4에 기재된 약학 조성물이다.

[0679] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 상이한 약학 조성물로 제형화되어 투여를 필요로 하는 대상체에 별도로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 동일한 약학 조성물로 함께 투여된다.

[0680] 다른 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 동시에 투여된다. 용어 "동시에"는 동일한 시점에 또는 짧은 시기 내에, 예를 들어 1시간 미만, 2시간 미만, 3시간 미만, 4시간 미만 또는 12시간 미만을 의미한다.

[0681] 일부 구현예에서는, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 동시에 투여되지 않고, 대신 두 화합물을 상이한 시점에 투여된다.

[0682] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 항체 약물 접합체의 투여 전에 투여된다.

[0683] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 항체 약물 접합체의 투여 후에 투여된다.

[0684] 특정 구현예에서, 대상체는 항체 약물 접합체의 투여 전에 펨브롤리주맙으로 이전에 치료받았다.

[0685] 특정 구현예에서, 대상체는 펨브롤리주맙의 투여 전에 항체 약물 접합체로 이전에 치료받았다.

[0686] 특정 구현예에서, 대상체는 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙의 공동 투여 전에 펨브롤리주맙으로 이전에 치료받지 않았다.

[0687] 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙의 공동 투여는 병용 투여이다.

[0688] 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙의 공동 투여는 암을 치료하기 위해 약학적으로 효과적이다.

[0689] 본원에 개시된 임의의 양 또는 용량의 항체 약물 접합체가 본원에 개시된 임의의 양 또는 용량의 펨브롤리주맙과 조합으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 펨브롤리주맙은 투약 기간 동안 적어도 1회 투여된다. 본원에 사용된 투약 기간은 각 치료제가 적어도 1회 투여된 동안의 시기를 의미한다. 투약 주기는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 또는 30일일 수 있다. 일부 구현예에서, 투약 주기는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10주이다. 특정 구현예에서, 투약 기간은 투약 주기이다.

[0690] 치료제(본원에 제공된 항체 약물 접합체 및/또는 펨브롤리주맙)는 단일 용량(예를 들어, 단일 볼러스 주사)으로 또는 경시적으로(예를 들어, 경시적인 연속 주입 또는 경시적인 분할 볼러스 투약) 전달될 수 있다. 필요한 경우, 예를 들어 환자가 안정한 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지 또는 환자가 질환 진행 또는 허용 불가능한 독성을 경험할 때까지 제제는 반복적으로 투여될 수 있다. 안정한 질환 또는 결여는 환자 증상의 평가, 신체 검사, 그리고 X선, CAT, PET, MRI 스캔 또는 다른 일반적으로 허용되는 평가 방식을 사용하여 영상화된 종양의 시각화와 같은 당분야에 알려진 방법에 의해 결정된다.

[0691] 치료제(본원에 제공된 항체 약물 접합체 및/또는 펨브롤리주맙)는 1일 1회(QD) 투여되거나 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 및 1일 4회(QID)와 같은 다중 1일 용량으로 분할될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속된 날 동안 매일 또는 매일) 또는 간헐적, 예를 들어 주기적(즉, 수 일, 수 주 또는 수 개월의 휴약 포함)일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "매일"은 치료 화합물이, 예를 들어 일정 기간 동안, 매일 1회 또는 1회 초과 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "연속적"은 치료 화합물이, 예를 들어 적어도 10일의 단속되지 않은 기간 동안 매일 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 본원에 사용된 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적 간격으로 중단하고 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 화합물의 간헐적 투여는 주 1 내지 6일 동안의 투여, 주기적 투여(예를 들어, 2 내지 8주 연속 동안 매일 투여 후, 최대 1주일 동안 투여하지 않는 휴약기간) 또는 격일 투여이다.

[0692] 일부 구현예에서, 투여 빈도는 약 매일 용량 내지 약 매월 용량 범위이다. 특정 구현예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 2일 1회, 2일 2회, 2일 3회, 2일 4회, 1주 2회, 1주 3회, 1주 4회, 1주 5회, 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 또는 4주 1회이다.

[0693] 특정 구현예에서, 화합물은 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여된다.

[0694] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 치료 유효량으로 투여되고 펨브롤리주맙은 치료 유효량으로 투여된다. 항체 약물 접합체의 치료 유효량은 본원에 개시된 항체 약물 접합체의 임의의 양 또는 용량일 수 있다. 펨브롤리주맙의 치료 유효량은 본원에 개시된 펨브롤리주맙의 임의의 양 또는 용량일 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 개시된 항체 약물 접합체의 임의의 양 또는 용량은 본원에 개시된 펨브롤리주맙의 임의의 양 또는 용량과 조합으로 투여될 수 있다(예를 들어, 섹션 5.2.1.3, 5.4 및 5.7 참고).

[0695] 항체 약물 접합체 및/또는 펨브롤리주맙은 체중(mg/kg) 또는 체표면적(BSA)(mg/m^2)에 따라 투여되거나 투약될 수 있다. 제한이 아니라 예시로 의도되는 일례로서, 세계적으로 평균 체질량은 62 kg으로 계산되었다. 문헌(Walpole *et al.*, 2012, *BMC Public Health*, 12:439 (doi: 10.1186/1471-2458-12-439))을 참고한다.

[0696] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0697] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 대상체 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 예컨대 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 또는 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 2 mg/kg의 용량으로 투여된다.

[0698] 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg 또는 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0699] 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 100 mg 내지 약 약 500 mg, 약 150 mg 내지 약 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 250 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 350 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 100 mg 내지 약 약 450 mg, 약 100 mg 내지 약 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 약 350 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 250 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 또는 약 100 mg 내지 약 150 mg의 용량으로 투

여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 약 150 mg 내지 약 450 mg, 약 150 내지 약 400 mg, 약 150 내지 약 350 mg, 약 200 mg 내지 약 450 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 250 mg의 용량으로 투여된다.

[0700] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체는 14일, 21일, 28일, 35일, 또는 42일의 각 치료 주기 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 14일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일(즉, 3주) 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 또는 21일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 28일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 35일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 또는 35일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 42일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제13일, 제14일, 제15일, 제16일, 제17일, 제18일, 제19일, 제20일, 또는 제21일에 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제13일, 제14일, 제15일, 제16일, 제17일, 제18일, 제19일, 제20일, 및/또는 제21일에 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 치료 주기 동안 투여된다.

[0701] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 14일, 21일, 28일, 35일 또는 42일의 각 치료 주기 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 14일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 28일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 35일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 42일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기의 2일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다.

[0702] 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기에 2일 동안 약 1.25 mg/kg의 1일 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 1일 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 1일 용량으로 정맥 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일의 각 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 1일 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0703] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 정맥내 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 30분(-5분/+10분) 정맥내 주입으로 투여된다. 한 구현예에서, 선택된 용량의 항체 약물 접합체는 25 내지 40분, 또는 약 30분(-5분/+10분)의 시기에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0704] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 14일, 21일, 28일, 35일 또는 42일의 각 치료 주기 동안 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 14일의 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일(즉, 3주)의 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 28일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 35일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,

34, 또는 35일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 42일 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 또는 42일 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제13일, 제14일, 제15일, 제16일, 제17일, 제18일, 제19일, 제20일, 또는 제21일에 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일, 제2일, 제3일, 제4일, 제5일, 제6일, 제7일, 제8일, 제9일, 제10일, 제11일, 제12일, 제13일, 제14일, 제15일, 제16일, 제17일, 제18일, 제19일, 제20일, 및/또는 제21일에 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 치료 주기 동안 투여된다.

[0705] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 14일, 21일, 28일, 35일 또는 42일의 각 치료 주기 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 14일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 21일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 28일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 35일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35일 동안 1일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 42일의 각 치료 주기의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42일 동안 매일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 제1일 동안 매일 1, 2, 3 또는 4회 투여된다.

[0706] 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 1일 동안 약 200 mg의 1일 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 1일 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 1일 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다. 특정 구현예에서, 펨브롤리주맙은 21일의 각 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 1일 용량으로 정맥내 주입으로 투여된다.

[0707] 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 펨브롤리주맙은 30분(-5분/+10분) 정맥내 주입으로 투여된다.

[0708] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 대상체에 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 대상체에 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 대상체에 투여된다.

[0709] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 대상체에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥

내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 100 mg 내지 약 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0710] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg 내지 5 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 100 mg 내지 300 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0711] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료

주기의 2일까지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에게 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0712] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0713] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 약 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 약 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0714] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 정맥내 주입에 의해 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 2일까지 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제

8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체는 21일 치료 주기의 제1일 및 제8일에 1.0 mg/kg의 용량으로 대상체에 30분 정맥내 주입으로 투여되고, 펨브롤리주맙은 21일 치료 주기의 제1일에 200 mg의 용량으로 대상체에 항체 약물 접합체의 투여 완료 30분 후에 30분 정맥내 주입으로 투여된다.

[0715] 본원에 개시된 임의의 구현예에서, 용어 "치료 주기" 및 "주기"는 상호 교환적이다.

[0716] **5.9 바이오마커를 결정하는 방법**

[0717] 본 개시는 본원에 제공된 임의의 마커의 발현이 당분야에 알려진 다양한 방법에 의해 결정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 마커의 발현은 마커 유전자로부터 전사된 mRNA의 양 또는 상대량에 의해 결정될 수 있다. 한 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 양 또는 상대량에 의해 결정될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 의해 유도된 생물학적 또는 화학적 반응의 수준에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 특정 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자의 발현과 상관관계가 있는 하나 이상의 유전자의 발현에 의해 결정될 수 있다.

[0718] 상기 기재된 바와 같이, 마커 유전자의 유전자 전사체(예를 들어, mRNA)의 수준 또는 양은 마커 유전자의 발현 수준에 대한 프록시로서 사용될 수 있다. 다수의 상이한 PCR 또는 qPCR 프로토콜이 본원에 예시된 것들을 포함하여 당분야에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 다양한 마커 유전자의 mRNA 수준을 결정하기 위해 다양한 PCR 또는 qPCR 방법이 적용되거나 적응된다. 정량적 PCR(qPCR)(실시간 PCR로도 지칭됨)은 정량적 측정뿐만 아니라 시간 및 오염 감소를 제공하기 때문에 일부 구현예에서 적용되고 적응된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "정량적 PCR(또는 "qPCR")은 반응 생성물의 반복 샘플 수집을 필요로 하지 않고 발생하는 PCR 증폭의 진행의 직접적 모니터링을 지칭한다. 정량적 PCR에서, 반응 생성물은 신호가 배경 수준 초과로 상승한 후 반응이 안정기에 도달하기 전에 생성되고 추적될 때 신호전달 메커니즘(예를 들어 형광)을 통해 모니터링될 수 있다. 형광의 검출 가능한 또는 "역치" 수준을 달성하는 데 필요한 주기 수는 PCR 과정 시작 시 증폭 가능한 표적의 농도에 따라 직접적으로 달라져서 신호 강도 측정을 통해 실시간 샘플 중 표적 핵산의 양 측정을 제공할 수 있게 한다. mRNA 발현 수준을 결정하기 위해 qPCR이 적용될 때 qPCR 분석 전에 mRNA를 DNA로 역전사하는 추가 단계가 수행된다. PCR 방법의 예는 문헌(Wong et al., BioTechniques 39:75-85 (2005); D'haene et al., Methods 50:262-270 (2010))에서 찾을 수 있고, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. PCR 검정의 예는 U.S. 특허 번호 6,927,024에서도 찾을 수 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. RT-PCR 방법의 예는 U.S. 특허 번호 7,122,799에서 찾을 수 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 형광 원 위치 PCR 방법은 U.S. 특허 번호 7,186,507에 기재되어 있으며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0719] 하나의 특정 구현예에서, qPCR은 하기와 같이 마커 유전자의 mRNA 수준을 결정하거나 측정하기 위해 수행될 수 있다. 간단히 말해서, 마커 유전자 및 하나 이상의 하우스키핑 유전자에 대한 복제 qPCR 반응의 평균 Ct(주기 역치) 값(또는 본원에서 Cq(정량 주기)로 상호 교환적으로 지칭됨)이 결정된다. 마커 유전자에 대한 평균 Ct 값은 하기 예시적인 공식을 사용하여 하우스키핑 유전자의 Ct 값으로 정규화될 수 있다: 마커-유전자-ΔCt = (마커 유전자의 평균 Ct-하우스키핑 유전자 A의 평균 Ct). 그런 다음 상대적 마커-유전자-ΔCt가 예를 들어 mRNA 발현 = $2^{-\Delta Ct}$ 공식을 사용하여, 마커 유전자 mRNA의 상대 수준을 결정하기 위해 사용될 수 있다. Ct 및 Cq 값의 요약은 MIQE 가이드라인(Bustin et al., The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry 55:4 (2009))을 참고한다.

[0720] 노던 블롯팅 및 원 위치 혼성화(Parker & Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999)); RNAse 보호 검정(Hod, Biotechniques 13:852-854 (1992)); 마이크로어레이(Hoheisel *et al.*, Nature Reviews Genetics 7:200-210 (2006); Jaluria *et al.*, Microbial Cell Factories 6:4 (2007)); 및 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)(Weis *et al*, Trends in Genetics 8:263-264 (1992))을 포함하는, 마커 유전자의 발현에 대한 프록시로서 샘플 중 마커 유전자의 RNA 전사체의 정량을 위해 당분야에 알려진 다른 일반적으로 사용되는 방법도 사용될 수 있다. RNA 원 위치 혼성화(ISH)는 세포 및 조직 맥락을 보존하면서 순환 종양 세포(CTC)와 같은 세포 또는 조직 구획 내 특정 RNA 서열, 예를 들어 메신저 RNA(mRNA), 긴 비코딩 RNA(lncRNA) 및 마이크로RNA(miRNA)를 측정하고 국소화하기 위해 널리 사용되는 분자 생물학 기술이다. ISH는 직접적으로 또는 간접적으로 표지된 탐침과 같은 상보적 DNA 또는 RNA 가닥을 사용하여 샘플, 특히 조직 또는 세포(원 위치)의 일부 또는 구획에서 DNA 또는 RNA와 같은 특정 핵산에 결합하고 국소화하는 혼성화의 한 유형이다. 탐침 유형은 이중 가닥 DNA(dsDNA), 단일 가닥 DNA(ssDNA), 단일 가닥 상보적 RNA(sscRNA), 메신저 RNA(mRNA), 마이크로 RNA(miRNA),

리보솜 RNA, 미토콘드리아 RNA 및/또는 합성 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 용어 "형광 원 위치 혼성화" 또는 "FISH"는 형광 표지를 이용하는 ISH의 한 유형을 지칭한다. 용어 "발색 원 위치 혼성화" 또는 "CISH"는 발색 표지를 이용한 ISH의 한 유형을 지칭한다. ISH, FISH 및 CISH 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, Stoler, *Clinics in Laboratory Medicine* 10(1):215-236 (1990); *In situ hybridization. A practical approach*, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzacher and Heslop-Harrison, *Practical in situ hybridization*, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000) 참고). 따라서 RNA ISH는 세포 및 조직 내에서 공간적-시간적 시각화뿐만 아니라 유전자 발현의 정량을 제공한다. 이는 연구 및 진단에서 폭넓은 적용을 갖는다(Hu et al., *Biomark. Res.* 2(1):1-13, doi: 10.1186/2050-7771-2-3 (2014); Ratan et al., *Cureus* 9(6):e1325. doi: 10.7759/cureus.1325 (2017); Weier et al., *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2(2):109-119 (2002)). 형광 RNA ISH는 각각 RNA 표지화 및 검출을 위해 형광 염료 및 형광 현미경을 이용한다. 형광 RNA ISH는 4~5개의 표적 서열의 다중화를 제공할 수 있다.

[0721] 대안적으로, 마커 유전자의 발현에 대한 프록시로서 샘플 중 마커 유전자의 RNA 전사체는 시퀀싱 기술에 의해 결정될 수 있다. 시퀀싱 기반 유전자 발현 분석의 대표적인 방법은 유전자 발현의 일련의 분석(SAGE) 및 대량 병렬 특징부 시퀀싱(MPSS)에 의한 유전자 발현 분석을 포함한다.

[0722] 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 총 전사 RNA 풀에서 마커 유전자의 RNA 전사체(예를 들어 mRNA 포함)의 상대 존재비에 의해 결정될 수 있다. 이러한 마커 유전자의 RNA 전사체의 상대 존재비는 RNA-seq로 알려진 차세대 시퀀싱에 의해 결정될 수 있다. RNA-seq 절차의 한 예에서, 상이한 원천(혈액, 조직, 세포)으로부터의 RNA는 정제되고, 임의로 농축되고(예를 들어, 올리고(dT) 프라이머로), cDNA로 전환되고, 단편화된다. 무작위로 단편화된 cDNA 라이브러리로부터 수백만 또는 수십억 개의 짧은 서열 판독이 생성된다. 문헌(Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, 2020년 4월 13일에 미리 공개됨, doi: 10.1261/rna.074922.120)을 참고하며, 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 마커 유전자의 각각의 mRNA 전사체의 발현 수준은 정규화 시 매핑된 단편의 총 수에 의해 결정되며, 이는 그 존재비 수준과 정비례한다. RPKM(킬로염기 백만 개당 판독), FPKM(킬로염기 백만 개당 단편) 및/또는 TPM(킬로염기 백만 개당 전사체)을 포함하는, 몇몇 정규화 체계가 알려져 있고 유전자 발현을 결정하기 위한 매개변수로서 RNA 전사체의 존재비 사용을 용이하게 하기 위해 사용된다. 간단히 말해서 RPKM은 하기와 같이 계산될 수 있다: 샘플 중 총 판독 수를 계수하고 그 수준을 "백만 개당" 배율 인수인 1,000,000으로 나누고; 판독 수를 시퀀싱 깊이에 대해 정규화하는 "백만 개당" 배율 인수로 나누어 백만 개당 판독 수(RPM)를 제공하고; RPM 값을 킬로염기 단위의 유전자 길이로 나누어 RPKM을 얻는다. FPKM은 단편이 판독을 대체하는 것을 제외하고는 RPKM과 밀접한 관련이 있다. RPKM은 모든 판독이 시퀀싱된 단일 단편에 상응하는 단일 말단 RNA-seq용으로 만들어졌다. FPKM은 두 판독이 단일 단편에 상응할 수 있거나, 쌍 중 하나의 판독이 매핑되지 않은 경우 하나의 판독이 단일 단편에 상응할 수 있는, 페어도-말단 RNA-seq용으로 만들어졌다. TPM은 RPKM 및 FPKM과 매우 유사하며 하기와 같이 계산된다: 판독 수를 킬로염기 단위의 각 유전자 길이로 나누어 킬로염기당 판독(RPK)을 얻고; 샘플 중 모든 RPK 값을 계수하고 이 수준을 1,000,000으로 나누어 "백만 개당" 배율 인수를 제공하고; RPK 값을 "백만 개당" 배율 인수로 나누어 TPM을 제공한다. 문헌(Zhao *et al. BMC genomics* 16: 97 (2015); Zhao *et al. Scientific Reports* 8: 4781 (2018); Shanrong Zhao *et al.*, *RNA*, 2020년 4월 13일에 미리 공개됨, doi: 10.1261/rna.074922.120)을 참고하며, 모두 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0723] 한 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 RNA-seq, 예를 들어 TPM, RPKM 및/또는 FPKM에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 TPM에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 RPKM에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 FPKM에 의해 결정된다.

[0724] 상기 기재된 바와 같이, 마커 유전자의 발현은 대상체로부터의 샘플에서 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 혈액 샘플, 혈청 샘플, 혈장 샘플, 체액(예를 들어 암 조직액을 포함하는 조직액) 또는 조직(예를 들어 암 조직 또는 암 주변 조직)이다. 일부 구현예에서, 샘플은 조직 샘플이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 포유동물, 특히 인간으로부터 단리되거나 추출된 조직 분획이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 포유동물, 특히 인간으로부터 단리 또는 추출된 세포 집단이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 생검으로부터 얻은 샘플이다. 특정 구현예에서, 샘플은 인간 대상체를 포함하는 대상체의 다양한 장기로부터 얻을 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 암을 갖는 대상체의 장기로부터 얻는다. 일부 구현예에서, 샘플은 암을 갖는 대상체에서 암을 갖는 장기로부터 얻는다. 다른 구현예에서, 샘플, 예를 들어 참조 샘플은 환자 또는 제2 인간 대상체로부터의 정상 장기로부터 얻는다.

[0725] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 조직은 방광, 요관, 유방, 폐, 결장, 직장, 난소, 난관, 식도, 자궁경

부, 자궁내막, 피부, 후두, 골수, 침샘, 신장, 전립샘, 뇌, 척수, 태반, 부신, 췌장, 부갑상샘, 뇌하수체, 고환, 갑상샘, 비장, 편도선, 가슴샘, 심장, 위, 소장, 간, 골격근, 말초 신경, 중피 또는 눈으로부터의 조직을 포함한다.

[0726] 본원에 제공된 방법의 추가 구현예에서, 다양한 마커 유전자의 발현은 면역조직화학(IHC) 검정, 면역블롯팅 검정, FACS 검정 및 ELISA를 포함하는 당분야에 알려진 다양한 면역검정에 의해 검출될 수 있다.

[0727] 다양한 마커 유전자의 발현은 다양한 IHC 검정에서 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 대한 항체에 의해 검출될 수 있다. 조직 구획의 IHC 염색은 샘플 중 단백질의 존재를 평가하거나 검출하는 신뢰할 수 있는 방법인 것으로 나타났다. IHC 기술은 항체를 이용하여 일반적으로 발색 또는 형광 방법으로 세포 항원을 원 위치에서 탐침분석하고 시각화한다. 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 폴리클로날 항혈청 및 모노클로날 항체와 같은 1차 항체 또는 항혈청이 IHC 검정에서 마커 유전자의 발현을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 항체-표적 결합이 일어나기 충분한 시기 동안 특정 표적에 대한 1차 항체와 접촉된다. 앞서 상세히 논의한 바와 같이 항체는 항체 자체 상의 직접적 표지, 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 비오틴과 같은 합텐 표지 또는 홀스래디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼리성 포스파타제와 같은 효소에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 표지되지 않은 1차 항체는 1차 항체에 특이적인 항혈청, 폴리클로날 항혈청 또는 모노클로날 항체를 포함하는 표지된 2차 항체와 함께 사용된다. IHC 프로토콜 및 키트는 당분야에 잘 알려져 있으며 상업적으로 이용 가능하다. 슬라이드 제조 및 IHC 처리를 위한 자동화 시스템이 상업적으로 이용 가능하다. Leica BOND Autostainer 및 Leica Bond Refine Detection 시스템은 이러한 자동화 시스템의 한 예이다.

[0728] 일부 구현예에서, IHC 검정은 간접적 검정에서 표지된 2차 항체와 함께 표지되지 않은 1차 항체로 수행된다. 간접적 검정은 조직 샘플 중 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 검출을 위해 두 가지 항체를 이용한다. 먼저 접합되지 않은 1차 항체가 조직(제1층)에 적용되었으며, 이는 조직 샘플 중 표적 항원과 반응한다. 다음으로, 효소 표지된 2차 항체가 적용되며, 이는 1차 항체의 항체 이소형을 특이적으로 인식한다(제2층). 2차 항체는 1차 항체와 반응한 다음 기질-발색원 적용이 뒤따른다. 제2층 항체는 발색원 3,3'-디아미노벤지딘(DAB)과 반응하여 반응 부위에서 갈색 침전물을 생성하는, 퍼옥시다제와 같은 효소로 표지될 수 있다. 이 방법은 신호 증폭 시스템을 통한 잠재적 신호 증폭으로 인해 민감하고 다용도이다.

[0729] 특정 구현예에서 검출 민감도를 증가시키기 위해 신호 증폭 시스템이 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "신호 증폭 시스템"은 결합된 1차 또는 2차 항체를 검출하여 신호를 증가시키기 위해 사용될 수 있는 시약 및 방법 시스템을 의미한다. 신호 증폭 시스템은 표적 단백질 검출의 민감도를 증가시키고, 검출된 신호를 증가시키고, 검출 한계의 하한을 감소시킨다. 효소 표지화 시스템 및 매크로표지화 시스템을 포함하는 몇몇 유형의 신호 증폭 시스템이 존재한다. 이러한 시스템/접근은 상호 배타적이지 않으며 부가적 효과를 위해 조합하여 사용될 수 있다.

[0730] 매크로표지 또는 매크로표지화 시스템은 공통 스캐폴드에 부착되거나 통합된 수십(예를 들어 피코빌리단백질) 내지 수백만(예를 들어 형광 미소구체) 갯수의 표지 모음이다. 스캐폴드는 항체와 같은 표적 특이적 친화도 시약에 결합될 수 있으며, 이에 따라 통합된 표지는 결합 시 표적과 집합적으로 회합된다. 매크로표지의 표지는 형광단, 합텐, 효소 및/또는 방사성동위원소와 같은 본원에 기재된 임의의 표지일 수 있다. 신호 증폭 시스템의 한 구현예에서, 표지된 사슬 중합체-접합 2차 항체가 사용되었다. 중합체 기술은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 15, 20, 25, 30, 50개 이상의 2차 항체가 부착될 수 있는 덱스트란의 HRP 효소-표지 불활성 "척추" 분자를 이용하여 시스템을 더욱 민감하게 만든다.

[0731] 효소 표지화 시스템에 기반한 신호 증폭 시스템은 홀스래디쉬 퍼옥시다제(HRP) 또는 알칼리성 포스파타제와 같은 효소의 촉매 활성을 이용하여 원 위치에서 표적 단백질 또는 핵산 서열의 고밀도 표지화를 일으킨다. 한 구현예에서, 티라미드가 HRP의 신호를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 시스템에서 HRP는 표지된 티라미드 유도체를 반응성이 크고 수명이 짧은 티라미드 라디칼로 효소적으로 전환한다. 이어서 표지된 활성 티라미드 라디칼은 HRP-항체-표적 상호작용 부위 부근의 잔기(주로 단백질 티로신 잔기의 페놀 모이어티)에 공유 커플링하여 신호 편재의 확산 관련 손실을 최소화하면서 해당 부위의 표지 수 증폭을 초래한다. 결과적으로 신호는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 10, 15, 20, 25, 30, 50, 75 또는 100배 증폭될 수 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 티라미드 상의 표지는 형광단, 효소, 합텐, 방사성동위원소 및/또는 광단을 포함하는 본원에 기재된 임의의 표지일 수 있다. 다른 효소 기반 반응이 또한 신호 증폭을 생성하기 위해 이용될 수 있다. 예를 들어, 효소-표지 형광(ELF) 신호 증폭이 알칼리성 포스파타제에 대해 이용 가능하며, 알칼리성 포스파타제는 약한 청색 형광

기질(ELF 97 포스페이트)을 효소적으로 절단하여 이를 비정상으로 큰 스토크스(Stokes) 이동 및 우수한 광안정성을 나타내는 밝은 황록색 형광 침전물로 전환한다. 티라미드 기반 신호 증폭 시스템 및 ELF 신호 증폭 모두 예를 들어 ThermoFisher Scientific(Waltham, MA USA 02451)에서 상업적으로 이용 가능하다.

[0732] 따라서 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현 수준은 신호 증폭 시스템을 사용하여 IHC로 검출된다. 일부 구현예에서, 표본이 이후 세포 및 세포하 요소를 확인하기 위해 대비염색된다.

[0733] 일부 구현예에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 면역블롯팅 검정을 사용하여 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물에 대한 항체로 또한 검출될 수 있다. 면역블롯팅 검정의 일부 구현예에서, 단백질은 종종 전기영동에 의해 분리되고(그러나 그래야 하는 것은 아님) 막(일반적으로 니트로셀룰로스 또는 PVDF 막) 상으로 옮겨진다. IHC 검정과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 폴리클로날 항혈청 및 모노클로날 항체와 같은 1차 항체 또는 항혈청이 마커 유전자의 발현을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 막은 항체-항원 결합이 발생하기 충분한 시기 동안 특정 표적에 대한 1차 항체와 접촉되고 결합된 항체는 1차 항체 자체 상의 직접적 표지, 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 비오틴과 같은 합텐 표지, 홀스래디쉬 퍼옥시다제 또는 알칼리성 포스파타제와 같은 효소에 의해 검출될 수 있다. 다른 구현예에서, 표지되지 않은 1차 항체는 1차 항체에 특이적인 표지된 2차 항체와 함께 상기 기재된 바와 같은 간접적 검정에서 사용된다. 본원에 기재된 바와 같이, 2차 항체는 예를 들어 효소 또는 형광 표지, 발광 표지, 비색 표지 또는 방사성동위원소와 같은 다른 검출 가능한 표지로 표지될 수 있다. 면역블롯팅 프로토콜 및 키트는 당분야에 잘 알려져 있으며 상업적으로 이용 가능하다. 면역블롯팅을 위한 자동화 시스템, 예를 들어 웨스턴 블롯팅을 위한 iBind Western 시스템(ThermoFisher, Waltham, MA USA 02451)이 상업적으로 이용 가능하다. 면역블롯팅은 웨스턴 블롯, 세포-내 웨스턴 블롯 및 도트 블롯을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 도트 블롯은 단백질 샘플이 전기영동으로 분리되지 않고 막 상에 직접 스폿팅되는 단순화된 절차이다. 세포 내 웨스턴 블롯에는 본원에 기재된 바와 같이 마이크로타이터 플레이트에 세포를 시딩하고, 세포를 고정/투과화하고, 1차 표지된 1차 항체 또는 표지되지 않은 1차 항체에 이어 표지된 2차 항체로 후속 검출하는 것이 관여된다.

[0734] 다른 구현예에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 형광-활성화 세포 분류(FACS) 검정을 포함하는 유세포 측정 검정에서 본원에 기재된 항체를 사용하여 검출될 수 있다. IHC 또는 면역블롯팅 검정과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 폴리클로날 항혈청 및 모노클로날 항체와 같은 1차 항체 또는 항혈청이 FACS 검정에서 단백질 발현을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 항체-항원 결합이 일어나기 충분한 시기 동안 특정 표적 단백질에 대한 1차 항체로 염색되고 결합된 항체는 1차 항체 상의 직접적 표지, 예를 들어 1차 항체 상의 형광 표지 또는 비오틴과 같은 합텐 표지에 의해 검출될 수 있다. 다른 구현예에서, 표지되지 않은 1차 항체는 1차 항체에 특이적인 형광 표지된 2차 항체와 함께 상기 기재된 바와 같이 간접적 검정에서 사용된다. FACS는 각 세포의 특정 광산란 및 형광 특성에 기반하여 한 번에 하나의 세포씩 형광 표지된 생물학적 세포의 혼합물을 분류 또는 분석하는 방법을 제공한다. 이에 따라 유세포 측정기는 표적 단백질의 발현 수준을 표시하는, 플루오리크롬-태그 항체의 강도를 검출하고 보고한다. 따라서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 이러한 단백질 생성물에 대한 항체를 사용하여 검출될 수 있다. 비형광 세포질 단백질도 투과화된 세포를 염색하여 관찰될 수 있다. FACS 염색 및 분석을 수행하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 문헌(Teresa S. Hawley and Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505))에 기재되어 있다.

[0735] 다른 구현예에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 효소 면역 검정(EIA) 또는 ELISA와 같은 면역검정을 사용하여 검출될 수 있다. EIA 및 ELISA 검정 모두 예를 들어 혈액, 혈장, 혈청 또는 골수를 포함하는 다양한 조직 및 샘플을 검정하기 위해 당분야에 알려져 있다. 광범위한 ELISA 검정 형식이 이용 가능하며 예를 들어 이의 전체가 본원에 참조로 포함된, U.S. 특허 번호 4,016,043, 4,424,279 및 4,018,653을 참고한다. 이들은 비경쟁 유형의 단일-부위 및 2-부위 또는 "샌드위치" 검정뿐만 아니라 전통적인 경쟁적 결합 검정을 모두 포함한다. 이러한 검정은 또한 표지된 항체의 표적 단백질에 대한 직접적 결합을 포함한다. 샌드위치 검정은 일반적으로 사용되는 검정 형식이다. 샌드위치 검정 기술의 여러 가지 변형이 존재한다. 예를 들어, 전형적인 정방향 검정에서 표지되지 않은 항체는 고체 기질 상에 고정화되고 시험될 샘플은 결합된 분자와 접촉하게 된다. 이어서 적절한 인큐베이션 기간 후, 항체-항원 복합체의 형성을 허용하기 충분한 시기 동안, 검출 가능한 신호를 생성할 수 있는 리포터 분자로 표지된, 항원에 특이적인 2차 항체가 첨가되고 인큐베이션되어 항체-항원-표지 항체의 또 다른 복합체 형성에 충분한 시간을 허용한다. 임의의 반응하지 않은 물질은

세척 제거되고 리포터 분자에 의해 생성된 신호를 관찰하여 항원의 존재가 결정된다. 결과는 시각적 신호의 단순한 관찰에 의해 정성적일 수 있거나 알려진 양의 표적 단백질을 포함하는 대조군 샘플과 비교하여 정량될 수 있다.

[0736] EIA 또는 ELISA 검정의 일부 구현예에서, 효소는 제2 항체에 접합된다. 다른 구현예에서, ELISA 검정 형식의 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 형광 표지된 2차 항체가 효소 표지된 2차 항체 대신에 사용될 수 있다. 특정 파장의 빛으로 조명에 의해 활성화될 때, 형광단-표지 항체가 빛 에너지를 흡수하여 분자의 여기 상태를 유도한 다음 광학 현미경으로 시각적으로 검출 가능한 특징적인 색상으로 빛을 방출한다. EIA 및 ELISA에서와 같이 형광 표지된 항체는 첫 번째 항체-표적 단백질 복합체에 결합할 수 있다. 이에 결합되지 않은 시약을 세척 제거한 후 남은 3차 복합체는 적절한 파장의 빛에 노출된다; 관찰된 형광은 관심 표적 단백질의 존재를 표시한다. 면역형광 및 EIA 기술은 모두 당분야에 매우 잘 확립되어 있고 본원에 개시되어 있다.

[0737] 본원에 기재된 면역검정을 위해, 효소 활성 또는 비효소 표지가 각각 검출될 수 있는 한, 임의의 여러 효소 또는 비효소 표지가 이용될 수 있다. 따라서 효소는 검출 가능한 신호를 생성하며, 이는 표적 단백질을 검출하기 위해 이용할 수 있다. 특히 유용한 검출 가능한 신호는 발색 또는 형광 신호이다. 따라서, 표지로서 사용하기 특히 유용한 효소는 발색 또는 형광 기질이 이용 가능한 효소를 포함한다. 이러한 발색 또는 형광 기질은 효소 반응에 의해 쉽게 검출 가능한 발색 또는 형광 생성물로 전환될 수 있으며, 이는 현미경 또는 분광측정을 사용하여 쉽게 검출 및/또는 정량될 수 있다. 홀스래디쉬 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코스 옥시다제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이러한 효소는 당업자에게 잘 알려져 있다(Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996) 참고). 잘 알려진 발색 또는 형광 기질을 갖는 다른 효소는 다양한 펩티다제를 포함하며, 발색 또는 형광 펩티드 기질은 단백분해 절단 반응을 검출하기 위해 이용될 수 있다. α- 및 β-갈락토시다제, β-글루쿠로니다제, 6-포스포-β-D-갈라토시드 6-포스포갈락토하이드롤라제, β-글루코시다제, α-글루코시다제, 아밀라제, 뉴라미니다제, 에스터라제, 리파제 등의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는 발색 및 형광 기질의 사용은 박테리아 진단에서도 잘 알려져 있고(Manafi et al., *Microbiol. Rev.* 55:335-348 (1991)), 알려진 발색 또는 형광 기질을 가진 이러한 효소는 본 개시의 방법에서 사용하기 위해 용이하게 적응될 수 있다.

[0738] 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 다양한 발색 또는 형광 기질이 당업자에게 잘 알려져 있고 상업적으로 이용 가능하다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 이용될 수 있는 예시적인 기질은 홀스래디쉬 퍼옥시다제에 대한 3,3'-디아미노벤지딘(DAB), 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB), 클로로나프톨(4-CN)(4-클로로-1-나프톨), 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤조티아졸린-6-설폰산)(ABTS), o-페닐렌디아민 디하이드로클로라이드(OPD) 및 3-아미노-9-에틸카바졸(AEC); 알칼리성 포스파타제에 대한 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴-1-포스페이트(BCIP), 니트로블루 테트라졸륨(NBT), 패스트 레드(Fast Red TR/AS-MX) 및 p-니트로페닐 포스페이트(PNPP); β-갈락토시다제에 대한 1-메틸-3-인돌릴-β-D-갈락토피라노시드 및 2-메톡시-4-(2-니트로비닐)페닐 β-D-갈락토피라노시드; β-글루코시다제에 대한 2-메톡시-4-(2-니트로비닐)페닐 β-D-글루코피라노시드 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 형광 기질은 알칼리성 포스파타제에 대한 4-(트리플루오로메틸)움벨리페릴 포스페이트; 포스파타제에 대한 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올), 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(사이클로헥실암모늄) 및 4-메틸움벨리페릴 포스페이트; 홀스래디쉬 퍼옥시다제에 대한 QuantaBlu™ 및 QuantaRed™; β-갈락토시다제를 위한 4-메틸움벨리페릴 β-D-갈락토피라노시드, 플루오레세인 디(β-D-갈락토피라노시드) 및 나프토플루오레세인 디(β-D-갈락토피라노시드); β-글루코시다제에 대한 3-아세틸룸벨리페릴 β-D-글루코피라노시드 및 4-메틸움벨리페릴-β-D-글루코피라노시드; 및 α-갈락토시다제에 대한 4-메틸움벨리페릴-α-D-갈락토피라노시드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 예시적 효소 및 기질은 또한 예를 들어 US 공개 2012/0100540에 기재되어 있다. 발색 또는 형광 기질을 포함하는 다양한 검출 가능한 효소 기질이 잘 알려져 있고 상업적으로 이용 가능하다(Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare). 일반적으로 기질은 표적 핵산 부위에 침착되는 침전물을 형성하는 생성물로 전환된다. 다른 예시적인 기질은 HRP-그린(Green)(42 Life Science), 베타조이드(Betazoid) DAB, 카다시안(Cardassian) DAB, 로물린(Romulin) AEC, Biocare(Concord CA; biocare.net/products/detection/chromogens)의 바조란 퍼플(Bajoran Purple), 비나 그린(Vina Green), Deep Space Black™, Warp Red™, 불칸 패스트 레드(Vulcan Fast Red) 및 페란지 블루(Ferangi Blue)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0739] 면역검정의 일부 구현예에서, 검출 가능한 표지는 1차 항체에 직접 커플링되거나 표지되지 않은 1차 항체를 검출하는 2차 항체가 가질 수 있다. 발색 또는 형광 표지를 포함하지만 이에 제한되지 않는 예시적인 검출 가능한

표지는 당업자에게 잘 알려져 있다(Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, Academic Press, San Diego (1996) 참고). 표지로서 유용한 예시적 형광단은 로다민 유도체, 예를 들어 테트라메틸로다민, 로다민 B, 로다민 6G, 설포로다민 B, 텍사스 레드(Texas Red)(설포로다민 101), 로다민 110, 및 테트라메틸로다민-5-(또는 6), 리사민 로다민 B 등과 같은 이의 유도체; 7-니트로벤즈-2-옥사-1,3-디아졸(NBD); 플루오레세인 및 이의 유도체; 단실(5-디메틸아미노나프탈렌-1-설포닐)과 같은 나프탈렌; 7-아미노-4-메틸쿠마린-3-아세트산(AMCA), 7-디에틸아미노-3-[(4'-(요오도아세틸)아미노)페닐]-4-메틸쿠마린(DCIA), 알렉사(Alexa) 플루오르 염료(Molecular Probes) 등과 같은 쿠마린 유도체; 4,4-디플루오로-4-보라-3a,4a-디아자-s-인다센(BODIPY™) 및 이의 유도체(Molecular Probes; Eugene Oreg.); Cascade Blue™ 및 8-메톡시피렌-1,3,6-트리설폰산 등을 포함하는 이의 유도체와 같은 피렌 및 설폰화 피렌; 피리딜옥사졸 유도체 및 다폭실 유도체(Molecular Probes); 루시퍼 옐로우(Lucifer Yellow)(3,6-디설포네이트-4-아미노-나프탈이미드) 및 이의 유도체; CyDye™ 형광 염료(Amersham/GE Healthcare Life Sciences; Piscataway NJ) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 발색단은 페놀프탈레인, 말라카이트 그린, 니트로페닐과 같은 니트로방향족, 디아조 염료, 답실(4-디메틸아미노아조벤젠-4'-설포닐) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0740] 현미경 또는 분광측정과 같은 당업자에게 잘 알려진 방법이 결합된 1차 또는 2차 항체와 관련된 발색 또는 형광 검출 가능 신호를 시각화하기 위해 이용될 수 있다.

[0741] 이 섹션(섹션 5.8)에 제공된 방법은 당분야에 알려진 다양한 암 모델과 함께 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 마우스 이종이식편 암 모델이 사용된다. 간략하게, T-24 및 UM-UC-3 세포는 ATCC에서 구입하고 권장 배지 조건을 사용하여 배양한다. T-24 h넥틴-4(인간 넥틴-4) 및 UM-UC-3 넥틴-4 세포는 pRCDCMEP-CMV-h넥틴-4EF1-Puro 작제물을 사용하여 인간 넥틴-4를 포함하는 렌티바이러스로 모 세포를 형질도입하여 생성하고 퓨로마이신을 사용하여 선택한다. T-24 넥틴-4(클론 1A9) 세포를 누드 마우스에 임플란트하고 투관침을 통해 계대하여 약 200 mm^3 종양 부피에 도달하도록 허용한 다음 단일 복강내(IP) 용량의 엔포르투맙 베도틴(3 mg/kg) 또는 비결합 ADC(3 mg/kg)로 처리군당 7마리 동물을 처리한다. 이 모델을 사용하는 후속 ICD 연구는 RNA-seq, 흐름, 면역조직화학(IHC) 및 Luminex에 의한 하류 분석을 위해 처리 5일 후 종양 수집이 관여된다. 종양을 포르말린에 고정하고 FFPE 조직 블록으로 제조한다. 블록은 4 μm로 절단하고 F4/80, CD11c를 사용하여 면역조직화학을 수행한다. 면역조직화학적으로 염색된 슬라이드 구획을 Leica AT2 디지털 전체 슬라이드 스캐너로 스캔하고 영상은 넥틴 4, CD11c 및 F4/80 염색용 맞춤형 알고리즘을 사용하여 Visiopharm 소프트웨어로 분석한다. 알고리즘은 염색 강도 및 배경 염색에 기반하여 최적화한다. 양성 염색 백분율을 넥틴 4에 대해 계산하고 mm^2당 양성 세포를 F480 및 CD11c에 대해 계산한다.

[0742] 종양 구획을 세포 용해 완충액 2(R&D Systems®, 카탈로그 # 895347)에서 용해시킨다. 종양 샘플로부터의 사이토카인 및 케모카인은 MILLIPLEX MAP 마우스 사이토카인/케모카인 자기 비드 패널(Millipore)을 사용하여 측정하고 LUMINEX MAGPIX 시스템에서 판독한다.

[0743] RNA-seq 분석을 위해 급속 냉동 종양으로부터의 RNA를 제조업체의 프로토콜에 따라 TRIZOL Plus RNA 정제 키트(Life Technologies)를 사용해서 단리하여 고품질 RNA(평균 RNA 무결성 수 >8)를 생성한다. RNA 선택 방법은 폴리(A) 선택 및 Illumina의 mRNA 라이브러리 제조 키트를 사용하고 Hi-Seq 2 x 150 bp, 단일 인덱스(Illumina)에서 판독한다. 시퀀스 판독을 인간 및 마우스 트랜스크립톰에 매핑하고 백만 개당 총 판독 수를 결정하였다.

[0744] 본 개시는 일반적으로 다수의 구현예를 설명하기 위해 긍정적인 언어를 사용하여 제공된다. 본 개시는 또한 구체적으로 물질 또는 재료, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 검정 또는 분석과 같은 특정 요지 사안이 전체적으로 또는 부분적으로 제외된 구현예를 포함한다. 따라서, 비록 본 개시가 포함하지 않는 것에 관하여 본 개시가 본원에서 일반적으로 표현되지 않더라도, 본 개시에 명시적으로 포함되지 않은 측면들이 그럼에도 불구하고 본원에 개시된다.

[0745] 본 개시를 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최선의 방식을 포함하여, 본 발명의 특정 구현예가 본원에 기재되어 있다. 전술한 설명을 읽을 때, 개시된 구현예의 변형은 당분야에서 일하는 개인에게 명백해질 수 있으며, 당업자는 이러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 개시가 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실행되고, 본 개시가 관련 법률에 의해 허용 가능한 바와 같이 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 요지 사안의 모든 변형 및 균등부를 포함하도록 의도된다. 또한, 모든 가능한 변형의 전술한 요소들의 임의의 조합은 본원에서 달리 표시하거나 문맥에 의해 명확히 금기되지 않는 한 본 개시에 포괄된다.

[0746] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 접근 번호 및 다른 참고문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표시된 것처럼 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0747] 본 개시의 다수의 구현예가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

[0748] **6. 실시예**

[0749] 하기는 연구에 사용된 다양한 방법 및 물질의 설명이며, 본 발명을 만들고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시된 것으로, 발명자들이 자신의 발명으로 고려하는 것의 범위를 제한하도록 의도되거나 아래의 실험이 수행되었고 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내도록 의도되지 않았다. 현재 시제로 기재된 예시적인 설명이 반드시 수행된 것은 아니며, 오히려 본 발명의 교시와 관련된 데이터 등을 생성하기 위해 설명이 수행될 수 있음을 이해해야 한다. 사용된 수준(예를 들어 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만 일부 실험 오류 및 편차를 고려해야 한다.

[0750] **6.1 실시예 1 - 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 환자에서 1선 치료로 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 1b/2상 연구.**

[0751] 6.1.1 <u>임상 연구에 사용된 약물</u>

[0752] 엔포르투맙 베도틴은 미세소관 파괴제 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 공유 연결된 넥틴-4 표적화된 모노클로날 항체(AGS-22C3)이다. 엔포르투맙 베도틴은 3개의 기능적 서브유닛으로 구성된다:

[0753] • 완전 인간 IgG1K 항체(AGS-22C3);

[0754] • 미세소관 파괴제 MMAE;

[0755] • MMAE를 AGS-22C3에 공유 부착하는 프로테아제-절단 가능 말레이미도카프로일-발린-시트룰린(vc) 링커.

[0756] 엔포르투맙 베도틴은 넥틴-4의 V 도메인에 결합한다(Challita-Eid *et al.*, Cancer Res (2016); 76(10): 3003-13.). 추정되는 작용 메커니즘에서 약물은 세포 표면의 넥틴-4 단백질에 결합하고 내재화되어 vc 링커의 단백분해 절단 및 MMAE의 세포내 방출을 유발한다. 유리 MMAE는 이후 튜불린 중합을 파괴하고 유사분열 정지를 초래한다.

[0757] 6.1.2 <u>연구 요약</u>

[0758] 6.1.2.1 *시놉시스*

[0759] (i) **연구 약물의 이름**

[0760] 엔포르투맙 베도틴(ASG-22CE)

[0761] (ii) **개발상**

[0762] 1b/2상

[0763] (iii) **연구 제목**

[0764] 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 환자에서 1선 치료로 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 1b/2상 연구.

[0765] (iv) **연구 목적(들)**

[0766] 1차

[0767] • 맹검처리 독립 중앙 검토(BICR)에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 ORR로 측정된 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 항종양 활성을 평가하기 위해.

[0768] 2차

[0769] • 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 객관적 반응율(ORR)을 평가하기 위해

[0770] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 반응 지속기간(DOR)을 평가하기 위해

[0771] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 질환 제어율(DCR)을 평가하기 위해

[0772] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 연구 치료법 중의 무진행 생존 기간(PFS)을 평가하기 위해

[0773] • 전체 생존 기간(OS)을 평가하기 위해

[0774] • 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해

[0775] 추가

[0776] • 약동학(PK) 및 항치료 항체(ATA)의 발생률을 평가하기 위해

[0777] • 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해

[0778] • 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커, 그리고 이의 임상 결과 측정과의 잠재적 상관관계를 평가하기 위해

[0779] • 연구자 평가에 의해 후속 치료법 중의 PFS(PFS2)를 평가하기 위해

[0780] • 삶의 질(QoL) 및 통증을 포함하는 증상에 대한 영향을 환자 관점으로부터 평가하기 위해

[0781] • 연구자 평가에 의해 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴(EV+Pembro 아암)에 대해 iRECIST에 따른 연구 치료법 중의 ORR, DOR, DCR 및 PFS를 평가하기 위해

[0782] (v) **연구 집단**

[0783] 연구 집단은 RECIST 버전 1.1에 따라 1a/mUC 및 측정 가능한 질환을 갖는 환자를 포함하였다. 추가 요구사항은 하기를 포함하였다: 환자는 또한 18세 이상 연령이어야 하고, 연구자가 평가한 예상 수명이 3개월 이상이어야 하며, 적절한 기준선 혈액, 간 및 신장 기능과 함께 동부 협력 종양학 그룹(ECOG) 수행 상태가 0, 1 또는 2여야 한다.

[0784] 환자는 지속적인 감각 또는 운동 신경병증(등급 2 이상) 또는 활성 중추 신경계(CNS) 전이를 갖지 않아야 한다. 환자는 요로상피암에 대한 엔포르투맙 베도틴 또는 다른 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 기반 항체-약물 접합체(ADC)로의 이전 치료를 수여받지 않았어야 한다. 환자는 3년 이내에 또 다른 악성종양의 병력 또는 이전에 진단받은 악성종양으로부터의 잔류 질환의 임의의 증거를 갖지 않아야 한다. 환자가 현재 활성 감염 또는 고용량 스테로이드에 대한 전신 항균 치료를 수여받고 있는 경우에도 제외되었다. 제어되지 않는 당뇨병을 갖는 환자는 제외되었다. 제어되지 않는 당뇨병은 헤모글로빈 A1c(HbA1c) ≥8% 또는 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상(다뇨증 또는 다음증)을 갖는 HbA1c 7% 내지 <8%로 정의된다.

[0785] 환자는 펨브롤리주맙을 수여받을 수 있어야 하며 하기 기준 중 적어도 하나로 인해 등록 시 시스플라틴 기반 화학치료법에 부적격이어야 한다: 사구체 여과율(GFR) <60 mL/분, 그러나 ≥30 mL/분, ECOG 수행 상태 2, 미국 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03 등급 2 이상의 청력 손실, 뉴욕 심장 협회(NYHA) 클래스 III 심부전. 환자는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았어야 한다. 환자는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 수여받지 않았어야 한다.

[0786] (vi) **계획된 환자 수**

[0787] 이 연구에는 대략 150명의 환자가 등록하였다.

[0788] (vii) **연구 설계**

[0789] 이 연구는 1a/mUC 환자의 치료를 위해 단일치료법으로 또는 펨브롤리주맙과 조합으로 엔포르투맙 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된다. 이 연구는 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴에 대해 1:1 비로 무작위화된 2개의 치료 아암을 포함하였다. 연구 설계를 **도 2**에 도

시한다.

[0790] 모든 환자는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 연구 하의 시험 제제 엔포르투맙 베도틴을 IV 주입으로 수여받았다. 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg IV 엔포르투맙 베도틴의 용량 수준을 결정하였다. SMC에서 권장하고 연구 후원자가 승인한 경우 엔포르투맙 베도틴 용량 감량(최대 2단계 아래로의 용량 수준)를 허용하였다.

[0791] EV 단일 아암의 환자의 경우, 연구자는 RECIST 버전 1.1에 의해 스캔 부위 평가에 기반하여 치료 결정을 내렸다.

[0792] 환자를 간 전이의 유무 및 ECOG 수행 상태(0 대 1/2)에 의해 계층화하고, 1:1 비로 무작위화하여 엔포르투맙 베도틴 단일치료법(EV 단일 아암) 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴(EV+Pembro 아암)을 수여받았다.

[0793] • EV 단일 아암은 대략 75명의 환자를 포함했다. 환자는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 엔포르투맙 베도틴을 수여받았다.

[0794] • EV+Pembro 아암은 대략 75명의 환자를 포함했다. 환자는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 엔포르투맙 베도틴을, 그리고 제1일에 펨브롤리주맙을 수여받았다.

[0795] 환자는 전자 기기(보고를 위해 선호되는 매체) 상에서 환자 보고 결과(PRO) 평가를 완료했다. 평가는 전자 기기를 사용할 수 없는 경우에만 서류로 또는 임상 인력이 전화로 보고했다. 안전성은 제한된 SMC에 의해 지속적으로 모니터링했다.

[0796] 후속 항암 치료법의 개시 또는 연구 치료 중에 또는 후에 방사선학적으로 확인된 질환 진행 후(연구자 평가에 의해), 환자는 PFS2가 문서화되거나 환자가 또 다른 항암 치료를 시작하는 것 중 제일 빠른 때까지 기관 가이드라인에 따라, 그러나 12주보다 자주 추적하였다. PFS2에 대한 진행일을 포함하는 모든 후속 항암 치료법은 증례 보고 양식(CRF)에 기록하였다. 또한 환자는 치료 종료(EOT) 후 12주(±1주)마다 후속 치료법 중에 또는 후에 생존 상태 및 임상적 진행 상태를 확인하기 위해 연락하였다. PFS2 후, 환자는 생존 추적 기간에 들어갔고 사망, 연구 종결 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 생존 상태에 대해 12주(±1주)마다 추적하였다.

[0797] (viii) **시험 제품, 용량 및 투여 방식**

[0798] 엔포르투맙 베도틴은 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 대략 30분 동안 1 또는 1.25 mg/kg의 IV 주입으로 투여하였다. 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg의 IV 엔포르투맙 베도틴의 용량 수준을 결정하였다. SMC에서 권장하고 후원자가 동의한 경우 하기 단계적 하향 용량 수준에서의 감량이 가능하다.

[0799] 표 8은 연구에 따른 엔포르투맙 베도틴의 단계별 하향 용량 수준을 나타낸다.

표 8

엔포르투맙 베도틴 단계적 하향 용량 수준

[0800]

용량 수준	엔포투맙 베도틴 용량(mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[0801] 엔포르투맙 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산하였다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상만큼 변화했을 때 또는 용량 조정 기준을 충족했을 때 용량을 재계산하였다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고 실제 체중을 사용하였다; 초과하는 경우, 용량은 체중 100 kg을 기준으로 계산하였다. 이 연구 구성요소에서 허용되는 최대 용량은 125 mg이었다.

[0802] EV+Pembro 아암에서, 각 3주 주기의 제1일에, 펨브롤리주맙 200 mg을 엔포르투맙 베도틴 투여의 완료 대략 30분 후에 IV 주입으로 투여했다.

[0803] (ix) **치료 지속기간**

[0804] 환자는 방사선학적으로 확인된 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 연구 치료를 계속하였다. iUPD의 반응 평가를 받은 EV+Pembro 아암의 환자는 iUPD 4-9주 후 후속 스캔으로 연구자가 iCPD를 확인할 때까지 치료 중에서 계속할 수 있었다.

[0805] 펨브롤리주맙은 최대 총 35 주기 동안 투여하였다.

[0806] 펨브롤리주맙에만 기인할 수 있는 허용 불가능한 독성을 경험한 환자는 방사선학적으로 확인된 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 엔포르투맙 베도틴 단일치료법을 계속했다. 엔포르투맙 베도틴에만 기인할 수 있는 독성을 경험한 환자는 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 펨브롤리주맙 단일치료법을 계속했다(최대 35 주기).

[0807] (x) **유효성 평가**

[0808] 항종양 활성 측정은 프로토콜 지정 시점에 흉부, 복부 및 골반의 CT(IV 조영제 사용)에 의해 평가했다. 조영제가 금기된 경우, 선호되는 스캐닝 및 조영제 옵션에 대한 현재 영상 획득 가이드라인(섹션 6.1.13)을 참조한다. 환자는 반응 평가를 위해 연구 내내 동일한 영상화 방법을 거쳤다. 뇌 스캔(스크리닝 시 요구됨)은 비활성 뇌 전이가 기준선에서 알려진 경우 또는 연구 내내 임상적으로 시사된 경우 질환 평가 시점에서 반복했다. 뼈 스캔(스크리닝 시 요구됨)은 뼈 전이가 기준선에서 확인된 경우 또는 뼈 전이가 알려지거나 의심된 경우 반응 평가 시점에서 반복했다. 환자에게 알려진 질환이 있거나 해당 영역에서 질환을 제시하는 새로운 증상이 발생한 경우 다른 영역을 스캔해야 한다. 객관적 반응은 RECIST 버전 1.1에 따라 적어도 4주 후 및 반응의 첫 번째 문서화 후 5주 이내에 반복 스캔으로 확인했다. 연구자에 의한 치료 결정은 EV+Pembro 아암의 경우 iRECIST 가이드라인에 기반했다. 연구자에 의한 치료 결정은 EV 단일 아암의 경우 RECIST 버전 1.1에 기반했다.

[0809] (xi) **약동학 및 면역원성 평가**

[0810] PK 및 ATA를 위한 혈액 샘플을 특정 시점에서 연구 내내 수집하였다. 검증되거나 적격인 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장에서 엔포르투맙 베도틴 ADC, 총 항체(TAb), 및 MMAE의 농도를 측정했다. PK 샘플을 수집하여 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사물질과 같은 다른 엔포르투맙 베도틴 관련 종의 가능한 분석을 위해 보관했다. 검증된 검정을 사용하여 혈장에서 엔포르투맙 베도틴에 대한 ATA 수준을 결정했다. 펨브롤리주맙에 대한 PK 및 ATA 샘플을 수집하여 EV+Pembro 아암의 잠재적 후속 분석을 위해 보관했다.

[0811] (xii) **바이오마커 평가**

[0812] 말초혈, 소변 및 종양 생검을 프로토콜 지정 시점에 수집하였다. 반응, 저항성 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적 및 예후적 바이오마커를 연구 치료 전에 및 동안 모니터링하였다. RC+PLND(MIBC 구성요소에 대해)에서 얻은 종양 샘플을 사용하여 작용 및 저항성의 임상적 메커니즘을 특성규명하였다.

[0813] 진단용 TURBT 표본 및 RC+PLND로부터의 종양 조직이 새로운 바이오마커를 확인하기 위해 요구되었다(미세 바늘 흡인은 적절하지 않음). 추가 치료 후 생검을 SOC의 일환으로 실시한 경우, 샘플을 또한 사용하여 반응의 바이오마커와 작용 메커니즘 및 치료 저항성을 추가로 확인하였다.

[0814] 종양 조직의 바이오마커 평가는 유전자 발현(GE) 및 돌연변이 부담의 측정, 종양 미세환경(TME) 및 종양 하위유형의 특성규명, 그리고 약물 효과를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 검정은 넥틴-4 및 PD-L1에 대한 면역조직화학(IHC) 그리고 RNA 및 DNA의 차세대 시퀀싱(NGS)을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 혈액 샘플의 바이오마커 평가는 순환 혈액 세포 하위집단의 기준선 및 약물 유도 변화의 측정, 면역검정 및 순환 질환 마커를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 혈액 및 소변 검정은 순환 종양 DNA, 효소결합 면역흡착 검정(ELISA)과 같은 프로테오믹 방법론, 면역검정을 종양 반응 또는 치료법 저항성의 마커 그리고 면역 세포 하위집단 및 사이토카인의 존재비를 포함하는 면역 기능의 마커로서 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0815] 선택적 조직 샘플 제출로부터의 다른 조직(예를 들어, 피부)을 약물 및 완제 의약품, 핵산 및 단백질의 조직 수준을 포함하는 바이오마커에 대해 분석하여 치료에 대한 저항성 또는 민감성 메커니즘뿐만 아니라 치료와 연관된 동적 변화와의 가능한 연관성을 조사했다. 분석 방법은 IHC, DNA 및 RNA의 NGS, T 세포 수용체 베타 사슬 시퀀싱, 폴리머라제 연쇄 반응, 유세포 측정 및 면역검정을 포함한다.

[0816] (xiii) **다른 평가**

[0817] PRO 평가는 일반 및 종양학 둘 모두에 특이적인 QoL 측정(각각 EuroQOL-5차원[EQ 5D-5L] 및 유럽 암 연구 및 치료 기구[EORTC] 핵심 QoL 평가[QLQ C30])뿐만 아니라 통증에 관한 결과 특이적 PRO(간략 통증 인벤토리 약식 형태[BPI-SF])를 포함하였다. 의료 자원 활용(HRU) 설문지는 또한 임상 시험 설정 외부의 임상적 부담을 측정하는 것을 목표로 했다. PRO 평가는 전자 기기(보고를 위해 선호되는 매체) 상에서 투여 전 제1일에, 처음 3주기 동안 주 1회, 그리고 연구의 나머지 치료 부분 동안은 주기마다 1회 완료했다. 투약 방문일에는 투약 전에 평가를 완료했다. PRO 평가는 각 추적 방문 및 각 장기 추적 연락 시 완료했다. PRO 평가는 전자 기기를 사용할 수 없는 경우에만 문서로 또는 임상 인력이 전화로 보고했다.

[0818] (xiv) **안전성 평가**

[0819] 안전성 평가는 안전성 감시 프로세스 내내 수집된 정보에 기반하며, 심각한 유해 사례(SAE), 병용 약물, 신체 검사 결과, 심장 모니터링 및 실험실 시험을 포함하는 기록된 AE로부터의 데이터를 포함했다. 안전성은 SMC에 의해 연구 과정에 걸쳐 모니터링했다.

[0820] (xv) **통계적 방법**

[0821] (a) 핵심 안전성 종점에 대한 분석

[0822] 안전성 분석은 AE의 유형, 발생률, 중증도, 심각성 및 관련성 그리고 실험실 이상의 유형, 발생률 및 중증도를 평가했다. 특별 관심 AE(AESI)의 발생률, 지속기간 및 해소를 요약하였다.

[0823] (b) 핵심 유효성 종점에 대한 분석

[0824] 유효성 데이터는 아암별로 요약하였다.

[0825] RECIST 버전 1.1에 따라 관찰된 ORR 및 95% 신뢰도 구간(CI)은 아암별로, 클로퍼-피어슨 방법론을 사용하여 FAS에 대해 제공하였다.

[0826] 무작위화: 환자를 EV 단일 아암 또는 EV+Pembro 아암에 1:1 비로 계층화 및 무작위화하였다. 계층화 요인은 간전이의 유무 및 ECOG 수행 상태(0 대 1/2)이다.

[0827] (b) 샘플 크기

[0828] 대략 150명의 환자를 1:1 비로 무작위화하여 엔포르투맙 베도틴 단일치료법(EV 단일 아암) 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴(EV+Pembro 아암)을 수여받았다.

[0829] 샘플 크기는 공식적인 가설 시험을 위한 검정력 계산에 기반하지 않았지만 95% CI를 특징으로 하는 ORR에 대한 추정치의 정밀도에 기반하여 선택하였다. 무작위 연구의 두 아암 간 공식적인 통계적 비교는 수행하지 않았다.

[0830] 아암당 75명 환자의 샘플 크기에 대해, ORR은 50% 내지 70%라고 가정하여, 양측 95% CI를 아래 표 9에 요약한다.

표 9

CI 요약

[0831]

ORR	95% 정확 CI(n=75)
50%	(39%, 62%)
60%	(48%, 71%)
70%	(59%, 81%)

[0832] 전체적으로 대략 150명의 환자가 연구에 등록하였다.

[0833] 6.1.3 목적

[0834] **1차 목적**

[0835] 1차 목적은 RECIST 버전 1.1 BICR에 따라 ORR에 의해 측정된 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 항종양 활성을 평가하는 것이었다.

[0836] **2차 목적은 다음을 포함한다:**

[0837] • 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 ORR을 평가하기 위해,

[0838] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 DOR을 평가하기 위해,

[0839] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 DCR을 평가하기 위해,

[0840] • BICR에 의해 및 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 연구 치료법 중의 PFS를 평가하기 위해,

[0841] • OS를 평가하기 위해,

[0842] • 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 안전성 및 내약성을 평가하기 위해.

[0843] **추가 목적은 다음과 포함한다:**

[0844] • PK 및 ATA의 발생률을 평가하기 위해,

[0845] • 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해,

[0846] • 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커, 그리고 이와 임상 결과 측정의 잠재적 연관성을 평가하기 위해,

[0847] • 연구자 평가에 의해 후속 치료법 중의 PFS(PFS2)를 평가하기 위해,

[0848] • 환자 관점으로부터, QoL 및 통증을 포함하는 증상에 대한 영향을 평가하기 위해, 및

[0849] • EV+Pembro 아암의 경우, 연구자의 평가에 의해 iRECIST에 따라 연구 치료법 중의 ORR, DOR, DCR 및 PFS를 평가하기 위해.

[0850] **종점**

[0851] **1차 종점**

[0852] BICR에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 ORR(확인됨).

[0853] **2차 종점**

[0854] • 연구자 평가에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 ORR(확인됨),

[0855] • BICR에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 DOR,

[0856] • 연구자 평가에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 DOR,

[0857] • BICR에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 DCR,

[0858] • 연구자 평가에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 DCR,

[0859] • BICR에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 PFS,

[0860] • 연구자에 의한 RECIST 버전 1.1에 따른 PFS,

[0861] • OS,

[0862] • AE의 유형, 발생률, 중증도, 심각성 및 관련성, 및

[0863] • 실험실 이상의 유형, 발생률 및 중증도,

[0864] **추가 종점**

[0865] • 엔포르투맙 베도틴, MMAE 및 Tab의 선택된 혈장 또는 혈청 PK 매개변수,

[0866] • 엔포르투맙 베도틴에 대한 ATA의 발생률,

[0867] • 반응에 대한 넥틴-4 발현 및 PD-L1 발현 상태의 관계를 포함하는, 임상 활성의 탐색적 바이오마커,,

[0868] • 연구자 평가에 의한 PFS2,

[0869] • EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 및 BPI-SF의 PRO 평가의 기준선으로부터의 변화, 및

[0870] • EV+Pembro 아암의 경우: (1) 연구자 평가에 의한 iRECIST에 따른 ORR(확인됨); (2) 연구자 평가에 의한 iRECIST에 따른 DOR; (2) 연구자 평가에 의한 iRECIST에 따른 DCR; 및 (4) 연구자 평가에 의한 iRECIST에 따른 PFS.

[0871] ### 6.1.4 연구 계획

[0872] #### 6.1.4.1 *연구 설계 요약*

[0873] 이 연구는 1a/mUC 환자의 치료를 위한 단일치료법으로 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계하였다.

[0874] 이 연구는 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴에 1:1 비로 무작위화된 2개의 치료 아암을 포함하였다. **도 2**를 참고한다.

[0875] 모든 환자는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 연구 하의 시험 제제 엔포르투맙 베도틴을 IV 주입으로 수여받았다.

[0876] 반응은 3주기마다(주기 1 제1일부터 9주[±1주]마다) 흉부, 복부, 및 골반의 CT(IV 조영제 사용)에 의해 평가했다. 조영제가 금기된 경우, 선호되는 스캐닝 및 조영제 옵션에 대한 최신 영상 획득 가이드라인(섹션 6.1.13)을 참조한다. 객관적 반응은 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)에 따라 확인했으며(표 40 참고), 반응의 첫 번째 문서화 적어도 4주 후에 반복 스캔하였다(4 내지 5주차에 스캔이 요구됨). 후속 반응 평가는 원래 일정에 따라 주기 1 제1일부터, 첫 번째 투약 1년 후까지 9주(±1주)마다, 그 후 12주(±1주)마다 수행했다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화를 또한 수행해야 한다.

[0877] 환자는 방사선학적으로 확인된 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신, 후원자의 연구 종료까지 연구 치료를 계속했다. 환자가 펨브롤리주맙의 35회 투여를 수여받으면(약 2년) 펨브롤리주맙 치료를 중단했다.

[0878] 연구 치료 동안, 진행되지 않는 비표적 뼈 병변에 대한 완화 방사선치료법은 후속 항암 치료법으로 간주되지 않았다; 그러나 임의의 표적 병변에 대한 방사선치료법은 후속 항암 치료법이었다. iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 따라 치료법 중의 iUPD 환자는 iUPD 4 내지 9주 후에 후속 스캔으로 연구자의 진행 확인(iCPD)까지 연구 치료를 계속했다.

[0879] 방사선학적으로 확인된 질환 진행 또는 동의 철회 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 환자는 첫 번째 투약 후 1년까지 이전 반응 평가 스캔 후 9주(±1주)마다, 그 후 12주(±1주)마다 반응 평가를 계속 받았다. 환자가 연구자에 의해 결정되는, EV 단일 아암의 RECIST 버전 1.1에 따라 방사선학적으로 확인된 PD를 갖거나, 후속 항암 치료법을 개시하거나, 사망하거나, 연구가 종결되거나, 환자가 동의를 철회하는 것 중 제일 빠른 때까지 스캔을 수행하였다.

[0880] 연구 치료 및 중단 중에 또는 후에 진행 후, 환자를 12주(±1주)마다 추적하여 후속 항암 치료에 대한 정보를 얻고, 사망, 연구 종결 또는 환자 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 생존 상태를 평가했다. 연구 내내 환자 흐름의 개요는 **도 3**을 참고한다.

[0881] 후속 항암 치료법의 개시 또는 연구 치료 중에 또는 후에 RECIST 버전 1.1(EV 단일 아암) 또는 iRECIST(EV+Pembro 아암)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행(연구자 평가에 의함) 후, 환자는 기관 가이드라인에 따라, 그러나 PFS2가 문서화되거나 환자가 또 다른 항암 치료를 시작하는 것 중 제일 빠른 때까지 12

주보다 자주 영상화를 통해 추적하였다. PFS2의 진행일을 포함하는 모든 후속 항암 치료법은 증례 보고 양식(CRF)에 기록하였다. 또한, 환자는 치료 종료(EOT) 후 12주(±1주)마다 후속 치료법 중에 또는 후에 생존 상태 및 임상적 진행 상태를 확인하기 위해 연락하였다. PFS2 후, 환자는 생존 추적 기간에 들어갔고 사망, 연구 종결 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 생존 상태에 대해 12주(±1주)마다 추적하였다. 환자 보고 결과 평가(QLQ-C-30, EQ-5D-5L, BPI-SF, HRU)는 주기마다 1회 완료하였다.

[0882] EV+Pembro 아암에서, 펨브롤리주맙에만 기인 가능한 허용 불가능한 독성을 경험한 환자는 방사선학적으로 확인된 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 엔포르투맙 베도틴 단일치료법을 계속했다. 엔포르투맙 베도틴에만 기인 가능한 독성을 경험한 EV+Pembro 아암의 환자는 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 펨브롤리주맙 단일치료법을 계속했다(최대 35 주기).

[0883] SMC에 의해 연구 과정에 걸쳐 안전성을 모니터링하여 이것이 내약 가능한 조합 또는 일정이 아님을 제시하는 새로운 안전성 신호가 있는지 결정했다(섹션 6.1.4.1 참고). 안전성은 제한된 SMC에 의해 지속적으로 모니터링했다.

[0884] 펨브롤리주맙의 용량 증량 또는 감소는 없었다.

[0885] 시스플라틴 기반 항암 화학치료법에 부적격이고 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대해 사존 전신 치료를 수여받지 않은 대략 150명의 환자를 간 전이의 유무, 및 ECOG 수행 상태(0 대 1/2)에 의해 계층화하고, 엔포르투맙 베도틴 단일치료법(EV 단일 아암) 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴(EV+Pembro 아암)을 수여받도록 1:1 비로 무작위화했다.

[0886] • EV 단일 아암은 대략 75명의 환자를 포함했다. 환자들은 각 3주 주기의 제1일 및 제8일에 엔포르투맙 베도틴(1.25 mg/kg IV)을 수여받았다.

[0887] • EV+Pembro 아암은 대략 75명의 환자를 포함했다. 환자는 제1일에 엔포르투맙 베도틴(1.25 mg/kg IV)에 이어 펨브롤리주맙(200 mg IV)을 수여받았고, 각 3주 주기의 제8일에 엔포르투맙 베도틴만을 투여하였다. 펨브롤리주맙은 최대 총 35 주기 동안 투여하였다.

[0888] 안전성은 제한된 SMC에 의해 지속적으로 모니터링하였다.

[0889] 6.1.4.2 *연구 설계에 대한 논의 및 근거*

[0890] 엔포르투맙 베도틴 + 펨브롤리주맙 대 엔포르투맙 베도틴의 평가는 현재 조합에 대한 추가 데이터 생성을 허용했을 뿐만 아니라, 1선 설정에서 la/mUC를 갖는 시스플라틴 부적격 환자에서 엔포르투맙 베도틴 단일치료법으로부터 나오는 활성의 기여에 대한 정보를 제공했다. 무작위화는 각 아암에서 환자의 기준선 특성이 필적하도록 보장했다.

[0891] (i) 환자를 치료군에 배정하는 방법

[0892] 환자를 간 전이의 유무, 및 ECOG 수행 상태(0 대 1/2)에 의해 계층화하였으며, 섹션 6.1.8.3에 상세히 기재된 계층화 요인에 기반하여 EV 단일 아암 또는 EV+Pembro 아암으로 1:1 비로 무작위화하였다.

[0893] (ii) 맹검처리

[0894] 이는 공개 표지 연구였다.

[0895] 6.1.5 **연구 집단**

[0896] 6.1.5.1 *포함 기준*

[0897] 환자는 조직학적으로 문서화된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피(이전에 이행 세포로 알려짐)암(즉, 방광암, 신우암, 요관암 또는 요도암)을 가졌어야 한다. 편평 상피 분화 또는 혼합 세포 유형을 갖는 환자는 적격이었다. 근치 의도로 절제 가능한 국소 진행성 질환을 갖는 환자는 부적격이었다.

[0898] 환자는 CPI 치료법에 대해 적격이어야 한다.

[0899] 환자는 하기 기준 중 적어도 하나로 인해 등록 시 시스플라틴 기반 화학치료법에 부적격이어야 한다:

[0900] • 사구체 여과율(GFR) <60 mL/분, 그러나 ≥30 mL/분(콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환에서의 식이 변형

[MDRD] 또는 24시간 소변에 의해 측정됨)

[0901] • ECOG 수행 상태 2(ECOG 2인 대상체에 대한 추가 기준은 포함 기준 #6을 참조)

[0902] • NCI CTCAE 버전 4.03 등급 ≥2 청력 손실

[0903] • NYHA 클래스 III 심부전

[0904] 환자는 국소 진행성 또는 전이성 질환에 대한 사전 전신 치료를 수여받지 않았어야 한다. 환자는 무작위화 전 12개월 이내에 보조/신보조 백금 기반 치료법을 이전에 수여받지 않았어야 한다.

[0905] 최소 18세 이상.

[0906] 환자는 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer *et al.*, Eur. J. Cancer (2009); 45(2): 228-47)에 따라 측정 가능한 질환을 가져야 한다. 사전 조사된 영역의 병변이 측정 가능한 것으로 간주되기 위해서는 진행되었어야 한다.

[0907] ECOG 수행 상태 0, 1 또는 2.

[0908] • ECOG 수행 상태가 2인 대상체는 추가로 하기 기준을 충족해야 한다:

[0909] i. 헤모글로빈 ≥10 g/dL

[0910] ii. GFR ≥50 mL/분

[0911] iii. NYHA 클래스 III 심부전을 갖지 않음

[0912] 연구자에 의해 평가되는 예상 수명은 ≥3개월.

[0913] 표 10에 정의된 바와 같이 적절한 장기 기능을 갖는다. 표본은 연구 치료의 시작 전 7일 이내에 수집해야 한다.

표 10

적절한 장기 기능 정의

시스템	실험실 값
혈액학	
ANC	≥1500 개/μL
혈소판	≥100,000 개/μL
헤모글로빈	≥9.0 g/dL 또는 ≥5.6 mmol/L[a]
신장	
측정 또는 계산된[b] CrCl 및/또는 크레아티닌 ≥1.5×ULN. 현지 가이드라인이 두 평가를 모두 필요로 할 때 크레아티닌 수준 및 크레아티닌 제거율이 둘 모두 적용 가능(GFR을 CrCl 대신 사용 가능)	크레아티닌 수준을 갖는 참가자의 경우 ≥30 mL/분(요구됨; 포함 기준 3 참고) >1.5×기관 ULN 및/또는 크레아티닌 수준 ≤1.5×정상 상한(ULN)
간	
혈청 총 빌리루빈	≤1.5×ULN 또는 총 빌리루빈 수준 >1.5×ULN인 참가자의 경우 직접 빌리루빈 ≤ULN 길버트병 환자의 경우 ≤3×ULN
AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)	≤3×ULN
응고	
국제 정규화 비(INR) 또는 프로트롬빈시간(PT) 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 또는 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)	PT 또는 aPTT가 항응고제의 의도된 용도의 치료 범위 내에 있는 한 참가자가 항응고제 치료법을 수여받지 않는 경우 ≤1.5×ULN

주: 표 10은 치료에 대한 적격성 정의 실험실 값 요건을 포함한다; 실험실 값 요건은 특정 화학치료법의 투여에 대한 현지 규정 및 가이드라인에 따라 조정되어야 한다.
ALT(SGPT)=알라닌 아미노트랜스퍼라제(혈청 글루탐산 피루브산 트랜스아미나제); ANC=절대 호중구 수; AST(SGOT)=아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(혈청 글루탐산 옥살아세트산 트랜스아미나제); CrCl=크레아티닌 제거율; GFR=사구체 여과율

[0914]

[a] 기준은 에리트로포이에틴 의존성을 갖지 않고 최근 2주 이내에 농축 적혈구(pRBC) 수혈 없이 충족해야 한다.

[b] 크레아티닌 제거율은 콕크로프트-가울트 방법, 신장 질환의 식이 변형 공식(MDRD)을 사용하여 또는 24시간 소변 수집에 의해 계산해야 한다.

[0915]

[0916] 가임 여성 대상체는 초경을 경험하고 외과적 불임 수술(예를 들어, 자궁절제술, 양측 난관절제술, 양측 난소절제술)을 거치지 않았거나 폐경을 완료하지 않은 임의의 여성으로 태어난 사람이다. 폐경은 임상적으로 다른 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 원인의 부재 하에 45세 초과의 사람에서 12개월의 무월경으로 정의된다. 가임 여성 대상체는 하기 조건을 충족했어야 한다:

[0917] • 연구 동안 및 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 임신을 시도하지 않기로 동의한다.

[0918] • 제1일 전 3일 이내에 음성 소변 또는 혈청 임신 시험 결과(최소 25 mIU/mL 또는 동등 단위 베타 인간 융모막 성선자극호르몬[β-hCG]의 민감도)를 가져야 한다. 위양성 결과 및 음성 임신 상태의 문서화된 확인을 갖는 여성 대상체는 참가에 적격이다.

[0919] • 이성애적 활동이 있는 경우, 스크리닝부터 시작하여 연구 기간 내내, 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 실패율이 1% 미만(섹션 6.1.14에 기재된 바와 같음)인 매우 효과적인 피임 방법을 지속적으로 사용해야 한다.

[0920] • 여성 대상체는 스크리닝부터 시작하여 연구 기간 내내, 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 모유 수유 또는 난자 기증을 하지 않기로 동의해야 한다.

[0921] 가임 남성 대상체는 고환을 갖고 외과적 불임 수술(예를 들어, 정관절제술 후 임상 시험에 의해 수술이 효과적으로 증명됨)을 거치지 않은 임의의 남성으로 태어난 사람이다. 가임 남성 대상체는 하기 조건을 충족해야 한다:

[0922] • 스크리닝부터 시작하여 연구 기간 내내, 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 정자를 기증해서는 안 된다. 남성 대상체는 연구 치료로 인한 생식 기능 및 생식력에 대한 부정적 위험에 대해 고지받아야 한다. 치료 전에 남성 대상체에게 생식력 보존 및 정자 냉동보존에 대한 정보를 찾도록 권고해야 한다.

[0923] • 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법(섹션 6.1.14에 기재된 바와 같음)을 스크리닝부터 시작하여 연구 기간 내내, 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 지속적으로 사용해야 한다.

[0924] • 임신 또는 모유 수유 중인 파트너(들)를 갖는 대상체는 연구 기간 내내 그리고 연구 약물의 최종 투약 후 적어도 6개월 동안 임신 지속기간 또는 파트너가 수유 중인 시간 동안 정액에 대한 2차 노출을 방지하기 위해 2개의 피임 옵션(섹션 6.1.14에 기재된 바와 같음) 중 하나를 지속적으로 사용해야 한다.

[0925] 환자는 사전 서면 동의를 제공해야 한다.

[0926] 6.1.5.2 *제외 기준*

[0927] CPI를 사용한 임의의 사전 치료를 수여받았다. CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 두르발루맙 또는 아벨루맙을 포함하지만 이에 제한되지 않음)로 정의된다.

[0928] 또 다른 자극 또는 공동 억제 T-세포 수용체에 대해 유도된 제제(CD137 효능제, CTLA 4 억제제 또는 OX-40 효능제를 포함하지만 이에 제한되지 않음)를 사용한 임의의 사전 치료를 수여받았다. 등급 2 이상의 지속적인 감각 또는 운동 신경병증이 있다.

[0929] 활성 중추 신경계[CNS] 전이. 치료받은 CNS 전이를 갖는 환자는 하기가 모두 참인 경우 연구에 허용되었다:

[0930] a. CNS 전이가 스크리닝 전 적어도 6주 동안 임상적으로 안정적이었고 기준선 스캔에서 새롭거나 확대된 전이의 증거를 나타내지 않는다.

[0931] b. CNS 전이에 대한 스테로이드 치료가 필요한 경우, 환자가 적어도 2주 동안 10 mg/일 미만의 프레드니손 또는 동등물의 안정한 용량 상에 있었다.

[0932] c. 환자가 연수막 질환을 갖지 않는다.

[0933] 사전 치료(방사선치료법 또는 수술 포함)와 관련된 지속적인 임상적으로 유의한 독성(등급 2 이상)이 있다.

[0934] 고용량의 스테로이드(>10 mg/일 프레드니손 또는 동등물) 또는 다른 면역억제 약물을 필요로 하는 병태를 갖는 환자는 제외되었다. 흡입 또는 국소 스테로이드는 활성 자가면역 질환이 없는 경우 허용되었다.

[0935] 요로상피암에 대한 엔포르투맙 베도틴 또는 다른 MMAE 기반 ADC를 사용한 사전 치료.

[0936] 연구 약물의 첫 번째 투약 전 3년 내에 또 다른 침습적 악성종양의 병력 또는 이전에 진단받은 악성종양으로부터의 잔여 질환의 임의의 증거를 갖는 대상체. 비흑색종 피부암, 또는 임의의 유형의 원 위치 암종(완전 절제를 수행한 경우)을 갖는 대상체는 허용되었다.

[0937] 연구 진입 적어도 1년 전에 명확한 의도로(수술로 또는 방사선 치료법으로) 치료받은 전립샘암(T2NXMX 이하, 글리슨 점수 ≤7) 병력은 대상체가 전립샘암이 없는 것으로 간주되고 하기 기준을 충족하는 한, 허용 가능하였다:

[0938] a. 근치적 전립샘절제술을 거친 참가자는 1년 초과 동안 및 스크리닝 시 PSA가 검출 불가능했어야 한다.

[0939] b. 방사선을 받았던 참가자는 PSA 배가 시간이 1년 초과였어야 하며(1개월 초과 간격으로 결정된 적어도 3개 값에 기반함) 생화학적 재발에 대한 피닉스 기준을 충족하지 않는 총 PSA 값(즉, 최저치 초과분이 2.0 ng/mL 미만)을 가졌어야 한다.

[0940] PSA 배가 시간이 1년 초과(1개월 초과 간격으로 결정된 적어도 3개 값에 기반함)인 능동 감시 하의 치료받지 않은 저위험 전립샘암(글리슨 점수 ≤6) 환자도 적격이었다.

[0941] 엔포르투맙 베도틴의 첫 번째 투약 시 활성 감염(바이러스, 박테리아 또는 진균)에 대한 전신 항균 치료를 현재 수여받고 있음. 일상적인 항균 예방은 허용되었다.

[0942] 양성 B형 간염 표면 항원 및/또는 항 B형 간염 코어 항체를 갖는 환자; 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 검정이 음성인 환자는 범용 예방 또는 선제적 접근과 함께 허용되었다. 접근은 항암 치료법을 수여받는 환자에 대한 지역 또는 국가 가이드라인에 따라 선택한다.

[0943] 활성 C형 간염 감염 또는 알려진 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염. C형 간염 감염에 대해 근치적으로 치료받은 환자는 이들이 12주의 문서화된 지속적 바이러스학 반응을 가진 경우 허용되었다. 현지 보건 당국에 의해 의무화되지 않은 경우 HIV 시험은 요구되지 않았다.

[0944] 활성 결핵 환자.

[0945] 엔포르투맙 베도틴의 첫 번째 투약 전 6개월 이내에 NYHA 클래스 IV(섹션 6.1.11 참고)와 일관된 뇌혈관 사례(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정형 협심증, 심근 경색 또는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 문서화된 병력. NYHA 클래스 III을 갖는 환자는 허용되었다.

[0946] 연구 약물의 첫 번째 투약 전 2주 이내의 방사선치료법 또는 대수술. 환자는 연구 치료를 시작하기 전에 개입으로부터의 독성 및/또는 합병증에서 적절히 회복했어야 한다.

[0947] 연구 약물의 첫 번째 투약 4주 전에 완료되지 않은 제외 기준 2번에 의해 달리 금지되지 않은 화학치료법, 생물학적 제제 또는 시험 제제를 사용한 치료.

[0948] 엔포르투맙 베도틴 또는 엔포르투맙 베도틴의 약물 제형물에 함유된 임의의 부형제(히스티딘, 트레할로스 2수화물 및 폴리소르베이트 20 포함)에 대한 알려진 중증(≥등급 3) 과민증. 펨브롤리주맙 또는 펨브롤리주맙의 약물 제형물에 함유된 임의의 부형제에 대한 알려진 중증(≥등급 3) 과민증.

[0949] 활성 각막염 또는 각막 궤양을 갖는 환자. 표재성 점상 각막염을 갖는 환자는 연구자 의견에 따라 장애가 적절하게 치료받고 있는 경우 허용되었다.

[0950] 지난 2년 동안 전신 치료(즉, 질환 변형제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 약물의 사용)를 필요로 한 활성 자가면역 질환이 있었다. 대체 치료법(예를 들어, 티록신, 인슐린 또는 부신 또는 뇌하수체 기능부전에 대한 생리학적 코르티코스테로이드 대체 치료법)은 전신 치료의 한 형태로 간주되지 않으며 허용되었다.

[0951] 특발성 폐 섬유증의 병력; 조직화 폐렴, 약물-유도 간질폐렴, 특발성 간질폐렴 또는 스크리닝 흉부 CT 스캔 상의 활성 간질폐렴의 증거.

[0952] 사전 동종이계 줄기 세포 또는 고형 장기 이식.

[0953] 연구 약물의 첫 번째 투약 전 30일 이내에 약독화 생백신의 투여. 생백신의 예는 홍역, 이하선염, 풍진, 수두/대상포진(계두), 황열병, 광견병, BCG 및 장티푸스 백신을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 주사용 계절성 독감 백신은 일반적으로 사멸된 바이러스 백신이며 허용된다; 그러나 비강내 독감 백신(예를 들어, FluMist®)은 약독화 생백신이며 허용되지 않는다.

[0954] 연구자의 의견에 따라, 계획된 치료 및 추적을 받거나 견디는 환자의 능력을 손상시킬 다른 기저 의학적 병태; 연구 요건에 협조하는 데 방해가 될 수 있는 임의의 알려진 정신 또는 약물 남용 장애.

[0955] 제어되지 않는 당뇨병을 갖는 환자. 제어되지 않는 당뇨병은 헤모글로빈 A1c(HbA1c) ≥8% 또는 달리 설명되지

않는 연관된 당뇨병 증상(다뇨증 또는 다갈증)과 함께 HbA1c 7% 내지 <8%로 정의된다.

[0956] 6.1.6 **치료**

[0957] 6.1.6.1 *투여되는 치료*

[0958] 이 연구(EV 단일 아암 또는 EV+Pembro 아암)의 환자는 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여되는 1.25 mg/kg 엔포르투맙 베도틴을 수여받는다.

[0959] 각 3주 주기의 제1일에, 엔포르투맙 베도틴의 완료 대략 30분 후에 30분에 걸쳐 펨브롤리주맙 200 mg을 IV 주입으로 투여한다(EV+Pembro 아암으로 무작위화된 경우).

[0960] 6.1.6.2 *시험 연구 약물*

[0961] (i) **설명 - 엔포르투맙 베도틴**

[0962] 엔포르투맙 베도틴은 항체의 시스테인 잔기에 대한 MMAE 및 링커 서브유닛 둘 모두를 함유하는 화학적 중간체의 접합에 의해 생성된다. 생성되는 ADC는 항체당 평균 3.8개 약물 분자를 함유한다. 엔포르투맙 베도틴 완제 의약품은 IV 투여를 위해 재구성되는 멸균, 방부제 비함유, 백색 내지 회백색의 동결건조된 분말이다. 엔포르투맙 베도틴은 30 mg 단일-용량 바이알에 공급된다.

[0963] (ii) **용량 및 투여**

[0964] 엔포르투맙 베도틴을 매 3주의 제1일 및 제8일에 대략 30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여하였다.

[0965] IRR의 부재 하에, 대략 30분의 주입 기간을 달성하기 위해 모든 환자에 대한 주입 속도를 계산했어야 한다. 엔포르투맙 베도틴은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여했어서는 안 된다. 엔포르투맙 베도틴은 다른 약물과 혼합했어서는 안 된다. 엔포르투맙 베도틴 투약 간에 적어도 1주(7일)가 경과했어야 한다.

[0966] 엔포르투맙 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산하였다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상만큼 변화했을 때 또는 용량 조정 기준을 충족했을 때 용량을 재계산했어야 한다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고 실제 체중을 사용하였다; 이러한 경우, 용량은 체중 100 kg을 기준으로 계산하였다. 이 연구에서 허용된 최대 용량은 125 mg이었다.

[0967] 기준선 또는 이전 주기로부터 10% 이상 체중 변화를 경험하는 환자에 대해서는 용량을 조정했어야 한다. 환자 체중은 사례 일정에 기재된 바와 같이 그리고 적용 가능한 경우, 추가로 기관 표준에 따라 모든 관련 평가 윈도우 동안 측정하였다. 10% 미만의 체중 변화에 대한 다른 용량 조정은 기관 표준에 따라 허용되었다.

[0968] 환자는 엔포르투맙 베도틴 투여 동안 그리고 처음 3주기 동안에는 주입 후 적어도 60분 동안 관찰했어야 한다. 최적 환자 케어와 일관된 모든 지지 조치를 기관 표준에 따라 연구 내내 제공했어야 한다.

[0969] 주입 부위는 투여 동안 및 투여 후 언제든지 발적, 부기, 통증 및 감염에 대해 면밀히 모니터링했어야 한다. 환자에 투여 시 또는 주입 후 발적 또는 불편함을 즉시 보고하도록 조언했어야 한다. 화학치료법 제제의 투여를 위해 기관 가이드라인을 따랐고 기관 표준에 따라 문헌("Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice" (Polovich 2014) 및 "Management of Chemotherapy Extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines" (Perez Fidalgo 2012))에 기재된 바와 같이 삼출을 방지하기 위해 예방조치를 취했다. 엔포르투맙 베도틴 삼출의 경우, 의료 모니터/후원자와의 상의 및 추가 논의까지 조합 약물(들)은 중지했어야 한다

[0970] **(iii) 엔포르투맙 베도틴의 용량 변형**

[0971] 독성의 유형 및 중증도에 따라 1 또는 2개 용량 수준(표 8 참고)만큼 환자내 용량 감소가 허용되었다. 용량 감소를 필요로 하는 환자는 독성이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 기준선 또는 등급 1 이하로 복귀한 경우 1개 용량 수준만큼 재증량했을 수 있다(즉, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증량할 수 있었음). 독성이 재발한 경우, 재증량은 허용되지 않았다. 등급 2 이상의 각막 AE를 갖는 환자는 용량 재증량이 허용되지 않았다.

[0972] 엔포르투맙 베도틴 관련 독성에 대한 용량 변형 권장사항을 표 11 및 표 12에 제시한다.

표 11

엔포르투맙 베도틴 관련 혈액학적 독성에 대한 권장 용량 변형

등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
동일한 용량 수준으로 계속한다.	동일한 용량 수준으로 계속한다. 등급 2 혈소판감소증의 경우, 독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다.	독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 1 개 용량 수준만큼의 용량 수준 감소를 고려한다. 기관 가이드라인에 따라 시사된 바와 같이 수혈 또는 성장 인자를 사용할 수 있다.	독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음, 1 개 용량 수준만큼 용량을 감소시키고 치료를 재개하거나, 연구자의 재량에 따라 중단한다. 기관 가이드라인에 따라 시사된 바와 같이 수혈 또는 성장 인자를 사용할 수 있다. 빈혈의 경우 치료 중단을 강력히 고려해야 한다.
주: 혈액학적 독성은 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 및 열성 호중구감소증을 지칭한다.			

[0973]

표 12

엔포르투맙 베도틴 관련 비혈액학적 독성에 대한 권장 용량 변형

등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
동일한 용량 수준으로 계속한다. 등급 1 발진 또는 피부 반응의 경우, 동일한 용량 수준으로 계속할 수 있다. 눈 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 검안사 또는 안과의가 환자를 평가해야 한다.	등급 2 신경병증 또는 각막 AE 의 경우를 제외하고, 동일한 용량 수준으로 계속한다. 발진 또는 피부 반응 악화의 경우, 독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 엔포르투맙 베도틴 보류를 고려한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 1 개 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 등급 2 신경병증 또는 각막 AE 의 경우, 독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 등급 2 신경병증 또는 각막 AE 가 두 번째 발생하는 경우, 독성이 등급 1 이하일 때까지 투약을 보류한 다음, 1 개 용량 수준만큼 용량을	독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 1 개 용량 수준만큼의 용량 감소를 고려한다.* 등급 3 발진 또는 피부 반응의 경우 독성이 등급 1 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 엔포르투맙 베도틴을 보류한 후, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 1 개 수준만큼의 용량 감소를 고려한다. 의심되는 스티븐스-존슨 증후군(SJS) 또는 의심되는 독성 표피 괴사용해(TEN)의 경우 엔포르투맙 베도틴을 보류한다. 진단 및 전문 케어를 위해 피부과의/전문의가 진찰하는 것을 고려한다. SJS 또는 재발성 등급 3 발진	등급 4 AE 의 경우 치료를 중단한다.* SJS 또는 TEN 또는 등급 4 발진이 확인된 경우, 치료를 영구 중단한다. 지지 관리로 72시간 이내에 등급 2 이하로 개선되는 등급 4 구토 및/또는 설사는 중단을 필요로 하지 않는다. 등급 4 고혈당증 또는 혈당 >500 mg/dL의 경우, 엔포르투맙 베도틴 치료를 중단하고 고혈당증의 전체 평가를 실시하여 기저 진단을 결정한다. 혈당이 250 mg/dL 이하이고 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정하면, 의료 모니터와 상의 후 면밀한 모니터링과 함께 투약을 재개할 수 있다.

[0974]

등급 1	등급 2	등급 3	등급 4
	감소시키고 치료를 재개한다. 눈 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 검안사 또는 안과의가 대상체를 평가해야 한다.	사례가 확인된 대상체는 치료법을 영구 중단해야 한다. 등급 3 신경병증 또는 각막 AE 의 경우, 연구자 재량에 따라 치료를 중단한다. 등급 3 고혈당증 또는 혈당 >250 mg/dL 의 경우, 엔포르투맙 베도틴 치료를 보류한다. 고혈당증/혈당이 ≤250 mg/dL 이고 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정하면 치료를 재개한다. 눈 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 검안사 또는 안과의가 환자를 평가해야 한다.	

*임상적 후유증과 연관되지 않거나 이의 발병 72시간 이내에 보충/적절한 관리로 교정되는 등급 3/4 전해질 불균형/실험실 이상은 중단을 필요로 하지 않는다(예를 들어, 등급 4 고요산혈증). 임상적 후유증과 연관되지 않는 등급 4 아밀라제/리파제 상승은 중단을 필요로 하지 않는다; 독성이 등급 3 이하거나 기준선으로 복귀할 때까지 투약을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 임상적 후유증과 연관되지 않는 등급 3 아밀라제/리파제 상승은 동일한 용량 수준에서 치료를 계속할 수 있다. 임상적 후유증을 갖는 등급 3 이상의 아밀라제/리파제에 대한 치료법은 평가가 완료될 때까지 보류한다.

[0975]

[0976] 다른 엔포르투맙 베도틴 연관 독성에 대한 환자내 용량 감소 또는 단속은 의료 모니터와 현장 연구자의 재량에 따라 허용되었다. 환자별로, DLT를 포함하는 독성에 대한 용량 감소를 허용했을 수 있다. DLT 평가 기간은 첫 번째 치료 주기였다. DLT 평가 기간에 DLT를 경험한 환자는 임상적 이점이 적절하게 관리된 독성과 함께 실증되고 의료 모니터로부터의 승인이 있지 않는 한 추가 치료를 수여받아서는 안 되었다. 후속 용량 수준은 현장 연구자와 논의하여 의료 모니터가 정의했다; 관찰된 AE의 유형 및 중증도를 고려하여 결정을 내렸다.

[0977] 의료 모니터와 현장 연구자가 엔포르투맙 베도틴에 대한 투여 단속이 필요하다고 결정한 경우, 펨브롤리주맙의 모든 제1일 용량의 단속이 또한 발생했어야 하며, 최대 3주(1주기) 동안 지속되었을 수 있다.

[0978] 사전 용량 감소가 없고 치료에 반응하고 있는 환자에 대한 투약 단속은 환자의 독성이 영구 중단을 필요로 하지 않는 경우, 의료 모니터의 승인을 받아 3주 초과의 용량이 단속되었을 수 있다. 환자는 용량 지연 동안 다른 시험 약물, 방사선치료법(증상이 있고 진행되지 않는 비표적 뼈 병변의 완화 방사선치료법 제외) 또는 전신 항종양 치료법을 수여받을 수 없다. 용량 지연을 보장하는 독성이 제1일 투약 후에 발생하여 제8일 투약(최대 제10

일) 전에 해소되지 않은 경우, 제8일 엔포르투맙 베도틴 투여는 지연되지 않고 건너뛰었다. 환자가 독성으로 인해 용량 감소된 후 해도된 경우, 의료 모니터와 현장 연구자의 재량에 따라 환자는 원래 용량으로 치료를 재개했을 수 있다. 투약 단속이 있던 경우, 반응 평가 일정은 조정하지 않았으며 여전히 주기 1 제1일부터 계산하였다.

[0979] 투약 단속(엔포르투맙 베도틴 또는 펨브롤리주맙)은 의학적/수술 사례 또는 연구 치료법과 관련되지 않은 물류적 이유와 같은 치료 관련 AE 이외의 상황에서 허용되었다. 참가자는 후원자와 달리 논의되지 않는 한, 예정된 단속의 3주 이내에 연구 치료법 중에 다시 배치되었어야 한다. 단속 이유는 환자의 연구 기록에 문서화했어야 한다.

[0980] 주입 반응의 권장되는 관리에 대해서는 섹션 6.1.6.4(i)을 참고한다. 고혈당증의 권장되는 관리에 대해서는 섹션 6.1.6.4(iv)를 참고한다. 발진의 권장되는 관리에 대해서는 섹션 6.1.6.4(v)를 참고한다.

[0981] EV+Pembro 아암에서 펨브롤리주맙에만 기인 가능한 허용 불가능한 독성을 경험한 환자는 펨브롤리주맙을 영구 중단하고 방사선학적으로 확인된 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 엔포르투맙 베도틴 단일치료법을 계속했을 수 있다. 엔포르투맙 베도틴에만 기인 가능한 독성을 경험한 환자는 EV+Pembro 아암의 엔포르투맙 베도틴을 영구 중단하고 질환 진행, 허용 불가능한 독성, 연구자 결정, 동의 철회, 후속 항암 치료법의 시작, 임신 또는 후원자에 의한 연구 종료까지 펨브롤리주맙 단일치료법을 계속했을 수 있다(최대 35 주기 동안).

[0982] 엔포르투맙 베도틴에만 기인 가능한 허용 불가능한 독성을 경험한 EV 단일 아암의 환자는 연구 약물을 중단했어야 했다.

[0983] 엔포르투맙 베도틴으로의 치료를 중단하고 펨브롤리주맙으로의 치료를 계속한 환자는 제8일 및 제15일 방문을 위해(안전성 실험실 평가를 위해) 진료소로 복귀했어야 한다. 엔포르투맙 베도틴으로의 치료를 영구 중단한 환자의 경우 제8일 생명 징후는 수집하지 않는다.

[0984] (a) 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장사항

[0985] 바이러스성 간염, 기존 또는 급성 간 질환 또는 간 손상과 연관된 다른 제제에 대한 노출과 같은 증가된 LFT에 대한 설명이 없는 경우, 환자는 연구 치료를 중단했을 수 있다. 연구자는 연구 치료를 계속하는 것이 환자에게 최고의 이익이 되지 않는다고 결정했을 수 있다.

[0986] 다음과 같은 경우 치료 중단을 고려했어야 한다:

[0987] • ALT 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) >8 x 정상 상한(ULN)

[0988] • 2주 초과 동안 ALT 또는 AST >5 x ULN

[0989] • ALT 또는 AST >3 x ULN 및 총 빌리루빈 >2 x ULN 또는 국제 정규화 비(INR) >1.5(INR 시험이 적용 가능한/평가된 경우)

[0990] • 간 손상을 제시하는 증상(예를 들어 우측 상복부 통증 또는 압통) 및/또는 호산구증가증(>5%)의 출현과 함께 ALT 또는 AST >3 x ULN

[0991] 이들 치료 중단 권장사항은 업계를 위한 FDA 가이드(Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, 2009년 7월)에 기반한다. 권장사항은 개발 중인 약물에 대한 축적된 임상 경험에 기반하는 연구자에 대한 기본 가이드이며 엔포르투맙 베도틴을 사용하는 임상 경험에 특이적인 것은 아니다.

[0992] ALT, AST 또는 빌리루빈의 등급 2 이상 상승을 갖는 환자에서 권장되는 간 안전성 모니터링 및 평가 기준에 대해서는 섹션 6.1.12를 참고한다.

[0993] iv) **설명 - 펨브롤리주맙**

[0994] 펨브롤리주맙은 PD-1과 그 리간드 PD-L1 및 PD-L2 간 상호작용을 차단하는 인간화 모노클로날 항체이다. 펨브롤리주맙은 대략 149 kDa의 분자량을 갖는 IgG4 카파 Ig이다.

[0995] 펨브롤리주맙 주사제는 IV 주입을 위해 희석해야 하는 멸균, 보존제 비함유, 투명하거나 약간 진주광택이 있는, 무색 내지 연황색 용액이다. 각 바이알은 4 mL의 용액 중 100 mg의 펨브롤리주맙을 함유한다. 각 1 mL 용액은

25 mg의 펨브롤리주맙을 함유하며 L-히스티딘(1.55 mg), 폴리소르베이트 80(0.2 mg), 수크로스(70 mg) 및 주사용수, 미국 약전(USP) 중 제형화된다.

[0996] v) **용량 및 투여**

[0997] EV+Pembro 아암의 경우, 모든 절차 및 평가가 완료된 후 엔포르투맙 베도틴 투여의 완료 대략 30분 후에 각 3주 치료 주기의 제1일에 IV 주입을 사용하여 펨브롤리주맙을 투여하였다.

[0998] 펨브롤리주맙은 대략 30분 IV 주입을 사용하여 200 mg의 용량으로 투여하였다.

[0999] 펨브롤리주맙은 최대 총 35 주기 동안 투여하였다.

[1000] vi) **펨브롤리주맙과 연관된 면역 매개 유해 사례에 대한 용량 변형 및 독성 관리**

[1001] 펨브롤리주맙 노출과 연관된 AE는 면역학적 병인을 나타낼 수 있다. 이러한 imAE는 펨브롤리주맙 치료의 첫 번째 투약 직후 또는 마지막 투약 몇 달 후에 발생할 수 있으며 동시에 1개 초과의 신체 시스템에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 합병증을 감소시키기 위해 조기 인지 및 치료 개시가 중요하다. 기존 임상 연구 데이터에 기반하여, 대부분의 imAE는 가역적이었으며 펨브롤리주맙 단속, 코르티코스테로이드 투여 및/또는 다른 지지 케어로 관리할 수 있었다. 의심되는 imAE의 경우, 병인을 확인하거나 다른 원인을 제외하기 위해 적절한 평가를 확보하였다. 기관지경 검사, 내시경 검사, 피부 생검과 같은 추가 절차 또는 시험이 평가의 일환으로 포함되었을 수 있다. imAE의 중증도에 기반하여, 펨브롤리주맙을 보류하거나 영구 중단하고 코르티코스테로이드를 투여했다. 펨브롤리주맙과 연관된 imAE에 대한 용량 변형 및 독성 관리 가이드라인을 표 13에 제공한다.

표 13

[1002]

표 13.

펨브롤리주맙과 연관된 면역 매개 AE에 대한 용량 변형 및 독성 관리 가이드라인.

일반 지시:

1. AE가 1등급 이하로 개선 시 코르티코스테로이드 테이퍼링을 개시하고 적어도 4주 동안 테이퍼링을 계속해야 한다.
2. 펨브롤리주맙을 보류한 상황인 경우, AE가 등급 1 또는 등급 0으로 감소하고 코르티코스테로이드를 테이퍼링한 후 펨브롤리주맙을 재개할 수 있다. AE가 마지막 투약 후 12주 이내에 해소되지 않거나 코르티코스테로이드를 12주 이내에 1일 10 mg 이하의 프레드니손 또는 동등물로 감소시킬 수 없는 경우 펨브롤리주맙을 영구적으로 중단해야 한다.
3. 중증의 생명을 위협하는 imAE의 경우, IV 코르티코스테로이드를 먼저 개시한 다음 경구 스테로이드를 개시해야 한다.

코르티코스테로이드로 imAE를 제어할 수 없는 경우 다른 면역억제 치료를 개시해야 한다.

면역-매개 AE	독성 등급 또는 병태(NCI CTCAE 버전 4.03)	펨브롤리주맙에 대한 조치	코르티코스테로이드 및/또는 다른 치료법을 사용한 imAE 관리	모니터링 및 추적
간질폐렴	등급 2	보류한다	코르티코스테로이드(초기 용량 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 동등물)를 투여한 후 테이퍼링한다.	간질폐렴의 징후 및 증상에 대해 참가자를 모니터링한다. 방사선 영상화로 간질폐렴이 의심되는 참가자를 평가하고 코르티코스테로이드 치료를 개시한다. 기회 감염에 대한 예방 항생제를 추가한다.
	등급 3 또는 4, 또는 재발 등급 2	영구 중단한다		
설사/결장염	등급 2 또는 3	보류한다	코르티코스테로이드(초기 용량 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 동등물)를 투여한 후 테이퍼링한다.	결장염의 징후 및 증상(예를 들어, 설사, 복통, 발열을 포함하거나 포함하지 않는 대변의 혈액 또는 점액)과 대장천공의 징후 및 증상(예를 들어, 복막
	재발 등급 3 또는 등급 4	영구 중단한다		

[1003]

				징후 및 장폐색)에 대해 참가자를 모니터링한다.
				결장염이 의심되는 등급 2 이상의 설사를 갖는 참가자는 결장염을 배제하기 위해 위장관(GI) 검진과 내시경 검사 수행을 고려해야 한다.
				설사/결장염을 갖는 참가자는 맑은 액체를 자유롭게 마시도록 조언해야 한다. 충분한 경구 액체 섭취가 불가능한 경우, IV 주입을 통해 액체와 전해질을 치환해야 한다.
AST/ALT 상승 또는 증가된 빌리루빈	등급 2	보류한다	코르티코스테로이드(초기 용량 0.5~1 mg/kg 프레드니손 또는 동등물)를 투여한 후 테이퍼링한다.	간 기능 시험으로 모니터링한다(간 효소 값이 기준선으로 복귀하거나 안정할 때까지 매주 또는 더 자주 고려).
	등급 3 또는 4	영구 중단한다	코르티코스테로이드(초기 용량 1~2 mg/kg 프레드니손 또는 동등물)를 투여한 후 테이퍼링한다.	
1형 당뇨병(T1DM) 또는 고혈당증	β-세포 부전의 증거와 연관된 신규 발병 T1DM 또는 등급 3 또는 등급 4 고혈당증	보류한다[1]	T1DM 환자에 대해 인슐린 대체 치료법을 개시한다.	고혈당증 또는 다른 당뇨병의 징후 및 증상에 대해 참가자를 모니터링한다.

[1004]

				고혈당증을 갖는 참가자에서 항고혈당제를 투여한다.	섹션 6.1.6.2(iii)(a)의 고혈당증에 대한 엔포르투맙 베도틴 용량 변형 권장사항 및 섹션 6.1.6.4(iv)의 고혈당증의 권장되는 관리도 참고한다.
뇌하수체염	등급 2	보류한다		임상적으로 시사된 바와 같이 코르티코스테로이드를 투여하고 호르몬 대체를 개시한다.	뇌하수체염의 징후 및 증상(뇌하수체기능저하증 및 부신 기능부전 포함)을 모니터링한다.
	등급 3 또는 4	보류하거나 영속 중단한다 [1]			
갑상샘기능항진증	등급 2	계속한다		적절한 경우 비선택적 베타 차단제(예를 들어, 프로프라놀롤) 또는 티오나미드로 치료한다.	갑상샘 질환의 징후 및 증상을 모니터링한다.
	등급 3 또는 4	보류하거나 영속 중단한다 [1]			
갑상샘기능저하증	등급 2-4	계속한다		SOC에 따라 갑상샘 대체 호르몬(예를 들어, 레보티록신 또는 리오티로닌)을 개시한다.	갑상샘 장애의 징후 및 증상을 모니터링한다.
신장염 및 신장 기능장애	등급 2	보류한다		코르티코스테로이드(1-2 mg/kg 프레드니손 또는 동등물)를 투여한 후 테이퍼링한다.	신장 기능의 변화를 모니터링한다.
	등급 3 또는 4	영구 중단한다			
심근염	등급 1	보류한다		AE의 중증도에 기반하여 코르티코스테로이드를 투여한다.	병인을 확인하고 및/또는 다른 원인을 제외하기 위해 적절한 평가를 확보한다.
	등급 2, 3 또는 4	영구 중단한다			
모든 다른 면역-매개 AE	지속 등급 2	보류한다		AE의 중증도에 기반하여 코르티코스테로이드를 투여한다.	병인을 확인하거나 다른 원인을 제외하기 위해 적절한 평가를 확보한다.
	등급 3	보류하거나 중단한다 [2]			
	등급 4 또는 재발 등급 3	영구 중단한다			

주: 비-imAE는 임상 진료 권장사항에 따라, 적절하게 관리한다.

AE(들)=유해 사례(들); ALT=알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST=아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제; CTCAE=미국 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 공통 용어 기준; DRESS=호산구증가증 및 전신 증상을 동반한 약물 발진; GI=위장관; IO=면역-종양학; ir=면역 관련; IV=정맥내; SJS=스티븐스-존슨 증후군; SOC=표준 케어; SJS=스티븐스-존슨 증후군; T1DM=1형 당뇨병; TEN=독성 표피괴사; ULN=정상 상한.

'펨브롤리주맙을 보류하거나 영구적으로 중단하는 것은 연구자 또는 치료의 재량에 따른다.

"중단을 필요로 하는 사례는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 길랭-바레 증후군, 뇌염, 척수염, DRESS, SJS, TEN 및 다른 임상적으로 유의한 irAE(예를 들어, 혈관염 및 정확성 담관염)

[1005]

[1006] **vi) 펨브롤리주맙에 관련된 주입 반응의 용량 변형 및 독성 관리**

[1007] 펨브롤리주맙은 중증 과민증 또는 아나필락시스를 포함하는 중증의 또는 생명을 위협하는 주입 반응을 유발할 수 있다. 징후 및 증상은 일반적으로 약물 주입 동안 또는 직후에 발생하며 일반적으로 주입 완료 후 24시간 이내에 완전히 해소된다. 펨브롤리주맙 연관 주입 반응에 대한 용량 변형 및 치료 가이드라인을 표 14에 제공한다.

표 14

펨브롤리주맙 주입 반응 용량 변형 및 치료 가이드라인

NCI CTCAE 등급	치료	후속 투약 시 사전 약물
등급 1 경도 반응; 주입 단속이 시사되지 않음; 개입이 시사되지 않음	연구자의 의견에 따라 참가자가 의학적으로 안정한 것으로 간주될 때까지 의학적으로 시사되는 바와 같이 활력 징후에 대한 모니터링을 증가시킨다.	없음
등급 2 치료법 또는 주입 단속을 필요로 하지만 증상 치료(예를 들어, 항히스타민, NSAID, 마약, IV 수액)에 신속하게 반응한다; 예방 약물은 24시간 이하 동안 시사된다.	**주입 중지** 추가의 적절한 의학적 치료법은 다음을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다: IV 수액 항히스타민 NSAID 아세트아미노펜 마약 연구자의 의견에 따라 참가자가 의학적으로 안정적한 것으로 간주될 때까지 의학적으로 시사되는 바와 같이 활력 징후에 대한 모니터링을 증가시킨다. 약물 주입을 중지한 후 1시간 이내에 증상이 해소되는 경우, 원래 주입 속도의 50%에서(예를 들어, 100 mL/h에서 50 mL/h로)	참가자는 펨브롤리주맙 주입 1.5시간(±30분) 전에 다음 사전 약물을 수여받을 수 있다: 디펜히드라민 50 mg PO(또는 동등 용량의 항히스타민). 아세트아미노펜 500-1000 mg PO(또는 동등 용량의 진통제).

[1008]

	주입을 재시작할 수 있다. 그렇지 않으면 증상이 해소될 때까지 투약을 보류하고 참가자는 다음 예정된 용량에 대해 사전 약물을 수여받아야 한다. 적절한 사전 약물에도 불구하고 등급 2 독성이 발생하는 참가자는 추가 펨브롤리주맙 치료를 영구 중단해야 한다.	
등급 3 또는 등급 4 **등급 3** 장기간(즉, 증상성 약물 및/또는 주입의 일시 단속에 신속히 반응하지 않음); 초기 개선 후 증상 재발; 다른 임상적 후유증(예를 들어, 신장 기능장애, 폐 침윤물)에 대해 입원이 시사됨 **등급 4** 생명을 위협; 프레서 또는 인공호흡기 지원이 시사됨	**주입 중지** 추가의 적절한 의학적 치료법은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 에피네프린** IV 수액 항히스타민 NSAID 아세트아미노펜 마취약 산소 프레서 코르티코스테로이드 연구자의 의견에 따라 참가자가 의학적으로 안정한 것으로 간주될 때까지 의학적으로 시사되는 바와 같이 활력 징후의 모니터링을 증가시킨다.	후속 투약 없음

[1009]

	입원이 시사될 수 있다. **아나필락시스의 경우, 에피네프린을 즉시 사용해야 한다. 참가자는 추가 펨브롤리주맙 치료를 영구 중단한다.	

[1010]

[1011] 적절한 소생 장비가 침대 옆에서 이용 가능해야 하며, 약물 투여 기간 동안 의사가 항상 대기해야 한다. 추가 정보에 대해서는 웹사이트 ctep.cancer.gov에서 접근 가능한 미국 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03을 참조한다.

[1012] NSAID=비스테로이드성 소염 약물; PO=경구

[1013] **vii. 용량 단속**

[1014] 의료 모니터와 현장 연구자가 펨브롤리주맙에 대한 투약 단속이 필요하다고 결정한 경우, 다른 약물(엔포르투맙 베도틴 및/또는 화학치료법)의 모든 제1일 투약도 단속해야 하며, 최대 3주(1주기) 동안 지속될 수 있다.

[1015] **viii. 펨브롤리주맙에 대해 다른 허용되는 투약 단속**

[1016] 의학적/수술 사례 또는 연구 치료법과 관련되지 않는 물류적 이유와 같은 치료 관련 AE가 아닌 상황에 대해 투약 단속(엔포르투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙)이 허용되었을 수 있다. 후원자와 달리 논의되지 않는 한, 참가자는 예정된 단속 후 3주 이내에 연구 치료법 중에 다시 배치되었어야 한다. 단속 이유는 환자의 연구 기록에 문서화했어야 한다.

[1017] 6.1.6.3 *병용 치료법*

[1018] 투여되는 모든 병용 약물 및 혈액 제품은 제1일(투약 전)부터 안전성 보고 기간(EOT 방문 또는 마지막 연구 치료 후 30일 중 늦은 때)까지 기록하였다. 연구 프로토콜 관련 AE에 대해 제공된 임의의 병용 약물은 사전 동의 시부터 기록했어야 한다.

[1019] (i) 요구되는 병용 치료법

[1020] 요구되는 병용 치료법은 없다.

[1021] (ii) 허용되는 병용 치료법

[1022] 연구 치료 동안, 진행되지 않는 비표적 뼈 병변에 대한 완화 방사선치료법은 국소 진행성/전이성 설정에서 허용되었으며 후속 항암 치료법으로 간주되지 않았다(섹션 6.1.6.3(iii)의 표적 병변에 대한 가이드 참고).

[1023] 항구토제의 사용이 허용되었다. 인슐린의 사용은 SOC의 일환으로 허용되었다. 섹션 6.1.6.4에 따라 IRR에 대한 사전 약물이 허용되었다; 그러나 IRR의 방지를 위한 주기 1 제1일 연구 치료 전 예방적 사전 약물은 투여할 수 없었다.

[1024] 엔포르투맙 베도틴과 병용으로 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-당단백질(P-gp) 억제제를 수여받고 있던 환자는 유해 반응에 대해 면밀히 모니터링했어야 한다.

[1025] 백신을 사용하는 일상적인 예방은 허용되었다; 그러나, 연구 동안 환자는 약독화된 생백신으로 치료할 수 없었다.

[1026] EV+Pembro 아암에 하기가 적용된다: 의료 모니터의 승인을 받은 경우, 기존 병태를 관리하기 위해 10 mg/일 이하의 용량으로 병용 만성 프레드니손(또는 동등물)을 사용했을 수 있다. 의료 모니터와 논의 후, 의학적으로 시사된 바와 같이 연구 동안 발생한 급성 병태를 치료하기 위해 더 높은 용량의 프레드니손(또는 동등물)이 제한된 지속기간 동안 허용되었다. 활성 자가면역 질환이 없는 경우 흡입 또는 국소 스테로이드의 만성 사용이 허용되었다.

[1027] EV 단일 아암의 경우, 임상적으로 시사된 바와 같이 스테로이드를 사용했을 수 있다.

[1028] (iii) 금지된 병용 치료법

[1029] 제외 기준에서 구체적으로 금지된 약물 또는 백신접종은 진행 중인 시험 동안 허용되지 않았다. 시험 동안 구체적으로 금지된 임의의 약물 또는 백신접종에 대한 임상적 시사가 있던 경우, 시험 치료법 또는 백신접종의 중단을 필요로 했을 수 있다. 연구자는 이와 관련하여 임의의 질문을 의료 모니터와 논의했어야 한다. 임의의 지지 치료법 또는 백신접종에 대한 최종 결정은 연구자 및/또는 참가자의 주치의에 달려 있었다. 그러나 참가자에게 연구 치료를 계속하기로 결정하기 위해서는 연구자, 후원자 및 참가자의 상호 동의가 필요했다.

[1030] 연구 과정 동안 병용 치료법 또는 백신접종에 대한 구체적인 제한을 아래에 나열한다:

[1031] • 항신생물 전신 화학치료법 또는 생물학적 치료법.

[1032] • 면역치료법은 이 프로토콜에 지정되어 있지 않다.

[1033] • 화학치료법은 이 프로토콜에 지정되어 있지 않다.

[1034] • 펨브롤리주맙 또는 엔포르투맙 베도틴 이외의 시험 제제.

[1035] • 방사선 치료법(주: 국소 진행성/전이성 설정에서 증상이 있는 비표적 뼈 병변에 대한 방사선 치료법은 연구자의 재량에 따라 허용되었음).

[1036] • 연구 치료의 첫 번째 투약 전 30일 이내 및 연구 참가 동안의 생백신. 생백신의 예는 하기: 홍역, 이하선염, 풍진, 수두/대상포진, 황열병, 광견병, BCG 및 장티푸스 백신을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 주사용 계절성 독감 백신은 일반적으로 바이러스 사백신이며 허용된다; 그러나, 비강내 독감 백신(예를 들어, FluMist)은 약독화 생백신이며 허용되지 않았다.

[1037] • 피오글리타존.

[1038] 연구자의 평가에 따라, 임상 관리를 위해 상기 언급된 임의의 치료법의 사용을 필요로 하는 참가자는 연구에서 제거했어야 한다.

[1039] 6.1.6.4 *유해 반응의 관리*

[1040] (i) 주입 반응의 관리 - 엔포르투맙 베도틴

[1041] 연구 치료의 주입 동안 IRR이 발생했을 수 있다. 주입은 아나필락시스가 발생할 경우 이를 관리할 수 있는 적절한 장비 및 인력이 배치된 현장에서 투여했어야 한다. 최적 환자 케어와 일관된 모든 지지 조치를 기관 표준에 따라 연구 내내 제공했어야 한다. 지지 조치는 IRR에 대한 약물 투여를 포함할 수 있다.

[1042] IRR에 대한 사전 약물이 아래에 기재된 바와 같이 허용되었다; 그러나, IRR의 방지를 위한 주기 1 제1일 연구 치료 전에 예방적 사전 약물은 투여할 수 없었다. IRR을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 사전 약물을 수여했을 수 있다. 사전 약물은 각 엔포르투맙 베도틴 주입의 대략 30~60분 전 또는 기관 기준에 따라 투여되는 통증 약물(예를 들어, 아세트아미노펜 또는 동등물), 항히스타민(예를 들어, 디펜히드라민 하이드로클로라이드) 및 코르티코스테로이드를 포함했을 수 있다. 환자가 사전 약물 설정에서 IRR을 경험한 경우, 다음 계획된 용량 전에 의료 모니터와 치료 계속에 대해 논의했다.

[1043] 아나필락시스가 발생한 경우, 연구 치료 투여를 즉시 그리고 영구 중단했어야 한다.

[1044] (ii) 주입 반응의 관리 - 펨브롤리주맙

[1045] 주입 반응의 관리에 대해, 상기 표 13을 참고한다.

[1046] (iii) 펨브롤리주맙에 대한 지지 케어 가이드라인

[1047] 참가자는 치료 연구자가 필요한 것으로 간주하는 적절한 지지 케어 조치를 수여받았어야 한다. 잠재적인 면역학적 병인을 갖는 AE의 관리를 위해 제시된 지지 케어 조치를 섹션 6.1.6.2 및 표 12의 용량 변형 가이드라인과 함께 개략한다. 적절한 경우, 이러한 가이드라인은 코르티코스테로이드를 사용하는 경구 또는 IV 치료뿐만 아니라 코르티코스테로이드의 투여로 증상이 개선되지 않는 경우 추가 소염제의 사용을 포함한다. 스테로이드 용량이 감소될 때 증상이 악화될 수 있으므로 몇몇 스테로이드 테이퍼링 과정이 필요했을 수 있음을 주지한다. 각 장애에 대해, 전이성 질환이나 박테리아 또는 바이러스 감염과 같은 다른 원인을 배제하기 위한 시도가 이루어졌어야 하며, 이는 추가 지지 케어를 필요로 할 수 있다. 치료 가이드라인은 연구자가 사례를 펨브롤리주맙과 관련된 것으로 결정했을 때 적용되도록 의도되었다.

[1048] 주: 사례의 평가 후, 펨브롤리주맙과 관련되지 않은 것으로 결정된 경우, 연구자는 치료 지침을 따를 필요가 없었다. 용량 변형 및 지지 케어와 관련한 가이드라인에 대해서는 섹션 6.1.6.2의 표 12를 참조한다.

[1049] 사례 평가의 일환으로 기관지경 검사, 내시경 검사 또는 피부 사진촬영과 같은 조건부 절차를 실시하는 것이 필요했을 수 있다.

[1050] (iv) 고혈당증의 관리

[1051] 연구자는 혈당 수준을 모니터링해야 하며 고혈당증의 임의의 증상이 관찰된 경우 감염에 대한 철저한 평가를 포함하여 추가 평가를 수행할 것을 조언하였다. 또한 스테로이드가 임의의 다른 병태를 치료하기 위해 사용된 경

우, 혈당 수준을 추가로 모니터링했어야 할 수 있다. 혈당 수준 상승이 관찰된 경우, 환자는 현지 SOC에 따라 치료받았어야 하며 내분비 진료를 고려할 수 있다.

[1052] 환자, 특히 진성 당뇨병 또는 고혈당증 병력을 갖거나 진행 중인 환자는 이의 글루코스 수준을 제어하기 어려워진 경우 또는 이들이 잦은 배뇨, 갈증 증가, 시야 흐림, 피로, 및 두통과 같은 고혈당증을 제시하는 증상을 경험한 경우 의사에게 즉시 고지하여 조언을 받았어야 한다.

[1053] 기준선에서 상승된 HbA1c(≥6.5%)를 가지고 연구에 진입한 환자는 글루코스 관리를 위해 주기 1 동안 적절한 제공자에게 진료를 받았어야 한다. 각 투약 전에 혈당을 확인했어야 하며 혈당이 250 mg/dL를 초과하는 경우 투약을 보류했어야 한다. 환자의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되고 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정했다면 투약을 계속했을 수 있다. SOC의 일환으로 인슐린의 사용은 허용되었다. 혈당 500 mg/dL 초과는 약물 단속을 필요로 하는 엔포르투맙 베도틴과 관련된 것으로, 기저 진단을 결정하기 위한 고혈당증의 전체 평가가 고려되었다. 고혈당증/상승된 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되면, 의료 모니터와의 상담 후 면밀하게 모니터링하며 투약을 재개하였다. 환자가 진성 당뇨병의 신규 발병을 경험한 경우, 대사 패널, 소변 케톤, HbA1c, C-펩티드로 환자를 평가하여 CPI와의 조합 설정에서 1형 당뇨병의 신규 발병을 평가하였다.

[1054] (v) 엔포르투맙 베도틴 관련 발진 관리

[1055] 엔포르투맙 베도틴은 넥틴-4 유도 항체 약물 접합체이다. 넥틴-4는 요로상피 암종에서 고도 발현되는 세포 접착 분자이다. 낮거나 중등도 수준의 넥틴-4는 피부 각질세포, 땀샘 및 모낭을 포함하는 정상 조직에서도 발현된다; 따라서 피부 반응은 예상되는 사례이다. 이와 같이, 피부 반응은 엔포르투맙 베도틴을 사용하는 모든 임상 연구에서 관심 AE였다.

[1056] 중증 피부 유해 반응의 보고가 엔포르투맙 베도틴을 수여받은 15명의 환자에서 확인되었으며, 그 중 일부는 치명적인 결과를 가졌다. 이러한 반응은 주로 치료의 첫 번째 주기 동안 발생했다. 이러한 증례에서 보고된 AE는 스티븐스-존슨 증후군(SJS)(5건), 수포(3건), 수포성 피부염(3건), 대칭 약물 관련 습진 및 굴곡성 발진(SDRIFE; 2건) 및 각 1건의 박리성 피부염, 박리성 발진, 표피 괴사, 구인두 수포형성, 구내염 및 독성 표피 괴사용해(TEN)를 포함하였다.

[1057] 요로상피 암종의 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 연구에서, 중증 피부 유해 반응의 SAE는 749명 중 11명(1.5%)에서 보고되었으며, 수포성 피부염(0.4%), 약물 발진(0.4%), 수포(0.1%), 결막염(0.1%), SJS(0.1%), 구내염(0.1%) 및 독성 피부 발진(0.1%)을 포함하였다.

[1058] 대상체는 피부 반응, 구강 점막 및 점막염 또는 결막염을 포함하는 눈 이상의 징후 및 증상을 갖는 경우 즉시 연구자에게 연락하도록 조언했어야 한다. 첫 번째 주기에 시작하여 치료 내내, 대상체를 피부 반응에 대해 면밀히 모니터링했다. 경도 내지 중등도 피부 반응의 경우, 임상적으로 시사된 바와 같이 국소 코르티코스테로이드 및 항히스타민과 같은 적절한 치료를 고려하였다. 악화되는 등급 2 발진 또는 피부 반응의 경우, 엔포르투맙 베도틴을 보류하는 것을 고려하였다. 중증(등급 3) 발진 또는 피부 반응 또는 SJS 또는 TEN이 의심되는 경우, 엔포르투맙 베도틴을 보류하고 전문 케어를 위한 진료를 고려하였다. SJS 또는 TEN이 확인되거나, 또는 등급 4 또는 재발성 등급 3 피부 반응이 있는 환자에게는 중단 엔포르투맙 베도틴을 영구 중단했다.

[1059] 엔포르투맙 베도틴 조합 치료법의 경우, 발진 또는 피부 반응이 연구 약물과 관련된 것으로 결정되었으나, 연구자가 개별 연구 약물과의 관련성을 구별할 수 없는 경우, 관리 조치(예를 들어, 치료 보류 또는 중단)를 모든 연구 약물에 적용했어야 한다.

[1060] 6.1.6.5 *치료 준수*

[1061] 연구 약물 투여는 연구 현장 인력이 수행하고 소스 문서 및 CRF에 문서화하였다.

[1062] 6.1.6.6 *치료 지속기간*

[1063] EV+Pembro 아암의 환자는 이들이 하기 모두에 의해 정의된, 임상적 이점을 유도한 한, RECIST v1.1에 따라 질환 진행을 넘어서까지 치료를 받았을 수 있다:

[1064] • 연구자에 의해 평가된 임상 증상이나 기능적 상태의 개선.

[1065] • 질환 진행에 기인할 수 있는 WHO 또는 ECOG 수행 상태의 감소 없음.

[1066] • 명확한 질환 진행의 증상 또는 징후(실험실 값 악화 포함)의 부재.

[1067] • 중요한 해부학적 부위(예를 들어, CNS, 척수 압박)에서 질환 진행의 부재.

[1068] 6.1.7 **연구 평가**

[1069] 6.1.7.1 *스크리닝/기준선 평가*

[1070] 섹션 6.1.5에 지정된 모든 포함 및 제외 기준을 충족한 환자만 이 연구에 등록하였다. 등록 상태 및 날짜는 CRF에 기록하였다.

[1071] 환자의 의학적 병력은 유의한 과거의 의학적 병력, 현재 병태, 사전 악성종양에 대한 임의의 치료 및 사전 치료에 대한 반응, 및 임의의 병용 약물에 대한 철저한 검토를 포함하였다.

[1072] 6.1.7.2 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암

[1073] 신선 종양 생검 조직의 획득, 보관된 종양 표본의 수집, 전체 눈 검사, 뇌 스캔(가돌리늄 조영제를 사용하는 MRI가 선호됨; 선호되는 영상화 방법에 대해서는 섹션 6.1.13 참고), 뼈 스캔, 기준선 종양 영상화를 위한 흉부, 복부 및 골반의 CT(IV 조영제 사용)(조영제가 금기되는 경우, 선호되는 스캔 및 조영제 옵션에 대해서는 현재 영상 획득 가이드라인[섹션 6.1.13] 참조), B형 간염 표면 항원 및 항 B형 간염 코어 항체에 대한 혈청학, 항 C형 간염 항체에 대한 혈청학, 반사 현미경 분석을 사용하는 소변분석, HbA1c 및 갑상샘 기능 시험은 스크리닝 시 모든 환자에 대해 요구된다. INR/PT/PTT, 임신 시험(가임 여성의 경우, 소변 또는 혈청), 신체 검사(체중 포함), 키, 활력 신호, 감별을 포함하는 CBC, 혈청 화학 패널, CrCl 및 ECOG 수행 상태 평가가 기준선에서 요구되었다. NYHA 클래스 III 심부전 또는 관상동맥 심장병, 부정맥 또는 다른 유의한 심장병의 병력을 갖는 대상체의 경우 기준선에서 ECHO가 요구되었다.

[1074] 6.1.7.3 *반응/유효성 평가*

[1075] 질환은 프로토콜 지정 시점에서 흉부, 복부 및 골반의 CT(IV 조영제 사용)로 평가했다. 환자는 반응 평가를 위해 연구 내내 동일한 영상화 방법을 사용하여 평가했어야 한다. 조영 매질이 금기된 경우, 선호되는 스캐닝 및 조영제 옵션에 대한 현재 영상 획득 가이드라인(섹션 6.1.13)을 참조한다. 환자가 해당 영역에서 질환이 알려져 있거나 질환을 제시하는 새로운 증상을 갖는 경우 다른 영역을 스캔했어야 한다. 뇌 스캔(스크리닝 시 요구됨)은 기준선에서 비활성 뇌 전이가 알려진 경우 또는 연구 내내 임상적으로 시사된 경우 질환 평가 시점에서 반복했어야 한다. 뼈 스캔(스크리닝 시 요구됨)은 기준선에서 뼈 전이가 확인되었거나 뼈 전이가 알려져 있었거나 의심된 경우 반응 평가 시점에서 반복했어야 한다.

[1076] CT/MRI 스캔에서 검출된 방광의 병변은 방사선의가 병변(들)이 기준선 후 시점에 재현 가능한 측정에 적합한 것으로 고려하고 병변이 적절한 방광 확장으로 측정되었던 경우, 표적 병변으로 선택했을 수 있다. 연구 치료 내내 동일한 영상화 방식을 사용했어야 한다.

[1077] 종양 병변의 새롭게 얻은 핵심 또는 절제 생검이 제공된 경우, 특정 병변이 표적 병변으로 선택되었던 경우, 종양 반응의 정확한 평가를 보장하기 위해 생검 후 기준선 영상화를 수행(또는 반복)했어야 한다.

[1078] 객관적 반응은 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)(표 40)에 따라, 반응의 첫 번째 문서화 적어도 4주 후에 반복 스캔으로 확인한 후(4~5주차에 스캔이 요구됨), 후속 반응 평가는 원래 일정에 따라 주기 1 제1일부터 첫 번째 투약 1년 후까지 9주(±7일)마다, 그 후 12주(±7일)마다 수행했어야 한다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화를 또한 수행했어야 한다.

[1079] iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 따라 치료법 중의 iUPD를 갖는 EV+Pembro 아암의 환자는 iUPD 4~9주 후에 후속 스캔으로 연구자가 iCPD를 확인할 때까지 연구 치료를 계속했을 수 있다. EV 단일 아암의 환자의 경우, 연구자는 RECIST 버전 1.1에 의한 스캔 부위 평가에 기반하여 치료 결정을 내렸다.

[1080] 방사선학적으로 확인된 질환 진행 또는 동의 철회 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 환자는 주기 1 제1일부터 첫 번째 투약 1년 후까지 계산된 원래 일정에 따라 9주(±7일)마다, 그 후 12주(±7일)마다 조영제를 사용하는 CT 스캔을 포함하는 반응 평가를 계속 받았다. 스캔은 iRECIST 가이드라인(또는 EV 단일 아암의 경우 RECIST 버전 1.1 가이드라인)에 따라 환자가 연구자에 의해 결정되는 방사선학적으로 확인된 질환 진행을 갖거나, 후속 항암 치료법을 개시하거나, 사망하거나, 연구가 종결되거나, 환자가 동의를 철회하는 것 중 제일 빠른 때까지 수행하였다. 항종양 활성의 결정은 연구자에 의해 결정되는 RECIST 버전 1.1에 따라 정의된 바와 같이 확인된

객관적 반응 평가에 기반하였다. 연구자는 iRECIST 가이드라인(또는 EV 단일 아암의 경우 RECIST 버전 1.1 가이드라인)에 따른 스캔 부위 평가에 기반하여 치료 결정을 내렸다. 임상 반응은 해당되는 경우 RECIST 버전 1.1 또는 iRECIST 가이드라인에 따라 각 평가에서 결정했다. 각 평가에서 CR, PR, SD 또는 PD의 임상 반응을 결정하였다.

[1081] 또한, 예정되지 않은 시점에 얻은 영상(다른 방식을 통한 것을 포함함)도 BICR에 제출했어야 한다.

[1082] 생존 상태 및 후속 항암 치료법에 대한 정보는 사망, 동의 철회 또는 연구 종결 중 제일 빠른 때까지 12주(±7일)마다 업데이트하였다.

[1083] 환자의 임상 데이터는 CRF 출처 검증을 위해 이용 가능했어야 한다. 종양 영상은 판독 및 분석을 위해 독립 검토 시설에 제출하였다.

[1084] 6.1.7.4 *약동학 및 면역원성 평가*

[1085] PK 및 ATA에 대한 혈액 샘플은 표 14에 제공된 샘플 수집 일정에 따라 연구 내내 수집하였다. 검증된 또는 적격 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장 중 엔포르투맙 베도틴 ADC, TAb 및 MMAE의 농도를 측정했다. PK 샘플을 수집하고 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사물질과 같은 다른 엔포르투맙 베도틴 관련 종을 분석할 수 있도록 보관했다. 검증된 검정을 사용하여 혈장 중 엔포르투맙 베도틴의 ATA 수준을 결정했다. 펨브롤리주맙에 대한 PK 및 ATA 샘플을 수집하고 EV+Pembro 아암에서 잠재적 후속 분석을 위해 보관했다. 엔포르투맙 베도틴 또는 펨브롤리주맙 주입이 중단된 경우, 상응하는 연구 샘플은 더 이상 수집할 필요가 없었다. 일부 시점에서 전향적 PK 혈액 샘플 수집이 더 이상 요구되지 않는 경우, 현장에 고지하였다.

[1086] 6.1.7.5 *바이오마커 연구*

[1087] 베도틴 ADC의 추가 작용 메커니즘에는 면역원성 세포 사멸의 유도 및 이에 따른 종양-연관 및 말초 면역 세포의 수와 활성화 상태의 변화가 관여될 수 있다(Cao 2018). 이러한 변화는 펨브롤리주맙의 활성을 강화할 수 있다.

[1088] 탐색적 바이오마커 분석을 위한 샘플은 프로토콜-지정 시점에 수집하였다(표 15 참고). 바이오마커 평가는 환자 선택을 위해 사용하지 않았다.

[1089] 분석 방법은 면역조직화학(IHC), DNA 및 RNA의 차세대 시퀀싱(NGS), T 세포 수용체 베타 사슬 시퀀싱, PCR, 유세포 측정 및 면역검정을 포함했을 수 있다.

[1090] 모든 환자는 보관 조직 샘플 또는 종양 병변의 새로 얻은 코어 또는 절제 생검으로부터 바이오마커 분석을 위한 조직을 제공했어야 한다. 포르말린-고정 파라핀 포매 종양 조직 블록이 요구되었다. 이용 가능한 경우, 가장 최근 치료를 수여받은 후 등록 6개월 이내에 수집된 보관 종양 조직이 요구되었다. 종양 조직(비골 부위)의 코어 바늘 및 절제 생검이 선호되었다. 가능한 경우, 종양 병변의 신선 기준선 코어 바늘 생검을 제출했을 수 있다. 생검이 임상적으로 SOC의 일환으로 요구되는 경우, 바이오마커 평가를 위해 조직을 이용 가능했어야 한다.

[1091] 반응, 저항성 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적 및 예후적 바이오마커는 엔포르투맙 베도틴으로의 치료 전에 및 동안 모니터링하였다. 종양 조직의 바이오마커 평가는 엔포르투맙 베도틴 및 그 대사물질의 측정뿐만 아니라 종양 미세환경(TME) 및 약물 효과의 특성규명을 포함했을 수 있지만 이에 제한되지 않았을 수 있다. 검정은 IHC 그리고 RNA 및 DNA의 차세대 시퀀싱을 포함했을 수 있지만 이에 제한되지 않았을 수 있다.

표 15

약동학, 면역원성 및 바이오마커 샘플 수집 시점 - 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 경우

	연구일	시간	윈도우	상대시간	혈액						보관용 조직 슬라이드	신선 조직 분획[F]
					엔포르투맙 베도틴 PK	Pembro PK[G]	엔포르투맙 베도틴에 대한 ATA	Pembro에 대한 ATA[G]	사이토카인	cfDNA	넥틴-4, TME, GE 프로파일 분석	넥틴-4, TME, GE 프로파일 분석
스크리닝	제-28일 ~제1일	N/A	N/A	N/A							X[H]	X[H]
주기 1 및 2	제1일	투약 전	24 h 이내	엔포르투맙 베도틴 주입 시작	X	X	X	X	X	X		
		엔포르투맙 베도틴 IV 주입 종료	15 분 이내	엔포르투맙 베도틴 주입 종료	X							
		pembro IV 주입 종료	15 분 이내	pembro 주입 종료		X						
	제8일	투약 전	4 h 이내	엔포르투맙 베도틴 주입 시작	X				X[I]	X[I]		
		엔포르투맙 베도틴 IV 주입 종료	15 분 이내	엔포르투맙 투맙	X							

[1092]

[1093]

		베도틴 IV 주입 종료		베도틴 주입 종료								
	제 15 일~제 21 일	N/A	주기 2 투약 전	엔포르투맙 베도틴 주입 종료								X[G]
모든 다른 주기	제 1 일	투약 전	24 h 이내	주입 시작	X[B]		X[B]		X[B]		X[C]	X[B]		
치료 종료(마지막 투약의 30~37 일 이내)				N/A	X		X		X		X	X		X[D]

ATA=항치료 항체; cfDNA=세포 유리 DNA; GE=유전자 발현; IV=정맥내; N/A=해당 없음; PBMC=말초혈 단핵 세포; PK=약동학; TME=종양 미세환경.

주: 엔포르투맙 베도틴 또는 렘브롤리주맙을 영구 중단한 대상체의 경우, PK 샘플을 수집하지 않았다. 일부 시점에서 전향적 PK 혈액 샘플 수집이 더 이상 요구되지 않는 경우, 현장에 고지하였다.

A 등록 후 6 개월 이내 및 임의의 사전 치료법을 수여받은 후 획득한 보관용 종양 조직 또는 가능한 경우, 연구 치료를 수여받기 전에 새로 얻은 기준선 종양 표본이 요구되었다. 섹션 6.1.7.6(ii) 참고.

B 주기 3 및 4, 그리고 주기 12 까지 그 이후의 모든 짝수 주기.

C 주기 3 및 4 만.

D 선택적 종양 조직 생검.

E 표준 케어의 일환으로 다른 조직의 프로토콜에 따라 의무화되지 않은 생검을 수행한 경우, 조직을 추가 바이오마커 분석을 위해 제출했을 수 있다.

공개특허 10-2025-0051672

F 펨브롤리주맙에 대한 PK는 EV+Pembro 아암에 대해서만 수집하였다. 펨브롤리주맙에 대한 ATA는 EV+Pembro 아암에 대해서만 수집하였다.
G 주기 1 신선 조직 생검 수집은 선택적이었다.
H 매 주기 3+의 제 1 일에 수집한 cfDNA.
I 주기 1을 위해 요구됨.

[1094]

[1095] (i) **혈액의 바이오마커**

[1096] 혈액 샘플의 바이오마커 평가는 면역 세포 하위세트의 존재비 및 표현형, T 세포 클론성 분석, 사이토카인의 존재비(예를 들어, 염증 마커 또는 고혈당증 연관 마커)를 포함하는 면역 기능 마커 및 종양 반응 또는 치료법 저항성의 마커로서 순환 종양 DNA를 포함했을 수 있지만 이에 제한되지 않았을 수 있다. 이러한 평가를 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 시험에서 수행된 유사한 평가와 비교하였으며, 엔포르투맙 베도틴-유도 종양 세포 사멸 및 면역 체크포인트 차단과 연관된 말초 면역계의 활성화 상태에서 치료 관련 변화에 대한 통찰력을 제공했을 수 있다.

[1097] **(ii) 종양 조직의 바이오마커**

[1098] 종양 세포 및 TME의 반응, 저항성 및 치료-유도 변화에 대한 가능한 마커를 이해하기 위해 보관용 종양 절편, 마지막 전신 치료법 후의 종양 표본 또는 신선 생검, 그리고 선택적인 치료 중 신선 생검이 요구되었다. 표준 케어의 일환으로 프로토콜에 따라 의무화되지 않은 생검을 수행한 경우, 조직 샘플의 선택적 제출이 요구되었다.

[1099] 치료 전 신선 종양 생검 조직이 요구되었으며 연구 치료를 수여받기 전 6개월 이내에, 그러나 가장 최근 전신 치료법의 완료 후에 획득했어야 한다. 대안적으로, 이용 가능한 경우, 6개월령 미만 생검 또는 절제의 대략 20

개 슬라이드를 제공했다. 보관용 종양 바이오마커(아래 참고)와 새로 얻은, 치료 전 종양 조직의 바이오마커 비교는 이러한 바이오마커의 내구성 평가를 가능하게 하였다.

[1100] 엔포르투맙 베도틴 및 CPI의 조합은 CPI 단독과 비교하여 종양에서 초기 선천성 항종양 면역 반응뿐만 아니라 후속 적응 항종양 면역 반응을 둘 모두 증가시킬 것으로 예상할 수 있다. 종양 면역 미세환경의 치료-연관 변화를 특성규명하고 환자 결과와 연관시키기 위해, 접근 가능한 종양을 갖는 환자(연구자의 의견에 따름)에 대해 주기 1의 제15일 내지 제21일에 치료 중 생검이 요구되었다. 치료 중 생검은 주기 2 제1일 투약 전에 수행하였으며, 가능한 경우, 치료 전 생검과 동일한 병변으로부터 신선 생검을 얻었어야 한다.

[1101] 보관용 및 신선 수득 종양 조직의 바이오마커 평가는 다음을 포함했을 수 있지만 이에 제한되지 않았다:

[1102] • 넥틴-4 및 PD-L1 단백질의 종양 발현

[1103] • GE(예를 들어, 넥틴-4, PD-1 및 PD-L1, ABCB1/P-gp와 같은 약물 수송체, 다양한 면역 하위집단의 특징부) 및 질환 하위유형의 마커(예를 들어, TCGA 하위유형)의 탐색적 분석

[1104] • 돌연변이 부하 및 질환 관련 게놈 변화(예를 들어, 섬유아세포 성장 인자 수용체 이상)

[1105] • 종양 및 종양 면역 미세환경의 단백질 마커(예를 들어, CD68, CD8, FOXP3, CD163)

[1106] 6.1.7.6 *생물표본 저장소*

[1107] 추가 동의서를 제공한 미국 내 환자의 경우, 확인되지 않은 잔여 미사용 혈액 및/또는 조직을 후원자가 보유하고 신규한 치료제에 대한 표적 평가, ADC 민감성 생물학 및 저항성 메커니즘, 그리고 ADC의 바이오마커의 확인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 향후 연구를 위해 사용하였다. 향후 연구를 위해 기증된 혈액, 소변 및 조직 샘플은 최대 25년의 기간 동안 보유한다. 추가 동의서를 제공하지 않은 경우, 연구 완료 후 임의의 잔여 생물학적 샘플을 폐기하였다.

[1108] 6.1.7.7 *환자 보고 결과(PRO)*

[1109] 환자 보고 결과(PRO) 평가는 EQ 5D-5L, EORTC QLQ-C30, BPI-SF 및 HRU 평가를 포함하였다(상세사항은 섹션 6.1.7.8(i) 내지 6.1.7.8(iii) 참고). PRO 평가는 제1일 투여 전에, 처음 3주기 동안은 주 1회(투약 전 2일 이내) 및 연구의 나머지 치료 부분 동안은 주기마다 1회(투약 전 2일 이내) 완료한다. 투약 방문일에는 투약 전에 평가를 완료했어야 한다. PRO 평가는 각 추적 방문 및 각 장기 추적 연락에서 시행했다(표 16 참고).

표 16

사례 일정

일		스크리닝/기준선		등록/무작위화	3주 주기마다								EOT	추적	장기 추적[cc]	생존 추적[cc]
		D -28 ~ -1	D -7 ~ 1	첫 번째 투약의 1-2d 이내	D1	D2 -D 4[k]	D8	D9[k]	D10[k]	D11[k]	D15	D15-21	마지막 투약의 30-37d 내[B]	9 주마다	12 주 마다	12 주 마다
	방문 윈도우				±2 d[d]		+1 d				±1 d			±7 d	±7 d	±7 d
스크리닝/기준선 평가	포함/제외, 의학적 병력	X														
	사전 동의서	X														
	신선 종양 생검 조직 입수 및 제출	X[c]										X[D]	X[E]			
	보관용 종양 표본의 수집 케서[F]	X														
	전체 눈 검사[G]	X											X			
	뇌 스캔[G]	X										X[H]	X[E]	X[E]		
	뼈 스캔[G]	X										X[H]	X[E]	X[E]		
	INR/PT/PTT		X													
	B형 간염 표면 항원 및 항B형 간염 코어 항체에 대한 혈청학	X														
	항C형 간염 항체에 대한 혈청학	X														
	HbA1c[S]	X														
	반사 현미경 분석을 사용한 소변분석	X														
	임신 시험(소변 또는 혈청; 가임 여성만)[FF]		X[V]										X			
	신체 검사(체중 포함)		X		X[W, Y]								X	X[I]		

[1110]

일		스크리닝/기준선		등록/무작위화	3 주 주기마다								EOT	추적	장기 추적 [CC]	생존 추적 [CC]
		D -28 ~ -1	D -7 ~ 1	첫 번째 투약의 1-2d 이내	D1	D2 -D 4[A]	D8	D9[A]	D10[A]	D11[A]	D15	D15-21	마지막 투약의 30~37d 내[B]	9 주마다	12 주마다	12 주마다
	방문 윈도우				±2 d[J]		+1 d				±1 d			±7 d	±7 d	±7 d
안전성 평가	키		X													
	활력 징후		X		X[E, Y]		X[Y]						X			
	감별 포함 CBC[F, I]		X		X[E, Y]		X[Y]				X		X			
	혈청 화학 패널[J, I]		X		X[L, C, Y]		X[C, Y]				X		X			
	CrCl		X													
	갑상샘 기능 시험	X			X[E, Y]											
	ECOG 수행 상태		X		X[E, Y]								X	X[I]		
	ECG[K]		X										X			
	경흉부 ECHO[F, DE]		X													
	슬릿 램프 검사												X[E]			
	병용 약물	연구 절차와 관련됨[L]			제 1 일(투약 전)부터 마지막 투약 후 30 일(AE) 또는 90 일(벤브몰리주맙과 관련된 SAE) 또는 EOT 방문 중 제일 늦은 때까지 수집한다. AECI 의 경우, AE 및 병용 약물을 AE 해소, 기준선으로의 복귀, 또는 연구 철회 중 제일 늦은 때까지 추적할 수 있다.										
	유해 사례 수집															
환자 보고 결과 평가	삶의 질(QOL), 통증, 및 HRU 평가[BB]				X[BB]		X				X		X	X	X	X
치료[M]	엔포르투맙 베도틴 투여[U]				X		X									
	벤브몰리주맙				X[B]											
PK/면역원성/바이오마커	혈액, 조직 샘플 수집	샘플 수집 상세사항에 대해서는 PK, ATA, 및 바이오마커 표를 참고한다[A]														

[1111]

[1112]

	일	스크리닝/기준선		등록/무작위화	3주 주기마다								EOT	추적	장기 추적[CC]	생존 추적[CC]
		D -28 ~ 1	D -7 ~ 1	첫 번째 투약의 1~2d 이내	D1	D2 -D 4[A]	D8	D9[A]	D10[A]	D11[A]	D15	D15-21	마지막 투약의 30~37d 내[B]	9주마다	12주마다	12주마다
	방문 윈도우				±2 d[E]		+1 d				±1 d			±7 d	±7 d	±7 d
반응 평가	영상화[D]	X										X[G]	X[F]	X[I,G]		
	생존 상태														X[G]	X[G]
무작위화[A]				X[H]												

A PK, ATA 및 바이오마커 샘플수집은 표 15를 참고한다.

B EOT 평가는 비프로토콜 치료법의 개시 전에 얻었어야 한다. EOT 평가가 마지막 연구 치료 후 30일 전에 완료된 경우, 환자의 마지막 연구 치료 30-37일 후에 전화 스크리닝을 수행하여 AE 프로파일에 변화가 없었음을 확인했다.

C 치료 전 신선 종양 생검 조직은 연구 치료를 수여받기 전 6개월 이내에, 그러나 가장 최근 사전 전신 치료법의 완료 후에 획득했어야 한다.

D 접근 가능한 종양을 갖는 환자(연구자의 의견에 따름)에 대해, 요구되는 치료 중 생검은 주기 1 동안 제15일 내지 제21일에(주기 2 제1일 투약 전이어야 함) 수집하였다. 가능한 경우, 치료 전 생검과 동일한 병변으로부터 신선 생검을 얻었어야 한다.

E 선택적 생검은 EOT에 수집하였다. 가능한 경우, 치료 전 생검과 동일한 병변으로부터 신선 생검을 얻었어야 한다.

F 등록 후 6개월 이내에 및 임의의 사전 치료를 수여받은 후 얻은 침습적 종양 조직(원발성 또는 전이성 부위로부터) 또는 새로 얻은 기준선 종양 표본. 샘플이 연구 참가를 위해 이용 가능했어야 한다. 종양 블록이 선호되었다. 종양 블록이 이용 불가능한 경우, 슬라이드가 허용 가능하였다. 재치료에 대해서는 요구되지 않는다.

G 스크리닝 시 뇌 스캔 및 뼈 스캔이 요구되었다. 연구 내내 임상적으로 시사된 바와 같이 반복하였다.

H 기준선 평가가 1일 이내에 수행된 경우, 주기 1에 대해 요구되지 않음.

공개특허 10-2025-0051672

[1113]

I iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 의해 방사선학적으로 확인된 질환 진행 이외의 이유로 연구 치료를 중단한 환자는 주기 1 제 1 일부터 첫 번째 투약 후 1 년까지 계산된 원래 일정에 따라 9 주(±1 주)마다, 그 후 12 주(±1 주)마다 신체 검사, ECOG 및 질환 평가를 받았다. 환자가 RECIST 버전 1.1(EV 단일 아암) 또는 iRECIST(EV+Pembro 아암)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행을 갖거나 연구 치료법 중에 또는 후에 연구자에 의해 결정되는, 후속 항암 치료법을 개시하거나, 사망하거나, 연구가 종결되거나, 환자가 동의를 철회하는 것 중 제일 빠른 때까지 스캔을 수행했어야 한다. 연구 치료 동안, 진행되지 않은 비표적 병변 상의 완화 방사선치료법은 후속 항암 치료법으로 간주되지 않았다; 그러나, 임의의 표적 병변에 대한 방사선치료법은 후속 항암 치료법이었다. 연구자는 RECIST 버전 1.1(EV 단일 아암) 또는 iRECIST(EV+Pembro 아암)에 따라 스캔 부위 평가에 기반하여 치료 결정을 내렸다.

J 임상적으로 유의한 비정상 실험실 값은 임상적으로 시사된 바와 같이 주기 1 동안 제 1 일 이내에 확인한다.

K 모든 환자에 대해 표준 기준선/EOT ECG 평가를 수행하였다.

L 사전 동의서를 받은 시점부터.

M EV+Pembro 아암에서, 엔포르투맙 베도틴 투여 완료의 대략 30 분 후에 펨브롤리주맙을 투여했어야 한다(제 1 일).

N 흉부, 복부 및 골반의 전산화 단층촬영(CT)(IV 조영제 사용). 조영 매질이 금기된 경우, 선호하는 스캐닝 및 조영제 옵션은 현재 영상 획득 가이드라인 섹션 6.1.13)을 참조한다. 환자가 해당 영역에 알려진 질환을 갖거나 질환을 제시하는 새로운 증상을 갖는 경우 다른 영역을 스캔했어야 한다. 반응 평가는 RECIST 버전 1.1(**Eisenhauer 2009**)(표 40) 및 해당되는 경우 iRECIST 가이드라인을 사용하여 평가했다. 1 차 분석은 RECIST 버전 1.1 에 기반하였다. EV+Pembro 아암의 환자의 경우, 반응의 2 차 분석은 iRECIST 가이드라인에 기반하였다.

O 반응 평가는 주기 1 제 1 일부터 9 주(±1 주)마다 수행했다. 객관적 반응은 반응의 첫 번째 문서화 적어도 4 주 후에 반복 검사로 RECIST 버전 1.1 에 따라 확인하였다(4 내지 5 주차에 스캔이 요구됨). 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행했어야 한다. iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 따라 치료법 상의 확인되지 않은 진행성 질환(iUPD)을 갖는 EV+Pembro 아암의 환자는 iUPD 4~9 주 후 후속 반응 스캔으로 연구자가 진행을 확인할 때까지(확인된 진행성 질환[iCPD]) 연구 치료를 계속했을 수 있다. 후속 스캔은 첫 번째 투약 후 1 년까지 원래 일정에 따라 9 주(±1 주)마다, 그 후 12 주(±1 주)마다 수행했어야 한다.

P EOT 전 4 주 이내에 수행된 경우 요구되지 않음.

공개특허 10-2025-0051672

[1114]

Q RECIST 버전 1.1 가이드라인에 따라 방사선학적으로 확인된 진행성 질환 후 사망, 연구 종결 또는 환자 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 12주(±1주)마다 생존 상태, 임상 진행 상태 및 후속 항암 치료 정보의 수집을 위해 환자에게 연락했다.

R 연구 동안 각막 AE를 경험한 환자에 대해서만 요구됨; 마지막 투약 후 4주 이상 지나서 수행했어야 한다.

S HbA1c가 상승된 경우(≥6.5%), 주기 1 동안 글루코스 관리를 위해 환자를 적절한 의료 제공자가 진찰하였다.

T 안전성 실험실은 투약 1일 전까지 수집했을 수 있다.

U 엘포르투맙 베도틴 투약 간에 적어도 1주가 경과했어야 한다.

V 혈청 또는 소변 임신 시험. 기준선 평가 제-3일~제1일.

W 비활성 뇌 전이가 기준선에서 알려져 있던 경우 또는 연구 내내 임상적으로 시사된 바와 같이 이 시점에서 뇌 스캔을 반복했어야 한다. 기준선에서 뼈 전이가 확인된 경우 또는 뼈 전이가 알려졌거나 의심된 경우 또는 연구 내내 임상적으로 시사된 바와 같이 이 시점에서 뼈 스캔을 반복했어야 한다.

X 투약 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 확인한다. 당뇨병 환자는 진료소에서 시험했어야 하며 투약 전 혈당이 250 mg/dL 미만이었어야 한다. 표준 케어의 일환으로 인슐린 사용은 허용되었다.

Y 절차는 투약 전에 수행했어야 한다. 엘포르투맙 베도틴으로의 치료를 중단하고 펨브롤리주맙으로의 치료를 계속한 환자는 제8일 및 제15일 방문을 위해(안전성 실험실을 위해) 진료소로 복귀했어야 한다. 엘포르투맙 베도틴으로의 치료를 영구 중단한 환자의 경우 제8일 활력 징후는 수집하지 않았다.

Z 주기 2+에 적용된 윈도우

AA 계획된 첫 번째 투약으로부터 1~2 영업일 이내에 발생한 무작위화.

BB 환자 보고 결과(PRO) 평가는 일반 및 종양학 특이적(EQ 5D-5L 및 EORTC QLQ-C30, 각각) 둘 모두의 QoL 측정뿐만 아니라 통증(BPI-SF) 및 의료 자원 활용(HRU) 평가에 대한 결과 특이적 PRO을 포함한다. 환자 보고 결과는 투약 전 제1일 기준선에서, 처음 3주기 동안 주 1회(투약 전 2일 이내), 그리고 연구의 나머지 치료 부분 동안 주기마다 1회(투약 전 2일 이내), 각 추적 방문 시 및 각 장기 추적 연락 시

공개특허 10-2025-0051672

1 회 실시하였다. 평가 윈도우 외에 방문이 발생한 경우에도, 평가를 완료했어야 한다. 방문 윈도우는 C1D8 내지 C3D15 의 경우 제-2일 및 C4+의 경우 제-1 일이었다.

CC 추속 항암 치료법의 게시 또는 연구 치료법 중에 또는 후에 방사선학적으로 확인된 질환 진행(연구자 평가에 의해) 후, 환자는 기관 가이드라인에 따라 영상화를 통해 추적하였지만, PFS2 가 문서화되거나 환자가 또 다른 항암 치료를 시작하는 것 중 제일 빠른 때까지 12 주보다 자주 추적하였다. PFS2 의 진행일을 포함하는 모든 후속 항암 치료법은 증례 보고 양식에 기록하였다. 또한 환자는 EOT 후 12 주마다 후속 치료법 중에 또는 후에 생존 상태 및 임상적 진행 상태를 확인하기 위해 연락했다. PFS2 후, 환자는 생존 추적 기간에 들어갔고 사망, 연구 중절 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 생존 상태를 확인하기 위해 12 주(±1 주)마다 추적했다.

DD 투약을 진행할지 또는 용량 변형이 요구되는지를 결정하기 위해 연구 약물 투여 전에 모든 현지 실험실 시험 결과를 검토하였다.

EE NYHA 클래스 III 심부전 또는 관상 동맥 심장병, 부정맥 또는 다른 유의한 심장병 병력을 갖는 대상체에 대해서는 경흉부 심장초음파가 요구되었다.

FF 혈청 또는 소변 임신 시험. 기준선 평가가 7 일 이내에 수행된 경우 주기 1 에 대해서는 요구되지 않음. EOT 후 6 개월 동안 매월(±1 주) 반복한다. 임신 시험은 연구 약물의 투여 전 1 일 이내에 수행할 수 있다.

[1115]

[1116] 평가는 환자가 집에서 첫 번째 진료소 방문 시 각 환자에게 제공된 전자 기기(보고를 위해 선호되는 매체) 상에서 완료하였다. 이 기기는 환자에게 사전 지정된 시점에 이의 평가를 작성하도록 미리 설정된 알림이 있다. 현장에서는 온라인 포털을 통해 환자가 ePRO 기기 사용을 준수하는지 모니터링했어야 한다. 전자 기기를 사용할 수 없는 경우에만 평가를 서류로 또는 임상 인력이 전화로 보고했을 수 있다(현장에 대해 이용 가능해진 승인된 스크립트를 사용). 서류 또는 면접 방법을 사용할 때, 환자에게 진료소 방문 시, 투약 전, 및 사전 지정된 시점에 평가를 작성하기 위한 지시를 제공하였다. 연구자 또는 현장 지정자는 수집될 때 평가 데이터의 정확한 완료에 대해 검토했어야 한다. 연구자 또는 현장 지정자, 그리고 현장 인력은 각 환자에게 PRO 기기의 사용(또는 전자 기기를 사용할 수 없는 경우에만 서류 평가)에 대한 지원을 제공하는 방법에 대해 훈련받았다.

[1117] (i) **EORTC 핵심 삶의 질(QLQ-C-30) 평가**

[1118] EORTC 핵심 삶의 질(QLQ-C30)은 임상 시험에 참가하는 광범위한 암 환자에 관한 QoL 측면을 측정하기 위해 개발되었다(Aaronson 1993); (Sneeuw 1998). 핵심 기구의 현재 버전(QLQ-C30, 버전 3)은 **도 4**에 도시하며 하기로 구성된 30-항목 평가이다:

[1119] • 5가지 기능적 도메인(신체, 역할, 인지, 정서, 및 사회);

[1120] • 3가지 증상 척도(피로, 통증, 메스꺼움과 구토);

[1121] • 증상(호흡 곤란, 식욕 손실, 수면 장애, 변비, 설사) 및 질환의 재정적 영향에 대한 단일 항목; 및

[1122] • 2가지 전역 항목(건강, 전체 QoL).

[1123] 각 도메인을 0에서 100까지 점수평가하였다. 전반적 건강 상태/QoL 및 기능 도메인 점수의 경우, 점수가 높을수록 각각 QoL 및 기능이 더 우수함을 나타낸다. 증상 척도의 경우, 점수가 높을수록 증상이 더 심함을 나타낸다(**도 4** 참고).

[1124] (ii) **EuroQol-5 차원**

[1125] EQ-5D는 건강 결과에 대한 일반적인 선호도 기반 척도로 사용하기 위해 EuroQol Group에서 개발한 표준화된 기구이다. 광범위한 건강 상태 및 치료에 적용 가능하며 건강 상태에 대한 간단한 설명 프로파일 및 단일 지수 값을 제공한다. EQ-5D는 기능 및 웰빙에 대한 5개 항목의 자가 보고 척도로, 이동성, 자가 관리, 일상 활동, 통증/불편, 및 불안/우울을 포함하는 건강의 5가지 차원을 평가한다(**도 5** 참고). 각 차원은 3개 수준(문제 없음, 일부/중등도 문제, 매우 심한 문제)을 포함한다. 고유한 EQ-5D 건강 상태는 5가지 차원 각각으로부터 하나의 수준을 조합하여 정의된다. 이어서 5가지 항목에 대한 반응을 일반 집단 샘플로부터 유래된 값에 기반하여 가중치 부여 건강 상태 지수(효용 점수)로 전환한다(Herdman 2011). 건강 효용 점수는 0 내지 1이며, 0은 사망이고 1은 완벽한 건강이다. 효용 점수 외에도, 이 평가는 반응체가 스스로 평가한 건강 병태를 수직 단계(0 내지 100) 시각적 아날로그 척도 상에 기록한다(**도 5** 참고).

[1126] 6.1.7.8 *안전성 평가*

[1127] 이 연구 과정 동안의 안전성 평가는 SAE를 포함한 AE의 감시 및 기록, 병용 약물의 기록, 및 프로토콜-특이적 신체 검사 결과의 측정, 심장 모니터링 및 실험실 시험으로 구성되었다. 안전성은 섹션 6.1.3 및 6.1.8.3에 기재된 바와 같이 지속적으로 제한된 SMC에 의해 모니터링하였다.

[1128] 방광암 질환의 치료와 연구 중인 AE와 연관되는 모든 예정되지 않은 실험실 평가를 예정되지 않은 방문에서 포착해야 하고, 실험실 보고는 중앙 실험실 공급업체로 전송해야 한다.

[1129] (i) **유해 사례**

[1130] (a) 유해 사례에 대하여

[1131] **유해 사례**

[1132] 국제 조화 협의회(ICH) E2A 가이드라인 신속 보고에 대한 정의 및 표준 그리고 21 연방 규정집(CFR) 312.32, 시험 신약(IND) 안전성 보고에 따르면, AE는 의약품이 투여된 환자 또는 임상 시험 대상체에서의 임의의 원치 않는 의학적 발생이며 반드시 이 치료와 인과 관계가 있는 것은 아니다.

[1133] AE 및 기존 병태 CRF에 시험 결과, 의학적 병태 또는 다른 발생을 기록할지 여부를 결정할 때 하기 정보를 고려했어야 한다:

[1134] • 사전 동의 시부터 연구 제1일 전날까지는 연구 프로토콜 관련 AE만 기록해야 한다. 프로토콜 관련 AE는 프로토콜에서 의무화된 절차의 결과로 발생하는 뜻밖의 의학적 사례로 정의된다.

[1135] • 연구 제1일에 투약 전 존재하거나 진행 중인 모든 의학적 병태를 기록해야 한다.

[1136] • 연구 제1일(투약 전)부터 안전성 보고 기간의 종료까지 모든 AE(연구 약물과의 관계와 관계없이)를 기록해야 한다. 임의의 절차(예를 들어 생검)와 연관되어 발생하는 합병증은 해당 절차가 프로토콜에서 의무화되었는지 여부와 관계없이 AE로 기록해야 한다.

[1137] • 안전성 보고 기간 동안 중증도, 빈도 또는 특성의 변화를 포함하여 의학적 병태 및 AE의 변화를 기록해야 한다.

[1138] • 일반적으로 비정상 실험실 값은 임상 징후 또는 증상과 관련되거나 중재가 필요하거나 SAE를 초래하거나 연

구 종료 또는 연구 치료의 단속/중단을 초래하지 않는 한 AE로 기록하지 않아야 한다. 실험실 이상으로 인한 AE를 기록할 때, 이상 자체보다는 생성된 의학적 병태를 기록해야 한다(예를 들어 "저헤모글로빈" 대신 "빈혈"로 기록).

[1139] **심각한 유해 사례**

[1140] AE는 하기 기준 중 하나를 충족한 경우 SAE로 분류했어야 한다:

[1141] • 치명적: AE가 사망을 초래하였음

[1142] • 생명을 위협: AE가 환자를 즉각적인 사망 위험에 빠뜨렸다. 이 분류는 더 중증인 경우 가설적으로 사망을 유발할 수 있는 AE에는 적용되지 않는다.

[1143] • 입원: AE가 입원을 초래했거나 기존 원내 입원을 연장시켰다. 연구에서 사전 동의서에 서명하기 전에 계획된 선택적 의료 또는 수술 절차 또는 치료 또는 정기 검진을 위한 입원은 이 기준에 의하면 SAE가 아니다. 완화 병동이나 호스피스 케어 시설에 입원하는 것은 입원으로 고려되지 않는다. 임상 시험 동안 악화되지 않은 기저 암 또는 연구 표적 질환의 치료, 진단 또는 수술 절차를 위한 사전 계획된 입원은 SAE로 포착할 필요가 없다.

[1144] • 장애/무능: 정상적인 생활 기능을 수행하는 환자의 능력의 지속적이거나 상당한 무능화 또는 실질적 파괴를 초래하는 AE.

[1145] • 선천적 기형 또는 선천성 결함: 임신 전 또는 임신 동안 분자 또는 연구 치료 요법에 노출된 환자의 어린이 또는 태아에 대한 유해 결과.

[1146] • 의학적으로 유의함: AE가 상기 기준 중 어느 것도 충족하지 않았지만 환자를 위험에 빠뜨릴 수 있었고 상기 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의료 또는 외과적 중재가 필요했을 수 있거나 감염원의 의약품을 통한 의심되는 전파가 관여된다.

[1147] **유해 사례 중증도**

[1148] AE 중증도는 미국 국립 암 연구소 유해 사례에 대한 일반 용어 기준(NCI CTCAE) 버전 4.03을 사용하여 등급평가했어야 한다.

[1149] AE 중증도 및 심각성은 독립적으로 평가하였다. '중증도'는 AE의 강도를 특성규명한다. '심각한'은 규제적 정의이며 규제 보고 의무를 정의하기 위해 후원자에 대한 가이드로 역할한다(상기, SAE에 대한 정의 참고).

[1150] **연구 치료와 유해 사례의 관계**

[1151] 엔포르투맙 베도틴 및/또는 퀌브롤리주맙 및/또는 카보플라틴/시스플라틴/젬시타빈과 각 AE의 관계는 하기 기준을 사용하여 연구자가 평가했어야 한다:

[1152] • 관련됨: 다음과 같이 약물과 AE 간의 인과 관계를 제시하는 증거가 있다.

[1153] o 일반적이지 않고 약물 노출과 강하게 관련된 것으로 알려진 사례의 단회 발생(예를 들어 혈관부종, 간 손상, 스티븐스-존슨 증후군)

[1154] o 일반적으로 약물 노출과 관련되지 않지만 다르게는 약물에 노출된 집단에서는 일반적이지 않은 사례(예를 들어 힘줄 파열)의 1회 이상 발생

[1155] • 관련되지 않음: AE의 또 다른 원인이 더 타당하거나(예를 들어 기저 질환으로 인해 또는 연구 집단에서 일반적으로 발생함), AE의 발병 및 연구 치료의 투여와 시간적 순서를 확립할 수 없거나 인과 관계가 생물학적으로 타당하지 않은 것으로 고려됨.

[1156] (b) 유해 사례 유발 및 기록을 위한 절차

[1157] 연구자 및 연구 인력은 환자 질문 동안 유발되었거나, 신체 검사, 실험실 시험 및/또는 다른 조치 동안 발견되었는지 여부와 관계없이 모든 AE 및 SAE를 CRF 및/또는 SAE 양식에 적절하게 기록하여 보고하였다.

[1158] **유해 사례 유발**

[1159] AE 보고를 유발하기 위해 각 연구 방문 시 개방식 또는 비-유도 질문 방법을 사용했어야 한다.

[1160] **유해 사례 기록**

[1161] AE 및 기존 병태 CRF에 하기 정보를 기록했어야 한다:

[1162] • 발병일 및 해소일을 포함한 설명

[1163] • SAE 기준 충족 여부

[1164] • 중증도

[1165] • 연구 치료와의 관계 또는 다른 인과관계

[1166] • 결과

[1167] **진단 대 징후 또는 증상**

[1168] 일반적으로 개별 증상을 나열하는 것보다 통합 진단을 사용하는 것이 바람직하였다. 증상을 진단으로 그룹화하는 것은 각 구성요소 징후 및/또는 증상이 표준 의학 교과서에 의해 입증된 바와 같은 진단의 의학적으로 확인된 구성요소인 경우에만 수행했어야 한다. 징후 또는 증상의 임의의 측면이 전통적인 진단 패턴에 맞지 않은 경우, 개별 증상을 별도의 AE로 보고하였다.

[1169] 이 연구의 중요한 예외는 연구 약물의 주입과 관련된 유해 반응이다. IRR의 경우, 전체 중증도 수준(NCI CTCAE에 따름)과 함께 '주입 관련 반응'의 NCI CTCAE 용어를 기록한다. 또한, 반응의 각 징후 또는 증상을 개별 AE로 기록하였다. 주어진 주입 관련 사례와 함께 여러 징후 또는 증상이 발생한 경우, 각 징후 또는 증상은 그 중증도 수준과 함께 별도로 기록했어야 한다.

[1170] **심각한 유해 사례 기록**

[1171] SAE의 경우, CRF 및 SAE 양식 둘 모두에 사례(들)를 기록하였다.

[1172] SAE를 기록할 때 하기를 고려해야 한다:

[1173] • 사망은 사례의 한 결과이다. 사망을 초래한 사례는 SAE 양식 및 CRF 둘 모두에 기록 및 보고했어야 한다.

[1174] • 입원, 수술 또는 진단 절차의 경우 수술 또는 진단 절차를 초래하는 질병은 절차 자체가 아니라 SAE로 기록했어야 한다. 절차는 질환에 반응하여 취한 행동의 일환으로 서술에 포착했어야 한다.

[1175] **기저 암의 진행**

[1176] 기저 악성종양의 진행이 유효성 변수로 평가되고 있으므로, AE 또는 SAE로 보고했어서는 안 된다. 질환 진행의 방사선학적 징후(예를 들어, '종양 진행' 또는 '전이')는 AE 또는 SAE로 보고했어서는 안 된다(이러한 데이터는 유효성 평가에서 포착됨). 질환 진행의 임상적 증상 및 징후(예를 들어, '피로', '호흡곤란')는 증상이 기저 악성종양의 진행으로 인한 것으로만 결정할 수 없었거나 연구 중인 질환의 예상 진행 패턴에 맞지 않은 경우 AE 또는 SAE로 보고했을 수 있다; 질환 진행은 AE 용어로 보고하지 않았다. 또한 기저 악성종양의 진행으로부터의 합병증은 AE 또는 SAE로 보고했어야 한다.

[1177] 사망은 사례의 결과이다. 사망을 초래한 사례는 SAE 양식 및 CRF에 둘 모두 기록 및 보고했어야 한다.

[1178] **임신**

[1179] 약물 안전성에 대한 고지: 남성 연구 환자의 파트너에서 발생한 임의의 임신을 포함하여 첫 번째 연구 약물 투약 시부터 연구 약물(들)의 마지막 투약 후 6개월까지 발생한 모든 임신에 대해 임신 보고 양식을 완료하였다. 추정 임신일이 남성 환자의 첫 번째 연구 약물 투약 후인 경우 남성 환자의 파트너에서 발생한 임신을 보고하였다. 임신 사실을 알게 된 후 48시간 이내에 약물 안전성 부서로 이메일 또는 팩스를 송부하였다(SAE 보고 양식에 지정된 이메일 또는 팩스 번호 참고). 모든 임신을 전체 지속기간 동안 모니터링하였다; 모든 주산기 및 신생아 결과를 보고했어야 한다. 영아는 최소 8주 동안 추적했어야 한다.

[1180] CRF 상의 데이터 수집: 연구 약물(들)의 마지막 투약 후 30일 이내에 발생한 모든 임신(상기 기재된 바와 같

음)도 AE 및 기존 병태 CRF에 기록하였다.

[1181] 우발적이든 치료적이든 자연적이든, 유산은 SAE로 보고했어야 한다. 상기 '심각한' 기준에 의해 정의된, 선천적 기형 또는 선천성 결함은 SAE로 보고했어야 한다.

[1182] **각막 유해 사례**

[1183] AE 등급 2 이상의 각막 궤양 또는 각막염은 이의 각각의 NCI CTCAE 범주 내에서 등급평가했어야 한다. 등급 1 각막 궤양 또는 각막염 AE는 "눈 장애 - 기타, 특정" 기준에 따라 등급평가했어야 한다. 다른 각막 AE는 "눈 장애 - 기타, 특정" 기준에 따라 기록하고 등급평가했어야 한다.

[1184] **당뇨병 및 고혈당증**

[1185] 당뇨병에 대한 등급평가는 글루코스 불내증의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반했어야 한다. 고혈당증에 대한 등급평가는 고혈당증의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반했어야 한다.

[1186] **가능한 간 기원 유해 사례**

[1187] AE가 LFT 값(예를 들어 AST, ALT, 빌리루빈 등)의 증가를 동반했거나 간 기능장애로 인한 것으로 의심된 경우, 권장되는 간 이상 모니터링 및 평가에 대한 상세 정보에 대해서는 섹션 6.1.12를 참고한다. 간 안전성에 관련된 치료 중단 권장사항에 대해서는 6.1.6.2(iii)(a)를 참고한다.

[1188] LFT 이상이 동반된 간 기원 AE를 갖는 환자는 주의 깊게 모니터링했어야 한다.

[1189] (c) 유해 사례 및 심각한 유해 사례에 대한 보고 기간

[1190] SAE는 유의한 변화가 기준선으로 복귀하거나, 사례가 안정화(회복/해소)되거나, 연구자가 더 이상 임상적으로 유의하다고 간주하지 않거나, 환자가 사망하거나 동의를 철회할 때까지 추적하였다. 모든 비-SAE는 안전성 보고 기간 내내 추적하였다. 연구자는 심각하지 않은 AE를 갖는 모든 환자를 결과에 대해 추적하기 위해 모든 시도를 했다. 특정한 심각하지 않은 AESI는 해소, 기준선으로의 복귀 또는 연구 종결 중 제일 늦은 때까지 추적했을 수 있다. 임의의 심각한 기준을 충족하는 AE에 대한 보고 시기는 아래 섹션(d)에 기재된다("심각한 유해 사례는 즉각적 보고를 필요로 함").

[1191] 모든 AE 및 SAE(펨브롤리주맙과 관련된 SAE 제외)에 대한 안전성 보고 기간은 연구 제1일(투약 전)부터 EOT 방문 또는 마지막 연구 치료 30일 후 중 제일 늦은 때까지였다. 펨브롤리주맙과 관련된 SAE에 대한 보고 기간은 연구 제1일(투약 전)부터 EOT 방문 또는 마지막 연구 치료 후 90일 중 제일 늦은 때 또는 참가자가 새로운 항암 치료법을 개시한 경우 연구 치료의 종료 30일 후였다. 모든 연구 프로토콜 관련 AE는 사전 동의 시부터 기록하였다. 안전성 보고 기간 후에 발생하여 연구자의 의견에 따라 연구 치료와 관련된 것으로 간주된 모든 SAE도 후원자에게 보고했어야 한다. 연구자는 심각하지 않은 AE를 갖는 모든 환자를 결과에 대해 추적하기 위해 모든 시도를 했다.

[1192] (d) 심각한 유해 사례는 즉각적인 보고를 필요로 함

[1193] SAE를 관찰 또는 연구한 후 24시간 이내에, 연구자는 사례와 연구 치료 요법의 관계와 관계없이 후원자에게 사례를 보고했어야 한다.

[1194] 최초 SAE 보고의 경우, 이용 가능한 증례 상세사항을 SAE 양식에 기록하였다. 최소한, 하기를 포함했어야 한다:

[1195] • 환자 수

[1196] • 사례 발병일

[1197] • 사례 설명

[1198] • 연구자의 인과관계 평가

[1199] • 알려진 경우, 연구 치료

[1200] 완성된 SAE 양식 및 SAE 팩스 커버 시트는 24시간 이내에 후원자의 약물 안전성 부서에 이메일 또는 팩스로 송부하였다.

[1201] 관련 추적 정보는 이용 가능해지는 즉시 후원자에게 제출하였다.

[1202] (e) 특별 관심 유해 사례

[1203] 선택된 AE는 AESI로도 알려져 있으며 후원자에게 보고했어야 한다.

[1204] **엔포르투맙 베도틴**

[1205] 심각하지 않은 특정 AESI는 해소, 기준선으로의 복귀, 또는 환자의 연구 철회 중 제일 늦은 때까지 추적했을 수 있다(병용 약물의 수집 포함).

[1206] 이 목적을 위한 엔포르투맙 베도틴 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴과 관련된 AESI는 아래 나열된 사례를 포함하였다(*사례가 AESI로 간주되려면 등급 2 이상 또는 용량 변형을 초래하는 임의의 등급이어야 함을 표시함):

[1207] • 발진

[1208] • 말초 신경병증

[1209] • 각막 사례

[1210] • 고혈당증

[1211] • IRR

[1212] • imAE

[1213] o 신경염*

[1214] o 설사* 또는 결장염*

[1215] o 간염 또는 AST/ALT 또는 총 빌리루빈 증가*

[1216] o 내분비병증*(뇌하수체염, 부신 기능부전, 갑상샘기능저하증, 갑상샘기능항진증으로 정의됨)

[1217] o 신장염 또는 급성 신부전

[1218] o 심근염

[1219] o 췌장염

[1220] o 중증 근무력증 또는 증후군

[1221] o 혈관염

[1222] o 경화성 담관염

[1223] o 전신 코르티코스테로이드, 다른 면역억제제 또는 내분비 치료법으로의 치료를 필요로 하며, 명확한 대안적 병인을 갖지 않는 면역 매개 작용 메커니즘과 일관된 연구자-확인 imAE.

[1224] (f) 즉각적 보고를 필요로 하는 특별 관심 유해 사례

[1225] 동의서 양식에 서명한 때부터 치료 배정까지의 시기 동안, 임의의 환자에서 발생하는 아래에 나열된 임의의 AESI 또는 아래에 나열된 AESI에 대한 추적은 해당 환자가 시험으로부터 제외되도록 하거나, 일반 치료, 식이 또는 시술의 약효세척 또는 중단을 포함하지만 이에 제한되지 않는 프로토콜-지정 개입의 결과인 경우, 24시간 이내에 후원자에게 보고했어야 한다.

[1226] 주기 1, 제1일부터 마지막 연구 약물 투약 30일 후까지의 시기 동안, 아래에 나열된 AESI 또는 AESI에 대한 추적은 후원자의 제품과 관련되는지와 관계 없이, 전자 매체에 의해 또는 서류에 의해 24시간 이내에 후원자에게 보고했어야 한다. 전자 보고 절차는 EDC 데이터 입력 가이드라인에서 찾을 수 있다.

[1227] 이 목적을 위한 AESI는 다음을 포함한다:

[1228] • 임상적 증상 또는 비정상 실험실 결과와 연관되지 않는 후원자 제품의 과다복용(엔포르투맙 베도틴의 경우: 엔포르투맙 베도틴의 10% 초과 과다복용의 경우, 해당 현장은 이들이 과다복용을 알게 되자마자 후원자에게 고지했어야 하는 것으로 정의됨. 환자는 유해 사례에 대해 면밀히 모니터링했어야 함. 기관 표준에 따른 지지 케어를 투여했어야 하고(엔포르투맙 베도틴) 펨브롤리주맙의 경우: 펨브롤리주맙의 과다복용이 펨브롤리주맙 1000 mg(용량의 5배) 이상으로 정의됨. 펨브롤리주맙 과다복용 치료에 대해 이용 가능한 구체적 정보는 없음. 과다복용의 경우, 해당 현장은 이들이 과다복용을 알게 되자마자 후원자에게 고지했어야 함. 환자를 독성 징후에 대해 면밀히 관찰했어야 함. 임상적으로 시사되는 경우 적절한 지지 치료를 제공했어야 함(펨브롤리주맙)).

[1229] • 섹션 6.1.6.2(iii)(a)에 정의된 바와 같이 달리 기저 간 병태에 의해 설명되지 않는 증가된 LFT. 간 안전성 모니터링 및 평가에 대한 추가 권장사항은 섹션 6.1.12에서 찾을 수 있다.

[1230] (f) 활력 징후

[1231] 활력 징후 측정은 심박수(bpm), 이완기 및 수축기 혈압(mmHg), 그리고 체온을 포함하여 수행하였다. 활력 징후 값을 기록했으며, 임상적으로 유의한 비정상 활력 징후와 연관된 임의의 진단은 AE 또는 기존 병태로 기록하였다.

[1232] (ii) **임상 실험실 시험**

[1233] 샘플은 현지 실험실에서 추출하였다.

[1234] 현지 실험실 시험은 적격성 연구, 안전성 평가 및 임상 결정 수행을 위한 기관 표준 시험을 포함하였다. 투약을 진행할지 여부 또는 용량 변형이 요구되는지 여부를 결정하기 위해 연구 약물 투여 전에 모든 현지 실험실 결과를 검토했어야 한다.

[1235] 하기 실험실 평가를 연구 과정 동안 예정된 시점에(표 17 참고) 안전성을 평가하기 위해 현지 실험실에서 수행하였다:

[1236] • 혈청 화학 패널은 하기 시험을 포함해야 한다: 알부민, 알칼리성 포스파타제, ALT, AST, 중탄산염, 혈액 요소 질소, 칼슘, 크레아티닌, 클로라이드, 글루코스, 락테이트 탈수소효소, 인, 칼륨, 나트륨, 총 빌리루빈, 아밀라제, 리파제, 요산 및 GFR.

[1237] o 투약 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 확인한다(섹션 6.1.6.4(iv) 참고). 당뇨병 환자는 진료소에서 검사를 시험해야 하며 투약 전 혈당이 250 mg/dL 미만이어야 한다. 인슐린의 사용은 SOC의 일환으로 허용된다.

[1238] • 감별을 포함하는 CBC는 하기 시험을 포함해야 한다: 5개 부분 감별(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구 및 호염구)을 포함하는 백혈구 수, 혈소판 수, 헤모글로빈 및 적혈구용적율.

[1239] • 기관 표준에 따라 결정되는 기준선에서의 CrCl.

[1240] • 다음을 포함하는, 갑상샘 기능 시험:

[1241] o 트리요오도티로닌 또는 유리 트리요오도티로닌

[1242] o 유리 티록신

[1243] o 갑상샘 자극 호르몬

[1244] • 표준 소변분석(반사 현미경 사용)

[1245] • INR/PT/PTT

[1246] • B형 간염 표면 항원 및 항-B형 간염 코어 항체에 대한 혈청학.

[1247] • 항 C형 간염 항체에 대한 혈청학. 양성인 경우, 폴리머라제 연쇄 반응/바이러스 부하 시험으로 추적한다.

[1248] • 가임 여성에 대한 혈청 또는 소변 베타 인간 융모막 성선자극호르몬 임신 시험.

[1249] • HbA1c. HbA1c가 상승된 경우(≥6.5%), 글루코스 관리를 위해 주기 1 동안 환자를 적절한 제공자가

진찰한다.

[1250] (iii) **체중을 포함하는 신체 검사**

[1251] 신체 검사는 하기 신체 부분/체계: 피부, 복부, 사지, 머리, 심장, 폐, 목 및 신경학의 평가를 포함했어야 한다. 신장만 기준선 방문에서 수집하였다. 체중은 지정된 시점에(표 17 참고) 그리고 해당되는 경우, 추가로 기관 표준에 따라 수집하였지만, EOT 후 방문 시에는 수집할 필요가 없었다.

[1252] (iv) **ECOG 수행 상태**

[1253] ECOG 수행 상태(표 17 참고)를 프로토콜-지정 시점에 평가한다.

표 17

수행 상태 척도 전환

카르노프스키		랜스키		ECOG	
%	설명	%	설명	점수	설명
100 90	정상, 불편 없음, 질환의 증거 없음. 정상 활동을 수행할 수 있음; 사소한 질환 징후 또는 증상.	100 90	완전 활성, 정상. 신체적으로 격렬한 활동에서 사소한 제한.	0	정상 활동. 완전 활성, 제한 없이 모든 질환 전 수행을 실시할 수 있음.
80 70	노력을 필요로 하는 정상 활동; 일부 질환 징후 또는 증상. 자신을 돌봄, 정상 활동을 수행하거나 활동적인 업무를 할 수 없음.	80 70	활성, 그러나 더 빨리 지침. 놀이 활동에 대한 제한이 더 커지고, 소요 시간이 줄어듦.	1	유증상, 그러나 보행 가능. 육체적으로 격렬한 활동은 제한되지만, 보행 가능하고 가볍거나 앉아서 하는 업무(예를 들어, 가벼운 가사, 사무실 업무)를 수행할 수 있음.
60 50	가끔 도움을 필요로 하지만, 대부분의 필요 사항을 스스로 케어할 수 있음. 상당한 도움과 빈번한 의학적 케어를 필요로 함.	60 50	일어나 돌아다니지만 활동적인 놀이 최소; 더 조용한 활동으로 바쁘게 지냄. 옷은 입지만 하루의 상당분을 누워 있음; 활동적 놀이 없음; 모든 상당히 활동적인 놀이 및 활동에 참가할 수 있음.	2	침대에서 50% 미만의 시간을 보냄. 보행 가능하고 모든 자가 케어가 가능하지만, 어떠한 업무 활동도 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 약 50% 초과를 일어나 돌아다님.
40 30	장애가 있고, 전문 케어와 도움을 필요로 함. 중증 장애가 있고,	40 30	주로 침대에서 지내며, 조용한 활동에 참가함. 침대에서, 조용한	3	침대에서 50% 초과의 시간을 보냄. 제한된 자기 케어만 가능하고, 깨어 있는 시간의 50% 초과를 침대 또는

[1254]

카르노프스키		란스키		ECOG	
%	설명	%	설명	점수	설명
	입원이 시사됨. 죽음이 임박하지 않음.		놀이에 도움이 필요함.		의자에 구속됨.
20	매우 아프고, 입원이 시사됨. 죽음이 임박하지 않음.	20	종종 잠을 자고 있고, 놀이는 매우 수동적인 활동으로만 제한됨.	4	100% 침상에 누워 있음. 완전 장애가 있음. 임의의 자기 케어를 수행할 수 없음. 침대 또는 의자에 완전 구속됨.
10	죽어가는, 치명적인 과정이 신속하게 진행됨.	10	놀이 없음, 침대 밖으로 나오지 않음.		
0	사망.	0	사망.	5	사망.

[1255]

[1256] **심장 모니터링**

[1257] ECG는 기준선 및 EOT 방문 시 수행하였다. 임상적으로 시사된 경우 추가 ECG를 수행했어야 한다. 일상적인 12-극 ECG는 환자가 적어도 5분 동안 앙와위 자세를 취한 후에 수행하였다. 이 프로토콜의 개정 6 및 이전 개정 하에 수행된 모든 ECG는 중앙에서 수행했다. 이 프로토콜의 개정 7 하에 수행된 모든 ECG는 현지에서 수행했다. 가능한 경우, PK 및 바이오마커 샘플을 얻기 전에 ECG 평가를 수행했어야 한다. NYHA 클래스 III 심부전(섹션 6.1.11 참고) 또는 관상동맥 심장병, 부정맥 또는 다른 유의한 심장병 병력을 갖는 대상체의 경우, 기준선에서 경흉부 ECHO가 요구되었다. 임상적으로 시사된 경우, 향후 시험은 동일한 방식을 사용했어야 한다.

[1258] (v) **전체 눈 검사**

[1259] 환자는 스크리닝 시 자격을 갖춘 검안사 또는 안과의가 수행하는, 시력, 슬릿 램프, 안압측정 검사 및 확장 안저 검사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 전체 눈 검사를 받았다. 후속 눈 검사는 임상적으로 시사된 바와 같이 수행하였다. EOT 슬릿 램프 검사는 연구 동안 각막 AE를 경험한 환자는 환자에 대해 요구되었다. EOT 슬릿 램프 검사(연구 동안 각막 AE를 경험한 환자에 대해서만 요구됨)는 마지막 투약으로부터 적어도 4주차에 수행했어야 한다.

[1260] 6.1.7.9 *치료 후 평가*

[1261] (i) **추적 평가**

[1262] 연구 치료를 중단한 환자는 EOT 후 첫 번째 투약 후 1년까지 9주(±1주)마다, 그 후 12주(±1주)마다 신체 검사, ECOG 평가, 반응 평가를 받았다. PRO 평가(QLQ-C-30, EQ-5D-5L, BPI-SF, HRU)는 주기마다 1회 완료하였다. 스캔은 연구 치료 중에 또는 후에 방사선학적으로 확인된 질환 진행(EV+Pembro 아암의 경우 연구자에 의해 결정되는 iRECIST 가이드라인에 따라; EV 단일 아암의 경우 RECIST 버전 1.1에 따라), 후속 항암 치료법의 개시, 환자 사망, 연구 종결 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 수행하였다. 연구 치료 동안, 진행되지 않는 비표적 뼈 병변에 대한 완화 방사선치료법(표적 병변이 방사선 영역 내에 있지 않는 한)은 후속 항암 치료법으로 간주되지 않았다; 그러나, 임의의 표적 병변에 대한 방사선치료법은 후속 항암 치료법이었다.

[1263] (ii) **장기 추적 평가**

[1264] 연구 치료 및 연구 치료의 중단 중에 또는 후에 방사선학적으로 확인된 PD 후, 환자에게 12주(±1주)마다 연락하여 후속 항암 치료법 및 생존 상태에 대한 정보를 얻었다. 장기 추적 조사는 환자 사망, 연구 종결 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 계속하였다.

[1265] 연구 치료 중에 또는 후에 후속 항암 치료법의 개시 또는 RECIST 버전 1.1(EV 단일 아암) 또는 iRECIST(EV+Pembro 아암)에 따른 방사선학적으로 확인된 질환 진행 후, 환자는 기관 가이드라인에 따라 영상화를 통해, 그러나 PFS2가 문서화되거나 환자가 또 다른 항암 치료를 시작하는 것 중 제일 빠른 때까지 12주보다

더 자주 추적하였다. PFS2의 진행일을 포함하는 모든 후속 항암 치료법은 CRF에 기록하였다. 또한, 후속 치료법 중에 또는 후에 생존 상태 및 임상적 진행 상태를 알아보기 위해 EOT 후 12주마다 환자에게 연락했다.

[1266] PFS2 이후, 환자는 생존 추적 기간에 들어갔으며 사망, 연구 종결 또는 동의 철회 중 제일 빠른 때까지 생존 상태에 대해 12주(±1주)마다 추적하였다.

[1267] PRO 평가(QLQ-C-30, EQ-5D-5L, BPI-SF, HRU)는 주기마다 1회 완료하였다.

[1268] 6.1.7.10 *측정의 적절성*

[1269] 이 시험에서 사용된 안전성 조치는 연구 약물의 잠재적 유해 효과를 평가하기 위한 표준 절차로 고려되었다.

[1270] 항종양 활성의 결정은 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)(표 40)에 의해 정의된 바와 같은 확인된 객관적 반응 평가에 기반하며 연구자에 의한 치료 결정은 EV+Pembro 아암의 경우 iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(Section 6.1.15); 또는 EV 단일 아암의 경우 RECIST 버전 1.1에 기반하였다. RECIST 기준은 이러한 유형의 신생물에 대한 종양학적 진료에서 표준으로 고려되며, 이 프로토콜의 평가 간격은 질환 관리에 적절하다. iRECIST 가이드라인은 이 연구에 대한 탐색적 기준으로 적용된 새로 공개된 기준이다. 이들 가이드라인은 펨브롤리주맙과 같은 면역치료제가 면역 세포 침윤을 초래하여 악성 병변 크기의 일시적 증가 또는 검출할 수 없는 병변의 검출 가능해짐을 야기할 수 있다는 고려를 허용하였다. 이 가이드라인은 여러 측면에서 RECIST 버전 1.1에서와 동일하지만, 종양 부담의 증가 또는 새로운 병변의 출현이 실제 종양 진행을 반영하지 않는 경우를 설명하기 위해 조정되었다.

[1271] 면역원성은 일반적으로 생물학적 제제에 대해 평가한다; 따라서 엔포르투맙 베도틴에 대한 특이적 항체의 가능한 존재를 검출하기 위해 표준 시험을 수행하였다.

[1272] PK 평가가 또한 용량 노출 반응 관계를 특성규명하는 것을 돕는 임상 연구에서 일반적이다.

[1273] 말초혈 샘플 중 탐색적 바이오마커 측정은 PK 평가와의 상관화를 가능하게 하며 임상 연구에서 일반적이다. 치료 전 종양 조직에 대해 수행된 평가도 유사하게 일반적이다. 말초혈 및 종양 바이오마커 샘플 둘 모두 일반적으로 사용되는 표준 시험을 사용하여 평가하였다.

[1274] 6.1.8 **데이터 분석 방법**

[1275] 6.1.8.1 *샘플 크기 결정*

[1276] 대략 150명의 환자를 1:1 비로 무작위화하여 엔포르투맙 베도틴 단일치료법(EV 단일 아암) 또는 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴(EV+Pembro 아암)을 수여받았다.

[1277] 샘플 크기는 공식적인 가설 시험을 위한 검정력 계산에 기반하지 않았지만 95% CI를 특징으로 하는 ORR에 대한 추정치의 정밀도에 기반하여 선택하였다. 두 아암 간 공식적인 통계적 비교는 수행하지 않았다.

[1278] 아암당 75명 환자의 샘플 크기에 대해, ORR은 50% 내지 70%라고 가정하여, 양측 95% CI를 아래 표 18에 요약한다.

표 18

양측 95% CI의 요약

[1279]

ORR	95% 정확 CI(n=75)
50%	(39%, 62%)
60%	(48%, 71%)
70%	(59%, 81%)

[1280] 전체적으로 대략 150명의 환자가 연구에 등록하였다.

[1281] 6.1.8.2 *연구 종점 정의*

[1282] (i) **객관적 반응율(ORR)**

[1283] 1차 종점은 BICR에 의한 ORR이었다. 연구자 평가에 의한 ORR은 2차 종점이었다.

[1284] ORR은 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)(표 40)에 따라 확인된 CR 또는 PR을 갖는 환자의 비율로 정의되었다. 적어도 2회(최초 반응 및 확인 스캔) 기준선 후 반응 평가를 갖지 않은 환자는 비반응체로 계수하였다.

[1285] iRECIST 가이드라인에 기반하여 확인된 CR 또는 PR을 갖는 환자의 비율을 요약한 ORR의 별도 종점을 펨브롤리주맙을 활용한 군에 대해 분석하였다.

[1286] (ii) **반응 지속기간(DOR)**

[1287] RECIST 버전 1.1에 따른 DOR은 객관적 반응(이후 확인됨)의 첫 번째 문서화 시점부터 객관적 종양 진행의 첫 번째 문서화 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 제일 빠른 때까지의 시간으로 정의되었다.

[1288] BICR에 의한 및 연구자 평가에 의한 DOR은 2차 종점이다.

[1289] DOR은 확인된 CR 또는 PR을 달성한 환자에 대해서만 계산한다.

[1290] DOR 데이터는 아래 기재된 바와 같이 검열한다:

[1291] • PD를 갖지 않고 분석 시 여전히 연구 중인 환자는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가일에 검열한다;

[1292] • PD의 문서화 전에 연구 치료 이외의 항암 치료법을 시작한 환자는 새로운 치료법의 시작 전 마지막 질환 평가일에 검열한다;

[1293] • PD의 문서화 전에 연구로부터 제외된 환자는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가일에 검열한다.

[1294] 펨브롤리주맙을 활용하는 아암의 경우, iRECIST 가이드라인에 기반하여 DOR의 별도 종점을 분석했으며, iRECIST 가이드라인에 기반한 DOR(iDOR)은 연구자의 평가에 의한 객관적 반응의 첫 번째 문서화(이후 확인됨)부터 객관적 종양 진행의 첫 번째 문서화(이후 확인됨) 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 제일 빠른 때까지의 시간으로 정의된다.

[1295] (iii) **질환 제어율(DCR)**

[1296] DCR은 RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)(표 40 참고)에 따른 CR, PR 또는 SD를 갖는 환자의 비율로 정의된다.

[1297] BICR에 의한 및 연구자 평가에 의한 DCR은 2차 종점이었다.

[1298] 펨브롤리주맙을 활용하는 아암의 경우, iRECIST 가이드라인에 기반하여 DCR의 별도 종점을 분석하였으며, iDCR은 iRECIST 가이드라인에 기반한 CR(iCR) + iRECIST 가이드라인에 기반한 부분 반응(iPR) + iRECIST 가이드라인에 기반한 안정한 질환(iSD)으로 정의된다.

[1299] (iv) **연구 치료법 중의 무진행 생존 기간(PFS)**

[1300] PFS는 연구 치료의 시작부터 RECIST 버전 1.1에 따른 연구 치료법 중의 또는 후의 객관적 종양 진행의 첫 번째 문서화 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 제일 빠른 때까지의 시간으로 정의된다.

[1301] BICR에 의한 및 연구자 평가에 의한 PFS는 2차 종점이었다.

[1302] DOR에 대해 섹션 9.2.2에 개략된 것과 동일한 검열 규칙을 PFS에 적용하였다. 이의 첫 번째 투약 후 종양 반응에 대한 평가가 없는 환자는 제1일에 이의 사례 시간을 검열하였다.

[1303] 펨브롤리주맙을 활용하는 아암의 경우, iRECIST 가이드라인에 기반하여 PFS의 별도 종점을 분석하였으며, iPFS는 연구 치료의 시작부터 다음 평가에서 iCPD가 확인된 경우 진행 기준을 충족한 첫 번째 날짜(즉, iUPD일), 또는 임의의 원인으로 인한 사망 중 제일 빠른 때까지의 시간으로 정의된다.

[1304] (v) **전체 생존 기간**

[1305] OS는 연구 치료의 시작부터 임의의 원인으로 인한 사망일까지의 시간으로 정의된다. OS는 2차 종점이었다.

[1306] 6.1.8.3 *통계 및 분석 계획*

[1307] 아래에 제시된 통계 및 분석 계획은 통계 분석 계획(SAP)에 상세히 기재된 보다 완전한 계획을 요약한다. 프로토콜에 기재된 데이터 분석 방법에 대한 변화는 프로토콜의 주요 특징을 변경한 경우에만 프로토콜 개정을 필요로 하였다. SAP는 데이터베이스 잠금 전에 최종화하였다. 최종 SAP에 기재된 방법에 대한 임의의 변화는 임상

연구 보고에 기재하고 정당화하였다.

[1308] (i) **일반 고려사항**

[1309] 질환 반응은 BICR에 의해 뿐만 아니라 연구자 평가에 의해 RECIST 버전 1.1에 따라 요약하였다. 또한, 질환 반응은 연구자 평가에 의해 EV+Pembro 아암에 대해 iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 따라 요약하였다.

[1310] 일반적으로 관찰 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 연속 변수의 최소값 및 최대값, 그리고 범주형 변수의 경우 범주당 (비누락) 수 및 백분율을 포함하는 서술 통계를 제시하였다.

[1311] 달리 지정되지 않는 한, CI는 양측 95% 수준에서 계산하였다.

[1312] 달리 지정되지 않는 한, CI는 양측 95% 수준에서 계산하였다.

[1313] 해당하는 경우(예를 들어, ORR, DCR, pCRR 및 pDSR) 클로퍼-피어슨 방법론(Clopper 1934)을 사용하는 양측 95% 정확 CI를 반응율에 대해 계산하였다.

[1314] 사례까지의 시간 종점의 경우, 중앙값 생존 시간은 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하였다; 연관된 95% CI는 상보적 로그-로그 변환에 기반하여 계산하였다(Collett 1994).

[1315] **무작위화 및 맹검처리**

[1316] 이는 공개-표지 연구였다.

[1317] 대략 150명의 환자를 하기 계층화 요인: 간 전이의 유무 및 ECOG 수행 상태(0 대 1/2)에 기반하여 1:1 비로 EV 단일 아암 또는 EV+Pembro 아암에 무작위화하였다.

[1318] EV 단일 아암은 대략 75명의 환자를 포함하였다.

[1319] EV+Pembro 아암은 대략 75명의 환자를 포함하였다.

[1320] **데이터 변환 및 유도**

[1321] 두 날짜, 예를 들어 시작일 및 종료일에 기반하는 시간 변수는 계획된 분석 섹션에서 달리 지정되지 않는 한(종료일 - 시작일 + 1)(일)로 계산하였다.

[1322] 분석 계획에서 달리 지정되지 않는 한, 모든 분석에서 사용된 기준선 값은 연구 약물의 첫 번째 투약 전 가장 최근의 비누락 측정이었다.

[1323] **분석 세트**

[1324] 안전성 분석 세트는 임의의 양의 연구 약물(엔포르투맙 베도틴 또는 조합 제제)을 투여받은 모든 환자를 포함하였다. 안전성 분석 세트를 모든 안전성 분석을 위해 사용하였다.

[1325] 전체 분석 세트(FAS)는 연구에 등록하고 임의의 양의 연구 약물(엔포르투맙 베도틴 또는 조합 제제)을 수여받은 모든 환자를 포함하였다. FAS를 유효성 종점의 분석을 위해 사용하였다.

[1326] 유효성 평가 가능 분석 세트는 적어도 2개의 기준선 후 반응 평가를 가졌거나 임의의 이유로 치료를 중단한 FAS의 모든 환자를 포함하였다. 유효성 평가 가능 분석 세트를 유효성 종점의 추가 분석을 위해 사용하였다.

[1327] PK 분석 세트는 엔포르투맙 베도틴을 수여받았고 적어도 하나의 혈액 샘플을 수집하고 엔포르투맙 베도틴, MMAE 또는 TAb 농도에 대해 검정한 모든 환자를 포함하였다. 투약 및 샘플 수집 시간에 대해 상응하는 기록이 또한 모든 엔포르투맙 베도틴, MMAE 및 TAb 농도에 대해 이용 가능해야 한다. PK 분석 세트를 PK 매개변수의 분석을 위해 사용하였다.

[1328] 환자의 추가 분석 세트가 SAP에서 정의되었을 수 있다.

[1329] **하위군 검사**

[1330] 탐색적 분석으로서, 선택된 종점에 대해 하위군 분석을 수행했을 수 있다.

[1331] 하위군은 하기를 포함했을 수 있다:

[1332] • 연령(<65세, ≥65세)

[1333] • 성별(여자, 남자)

[1334] • ECOG 수행 상태(0, 1~2)

[1335] • 벨문트(Bellmunt) 위험 점수(0~1, ≥2)

[1336] • 내장 전이 대 림프절 단독 질환

[1337] • 기준선에서의 간 전이(있음, 없음)

[1338] • PD-L1 발현(CPS <10, ≥10)

[1339] **분석 시점**

[1340] 1차 분석을 확인된 ORR에 기반하여 수행하였다.

[1341] 추가 컷오프일이 정의되었을 수 있으며 상응하는 데이터베이스 잠금이 발생하여 사례까지 시간 종점의 보다 정밀한 추적을 허용했을 수 있다.

[1342] (ii) **환자 처분**

[1343] 처분별 연구 환자의 설명을 표로 작성하였고 각 분석 세트의 환자 수를 요약하였다. 연구 치료를 중단한 환자 및 연구를 철회한 환자를 모든 등록된 환자에 대한 중단 또는 철회 이유와 함께 요약하였다.

[1344] (iii) **환자 특성**

[1345] 처분별 연구 환자를 설명하는 인구 통계를 표로 작성하였고 각 분석 세트의 환자 수를 요약하였다. 연구 치료를 중단한 환자 및 연구를 철회한 환자를 모든 등록된 환자에 대한 중단 또는 철회 이유와 함께 요약하였다.

[1346] (iv) **유효성 분석**

[1347] 유효성 종점의 1차 분석을 섹션 9.4.1.7에 정의된 FAS를 사용하여 분석하였다. 유효성 종점의 보충 분석은 유효성 평가 가능 분석 세트를 사용하여 제시했을 수 있다.

[1348] 유효성 종점의 1차 분석은 섹션 6.1.7.11에 정의된 FAS를 사용하여 분석하였다. 유효성 종점의 보충 분석은 유효성 평가 가능 분석 세트를 사용하여 제시했을 수 있다.

[1349] 1차 종점은 BICR에 의한 ORR이었다. BICR에 의해 관찰된 ORR 및 95% CI를 아암별로 클로퍼-피어슨 방법을 사용하여 FAS 집단에 대해 제공하였다.

[1350] 2차 종점, 연구자 평가에 의한 ORR, BICR에 의한 DCR, 및 연구자 평가에 의한 DCR에 대한 분석을 요약하였고, 클로퍼-피어슨 방법(Clopper 1934)을 사용하여 이의 정확 양측 95% CI를 계산하였다.

[1351] BICR에 의한 DOR, 연구자 평가에 의한 DOR, BICR에 의한 PFS, 연구자 평가에 의한 PFS, OS와 같은 다른 2차 종점은 사례까지의 시간 종점이며 카플란-마이어 방법론을 사용하여 분석하였고 카플란-마이어 그래프를 제공하였다. 검열 알고리즘에 대한 상세사항을 SAP에 제공하였다.

[1352] 연구자 평가에 의해 EV+Pembro 아암에 대한 iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)(섹션 6.1.15)에 따른 ORR, DCR, DOR 및 PFS를 상기 기재된 것과 유사하게 수행하였다.

[1353] 두 아암 간 공식적 통계 비교는 수행하지 않았다.

[1354] (v) **약동학 및 ATA 분석**

[1355] 엔포르투맙 베도틴 ADC, MMAE 및 TAb 농도를 각 PK 샘플링 시점에 서술 통계로 요약하였다. AUC, Cmax 및 Tmax를 포함하지만 이에 제한되지 않는 PK 매개변수를 비구획 분석에 의해 추정하고 서술 통계에 의해 요약했다. PK와 약력학 종점, 안전성 또는 유효성 간 관계를 탐색했을 수 있다.

[1356] ATA 발생률은 안전성 분석 세트를 사용하여 방문별로 요약하였다.

[1357] (vi) **환자 보고 결과 분석**

[1358] 각 평가에 대한 완료율 및 준수율을 요약하였다. FAS 집단에 대해 PRO 분석을 수행하였다. 추가 분석이 계획된

경우, 보충 SAP에 상세히 기재되었다.

[1359] (vii) **바이오마커 분석**

[1360] 바이오마커 매개변수(예를 들어 치료 전 값, 치료 전으로부터의 절대 및 상대 변화)와 유효성, 안전성 및 PK 매개변수의 관계를 탐색하였다. 관심 대상으로 결정된 관계 및 연관된 데이터를 요약하였다. 이러한 분석에 대한 상세사항은 별도로 기재하였다.

[1361] (viii) **안전성 분석**

[1362] 안전성 분석 세트를 사용하여 모든 안전성 종점을 요약하였다.

[1363] (a) 노출 정도

[1364] 치료 지속기간, 주기 수, 총 용량 및 용량 강도를 요약하였다. 용량 변형도 유사한 방식으로 요약하였다. 상세사항을 SAP에 제공하였다.

[1365] (b) 유해 사례

[1366] AE의 개요는 모든 AE, TEAE, 치료 관련 AE, 등급 3 이상의 AE, SAE, 치료 관련 SAE, 사망 및 연구 치료 중단을 야기하는 AE의 발생률에 대한 표를 제공하였다. AE는 연구 치료 후 새로 발생하거나 악화되는 경우 치료로 인한 것으로 정의된다.

[1367] AE는 규제 활동에 대한 의학 사전(MedDRA), 선호되는 용어, 중증도, 및 연구 약물과의 관계에 의해 나열하고 요약한다. 한 환자에서 동일한 선호되는 용어를 갖는 동일한 AE가 다회 발생하는 경우, 이 AE는 1회 발생으로 계수하였다. AE의 발생률을 선호되는 용어별로 표로 작성하였다. 연구 약물의 조기 중단을 야기하는 AE를 동일한 방식으로 요약하고 나열하였다.

[1368] (c) 사망 및 심각한 유해 사례

[1369] SAE를 모든 AE와 동일한 방식으로 나열하고 요약하였다. 치명적인 결과를 갖는 사례를 나열하였다.

[1370] (d) 임상 실험실 결과

[1371] 실험실 값(예를 들어, 화학, 혈액학, 및 반사 현미경 분석을 사용하는 소변분석)는 방문별로 도식적으로 제시했을 수 있다. 요약 통계를 예정된 방문별로 적절한 바에 따라 표로 작성했을 수 있다. 실험실 값은 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 등급과 함께 나열하고 값이 정상 참조 범위를 벗어났을 때 플래그 표시하였다.

[1372] (e) **다른 안전성 분석**

[1373] **활력 징후**

[1374] 적절한 경우 요약 통계 그리고 기준선 및/또는 투약 전에서 투약 후로의 변화를 표로 작성했을 수 있다.

[1375] **ECOG 상태**

[1376] ECOG 상태를 각 방문에 대해 요약하였다. 기준선부터 최고 및 최악의 기준선 후 점수로의 변화를 표로 작성했을 수 있다.

[1377] **ECG**

[1378] ECG 상태(정상, 임상적으로 유의한 비정상 또는 임상적으로 유의하지 않은 비정상)를 각각의 예정된 및 예정되지 않은 ECG에 대해 요약했을 수 있으며, 기준선으로부터의 변화를 표로 작성했을 수 있다.

[1379] **6.1.9 연구 결과**

[1380] 이 실시예에 기재된 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(la/mUC) 환자의 1선 치료로 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 1b/2상 연구는 2021년 10월 11일에 151명의 대상체가 등록을 완료했다. 연구의 EV+Pembro 아암에서 임의의 양의 연구 약물을 수여받은 대상체 수는 76명이었다. 연구의 EV 단일 아암에서 임의의 양의 연구 약물을 수여받은 대상체 수는 73명이었다. EV+pembro로 치료받은 용량 증량/코호트 A로부터의 결과(2019년 1월 28일에 등록을 완료했으며 대상체 45명이 등록하고 45명이 임의의 양의 연구 약물을 수여받음)를 표시된 바와 같이 다양한 분석을 위한 비교로 포함시켰다.

[1381] 처분과 관련하여, 표 19에 나타낸 바와 같이, 진행성 질환이 치료 중단의 가장 일반적인 이유였으며 25명의 대상체가 연구의 EV+Pembro 아암에서 치료 중에 남아있었고 8명의 대상체가 연구의 EV 단일 아암에서 치료 중에 남아있었다.

표 19

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=77)[a]	코호트 K EV 단일 (N=74)[a]
임의의 양의 연구 약물을 수여받은 대상체	45(100.0)	76(98.7)	73(98.6)
치료 중인 대상체	0	25(32.5)	8(10.8)
치료를 벗어난 대상체	45(100.0)	51(66.2)	65(87.8)
치료 중단의 1차 이유			
진행성 질환	19(42.2)	33(42.9)	40(54.1)
유해 사례	15(33.3)	12(15.6)	18(24.3)
의사 결정	1(2.2)	1(1.3)	3(4.1)
대상체 결정	9(20.0)	4(5.2)	3(4.1)
기타	1(2.2)	1(1.3)	1(1.4)
연구 중인 대상체	18(40.0)	54(70.1)	46(62.2)
연구를 벗어난 대상체	27(60.0)	23(29.9)	28(37.8)

[a] 각 아암은 등록했지만 연구 치료를 수여받은 적이 없는 대상체 1명을 포함함

[1382]

[1383] 인구 통계와 관련하여, 표 20에 나타낸 바와 같이, 인구 통계 및 기준선 질환 특성은 충족되지 않은 의학적 요구가 높은 1L 시스플라틴 부적격 LA 또는 mUC 집단을 대표한다.

표 20

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
연령(세)			
중앙값	69.0	71.0	74.0
최소값, 최대값	51, 90	51, 91	56, 89
연령대			
≥75세	16(35.6)	24(31.6)	34(46.6)
성별, n(%)			
남성	36(80.0)	54(71.1)	56(76.7)
여성	9(20.0)	22(28.9)	17(23.3)
인종, n(%)			
아시아인	0	5(6.6)	6(8.2)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1(2.2)	5(6.6)	5(6.8)
백인	42(93.3)	61(80.3)	55(75.3)
기타	1(2.2)	1(1.3)	0
알 수 없음 또는 보고 불가	1(2.2)	4(5.3)	7(9.6)
지리적 지역, n(%)			
북아메리카	45(100.0)	73(96.1)	66(90.4)
유럽	0	3(3.9)	7(9.6)

[1384]

[1385] 기준선 특성과 관련하여, 표 21에 나타낸 바와 같이, 연구 집단은 남성이 우세하고, 여러 동반이환을 가지며, 잘 알려진 불량한 예후 요인을 갖고, 사전 연구에서 시스플라틴 부적격 집단을 대표하는 노령 집단이다.

표 21

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
ECOG 수행 상태, n(%)			
0	15(33.3)	33(43.4)	28(38.4)
1	22(48.9)	33(43.4)	35(47.9)
2	8(17.8)	10(13.2)	10(13.7)
체질량 지수(kg/m^2)			
중앙값	27.9	25.8	26.4
최소값, 최대값	20, 55	14, 43	16, 42
>=30 kg/m^2	11(24.4)	20(26.3)	16(21.9)
CrCL에 기반한 신장 기능, n(%)			
정상: >=90 mL/분	9(20.0)	9(11.8)	4(5.5)
경도 감소: >=60 및 <90 mL/분	12(26.7)	14(18.4)	13(17.8)
중등도 감소: >=30 및 <60 mL/분	23(51.1)	50(65.8)	53(72.6)
중증 감소 : >=15 및 <30 mL/분[a]	1(2.2)	3(3.9)	3(4.1)
바조린 위험인자, n(%)[b]			
0	16(35.6)	25(32.9)	26(35.6)
1	29(64.4)	51(67.1)	47(64.4)

[a]연구 약물의 첫 번째 투약 전 마지막 측정으로부터 계산된 기준 CrCL이 30 mL/분 미만이었지만, 환자는 스크리닝 방문 시 GFR에 기반하여 포함 기준을 충족했다.

[b]바조린 위험 요인은 내장 전이(뼈, 폐, 간) 및 ECOG PS >2를 포함한다. ECOG PS >2인 대상체는 연구에 적격이 아니다.

[1386]

[1387] 기준선 질환 특성과 관련하여, 표 22에 나타낸 바와 같이, 연구 집단은 다른 임상 시험에서 시스플라틴 부적격 집단을 대표하며, 알려진 불량한 예후 요인(예를 들어, 신장 기능장애, 상부관 질환, 간 전이를 포함하는 내장 질환)을 갖는다.

표 22

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
PD-L1 발현, n(%)			
n	33	75	66
CPS ≥10	15/33(45.5)	31/75(41.3)	28/66(42.4)
CP <10	18/33(54.5)	44/75(58.7)	38/66(57.6)
1a/mUC 진단부터 등록까지의 시간(개월)			
중앙값	1.84	1.38	1.58
최소값, 최대값	0.3, 15.2	0.4, 34.8	0.5, 86.3
현재 질환의 정도, n(%)			
국소 진행성	0	3(3.9)	1(1.4)
전이성	45(100.0)	73(96.1)	72(98.6)
원발성 종양 위치, n(%)			
상부관	15(33.3)	30(39.5)	21(28.8)
하부관	30(66.7)	46(60.5)	51(69.9)
둘 모두	0	0	1(1.4)
기준선에서의 전이성 질환 부위, n(%)			
뼈	8(17.8)	19(25.0)	21(28.8)
간	14(31.1)	13(17.1)	13(17.8)
폐	19(42.2)	37(48.7)	30(41.1)

[1388]

전이 범주, n(%)				
내장 전이	38(84.4)	64(84.2)	60(82.2)	
림프절 단독	7(15.6)	10(13.2)	12(16.4)	

"한 대상체가 하나 초과의 위치에서 전이성 질환을 가질 수 있음

[1389]

[1390] 시스플라틴 부적격성에 대한 이유와 관련하여, 표 23에 나타낸 바와 같이, 시스플라틴 부적격 집단이 명확하게 정의된다. 신부전이 시스플라틴 부적격성의 가장 공통적인 이유였고, 그 다음이 청력 손실이었다.

표 23

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
갈스키(Galsky) 기준 중 적어도 하나를 충족하는 대상체[a]	44(97.8)	76(100.0)	72(98.6)
CrCL <60 및 ≥30 mL/분	25(55.6)	48(63.2)	44(60.3)
ECOG PS 2	6(13.3)	6(7.9)	9(12.3)
≥등급 2 청력 손실	5(11.1)	11(14.5)	11(15.1)
CrCL <60 및 ≥30 mL/분 및 ECOG PS 2	2(4.4)	4(5.3)	1(1.4)
CrCL <60 및 ≥30 mL/분 및 ≥등급 2 청력 손실	5(11.1)	7(9.2)	7(9.6)
ECOG PS 2 및 ≥등급 2 청력 손실	1(2.2)	0	0
갈스키 기준을 충족하지 않지만 연구자에 의해 시스플라틴 부적격으로 간주된 대상체[b]	1(2.2)	0	1(1.4)

a. 시스플라틴 부적격성 범주는 상호 배타적이다. 각 대상체는 한 번만 계수한다. 스크리닝/기준선 방문 시 수행된 평가를 범주화를 위해 사용한다.

b. 코호트 A의 한 대상체는 단독 신장으로 인해 연구자에 의해 시스플라틴 부적격으로 간주되었고, 코호트 K(EV 단일)의 한 대상체는 연령 및 등급 1 청력 손실로 인해 연구자에 의해 시스플라틴 부적격으로 간주되었다.

[1391]

[1392] 맹검처리된 독립 중앙 검토(BICR)에 따라(RECIST 1.1에 따름), 표 24에 나타낸 바와 같이, 코호트 K EV+pembro 아암의 전체 반응율(ORR)은 64.5%(95% CI: 52.7%, 75.1%)이었고 완전 반응(CR)은 10.5%였다. 연구자 평가에 따른 ORR은 BICR 평가와 일관되었다. 코호트 K EV+pembro 아암에서 연구자와 BICR 간 일치도는 86.7%였다.

표 24

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	용량 증량/A/K EV+pembro (N=121)	코호트 K EV 단일 (N=73)
최고 전체 반응[a], n(%)				
완전 반응(CR)	7(15.6)	8(10.5)	15(12.4)	3(4.1)
부분 반응(PR)	26(57.8)	41(53.9)	67(55.4)	30(41.1)
안정한 질환(SD)	5(11.1)	17(22.4)	22(18.2)	25(34.2)
진행성 질환(PD)	5(11.1)	6(7.9)	11(9.1)	7(9.6)
평가 불가(NE)	0	3(3.9)	3(2.5)	5(6.8)
평가 없음	2(4.4)	1(1.3)	3(2.5)	3(4.1)
ORR(CR 또는 PR), n(%)[b]	33(73.3)	49(64.5)	82(67.8)	33(45.2)
95% CI	(58.1, 85.4)	(52.7, 75.1)	(58.7, 76.0)	(33.5, 57.3)
중앙값 반응까지의 시간(범위)	1.94 (1.1, 13.2)	2.07 (1.1, 6.6)	2.07 (1.1, 13.2)	2.07 (1.9, 15.4)

a. 초기 반응 4주 이상 후 반복 스캔으로 CR 또는 PR을 확인하였다.

b. 확인된 ORR.

[1393]

[1394] 표 25는 두 아암 간 차이를 예시하기 위해, 상기 표 24에 제시된 데이터를 포함하는 코호트 K EV+pembro 아암과 코호트 K EV 단일치료법 아암의 병렬 비교를 나타낸다. 상기 표시된 바와 같이, 코호트 K EV+pembro 아암에 대한 ORR은 64.5%(95% CI: 52.7%, 75.1%)였고 완전 반응(CR)은 10.5%였다. 반면, 코호트 K EV 단일치료법 아암의 ORR에 대한 45.2%(95% CI: 33.5%, 57.3%)였고 완전 반응(CR)은 4.1%였다.

표 25

	EV+P (N=76)	EV 단일 (N=73)
확인된 ORR, %(95% CI)	64.5(52.7, 75.1)	45.2(33.5, 57.3)
BICR에 따른 최고 전체 반응, %		
완전 반응	10.5	4.1
부분 반응	53.9	41.1
안정한 질환	22.4	34.2
진행성 질환	7.9	9.6
평가 불가	3.9	6.8
평가 없음	1.3	4.1
중앙값(범위) ORR까지의 시간, 개월	2.1(1.1, 6.6)	2.1(1.9, 15.4)
중앙값(범위) 치료 지속기간, 개월	9.0(0.6, 26.1+)	5.5(0.5, 26.9+)
중앙값(95%CI) 추적, 개월	14.8(12.9, 17.3)	15.0(12.7, 17.4)

[1395]

[1396] 표적 병변의 유의한 종양 감소가 관찰되었고, 평가 가능 코호트 K EV+pembro 대상체의 97.1%가 맹검처리된 독립 중앙 검토에 의해 종양 감소를 가졌다(**도 6** 참고).

[1397] BICR에 의한 경시적인 표적 병변 직경 합계의 기준선으로부터의 변화%를 **도 7**에 나타낸다. 반응의 85.7%가 첫 번째 평가(9주차 +/- 1주)에서 관찰되었다(**도 7** 참고). 중앙값 반응까지의 시간은 2.07개월(범위: 1.1 내지 6.6)이었다. 중앙값 반응까지의 시간은 2.07개월(범위: 1.1 내지 6.6)이었다(**도 7** 참고).

[1398] **도 8**에 나타낸 코호트 K EV+pembro 아암 환자의 ORR 하위군 분석에서, ORR은 모든 사전 지정된 하위군에 걸쳐 일관되었다. 반응은 기준선에서 PD-L1 발현 상태와 관계없이 관찰되었다. 상기 표시된 바와 같이, 코호트 K EV+pembro 아암에 대한 ORR은 64.5%(95% CI: 52.7%, 75.1%)였다. 간 전이를 갖는 환자에서 53.8%의 확인된 ORR이 관찰되었다. 또한, 모든 하위군에 대해 ORR 점 추정치는 50% 초과였다.

[1399] **도 9**에 나타낸 바와 같이 코호트 K EV 단일치료법 아암 환자의 ORR 하위군 분석에서, ORR은 모든 사전 지정된 하위군에 걸쳐 일관되었다. 반응은 기준선에서 PD-L1 발현 상태와 관계없이 관찰되었다. 상기 표시된 바와 같이, 코호트 K EV 단일치료법 아암에 대한 ORR은 45.2%(95% CI: 33.5%, 57.3%)였다. 간 전이를 갖는 환자에서 53.8%의 확인된 ORR이 관찰되었다.

[1400] **도 10**은 BICR에 의한 기준선에서의 넥틴-4 발현의 H-점수 및 최고 전체 반응을 나타낸다. 넥틴-4는 시험을 위해 적절한 조직을 가진 대상체의 94.6%로부터의 종양 조직에서 검출되었다. 기준선에서의 넥틴-4 발현과 관계없이 활성이 관찰되었다.

[1401] **도 11**은 BICR에 따른 최고 전체 반응에 의한 기준선에서의 넥틴-4 발현의 H-점수를 나타낸다. 넥틴-4와 연구 치료 간 발현-반응 관계를 지지하는 증거는 없었다(**도 11** 및 표 26 참고). 넥틴-4 발현이 낮은 환자에서 반응이 관찰되었다.

표 26

[1402]

	N	평균	STD	최소값	Q1	중앙값	Q3	최대값
반응체	47	239.4	74.72	0	200.0	260.0	297.0	300
비반응체	27	222.8	98.15	0	155.0	270.0	300.0	300

[1403] 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따라, 코호트 K EV+pembro 아암에 대한 중앙값 DOR은 도달하지 못했다(**도 12** 및 표 27 참고). 반응체의 84.2% 및 65.4%가 각각 DOR ≥6개월 및 DOR ≥12개월을 가졌다(**도 12** 및 표 27 참고).

표 27

[1404]

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	**코호트 K EV+pembro (N=76)**	**코호트 K EV 단일 (N=73)**
반응체 수	33	49	33
사례 수	15	13	14
mDOR(95% CI), 개월	22.1 (8.38, -)	- (10.25, -)	13.2 (6.14, 15.97)
DOR 6개월 이상%	74.1%	84.2%	71.2%
DOR 12개월 이상%	63.9%	65.4%	56.3%

[1405] 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따라, 코호트 K EV+pembro 아암의 중앙값 PFS에는 도달하지 못했다(**도 13** 및 표 28 참고). 6개월차에, PFS는 73.8%였고 12개월차에 PFS는 55.1%였다(**도 13** 및 표 28 참고).

표 28

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
사례 수	25	31	38
mPFS(95% CI), 개월	12.7 (6.11, -)	- (8.31, -)	8.0 (6.05, 10.35)
6개월차 PFS	72.4%	73.8%	64.2%
12개월차 PFS	55.0%	55.1%	35.8%

[1406]

[1407] 연구의 이 단계에서 맹검처리된 독립 중앙 검토에 따라, 코호트 K EV+pembro 아암에 대한 중앙값 OS는 22.3개월(95% CI 19.09, -)이었고, 6개월 OS는 88.2% 및 12개월 OS는 80.7%였다(**도 14** 및 표 29 참고).

표 29

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
사례 수	22	20	26
mOS(95% CI), 개월	26.1 (15.51, -)	22.3 (19.09, -)	21.7 (15.21, -)
6개월차 OS	95.4%	88.2%	83.6%
12개월차 OS	83.4%	80.7%	70.7%
중앙값 추적 시간(개월)	44.7	14.8	15.0

[1408]

[1409] 표 30에 나타낸 바와 같이, 노출 요약을 위한 매개변수로 치료 지속기간을 사용하여, 중앙값 치료 지속기간은 9.03개월이고 중앙값 주기 수는 11(1, 29)이었다. 코호트 K EV+Pembro 아암의 EV에 대한 상대 용량 강도는 77.23%였다.

표 30

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (N=45)	코호트 K EV+pembro (N=76)	코호트 K EV 단일 (N=73)
치료 지속기간(개월)			
중앙값	7.00	9.03	5.52
최소값, 최대값	0.7, 32.9	0.6, 26.1	0.5, 26.9
≥0개월	45(100.0)	76(100.0)	73(100.0)
≥1개월	43(95.6)	74(97.4)	67(91.8)
≥3개월	38(84.4)	65(85.5)	52(71.2)
≥6개월	29(64.4)	52(68.4)	35(47.9)
≥12개월	15(33.3)	18(23.7)	8(11.0)
대상체별 주기 수			
중앙값	9.0	11.0	8.0
최소값, 최대값	1, 36	1, 29	1, 33
EV에 대한 중앙값 상대 용량 강도	75.12%	77.23%	92.91%

[1410]

[1411] 표 31에 나타낸 바와 같이, 코호트 K는 용량 증량/코호트 A보다 긴 중앙값 EV 치료 노출을 갖는다.

표 31

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
치료 중인 환자, n(%)	0	25(32.5)	25(20.5)	8(10.8)
중앙값 노출 지속기간(범위), 개월				
EV 및/또는 pembro	7.00 (0.7, 32.9)	9.03 (0.6, 26.1)	8.97 (0.6, 32.9)	5.52 (0.5, 26.9)
비히클	6.44 (0.7, 32.9)	7.05 (0.6, 26.1)	6.90 (0.6, 32.9)	5.52 (0.5, 26.9)
pembro	6.47 (0.7, 28.1)	7.13 (0.6, 26.1)	6.90 (0.6, 28.1)	-

[1412]

[1413] 치료로 인한 유해 사례의 전체 요약과 관련하여, 안전성 프로파일은 표 32에 나타낸 바와 같이, 일관되고, 관리 가능하며, 내약 가능하였다.

표 32

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
TEAE	45(100.0)	76(100.0)	121(100.0)	73(100.0)
치료 관련 TEAE	43(95.6)	76(100.0)	119(98.3)	68(93.2)
등급 3~5 TEAE	37(82.2)	65(85.5)	102(84.3)	57(78.1)
치료 관련 등급 3~5 TEAE	29(64.4)	48(63.2)	77(63.6)	35(47.9)
심각한 TEAE	24(53.3)	36(47.4)	60(49.6)	30(41.1)
치료 관련 심각한 TEAE	7(15.6)	18(23.7)	25(20.7)	11(15.1)
사망을 야기하는 TEAE	2(4.4)	5(6.6)	7(5.8)	5(6.8)
사망을 야기하는 치료 관련 TEAE	1(2.2)	3(3.9)	4(3.3)	2(2.7)
치료 중단을 야기하는 TEAE				
EV 단독	8(17.8)	19(25.0)	27(22.3)	18(24.7)
Pembro 단독	7(15.6)	17(22.4)	24(19.8)	-
EV 및 Pembro 둘 모두	9(20.0)	6(7.9)	15(12.4)	-
EV 또는 Pembro	21(46.7)	38(50.0)	59(48.8)	18(24.7)

[1414]

[1415] 20% 이상의 대상체에서 발생하는 가장 일반적인 치료 관련 TEAE(모든 등급)를 표 33에 나타낸다. 코호트 K EV+Pembro 아암 조합에서 가장 일반적인 TEAE는 피로, 말초 감각 신경병증 및 탈모를 포함하였다.

표 33

선호되는 용어	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
전체	45(100.0)	76(100.0)	121(100.0)	73(100.0)
피로	27(60.0)	46(60.5)	73(60.3)	36(49.3)
말초 감각 신경병증	26(57.8)	40(52.6)	66(54.5)	33(45.2)
탈모	25(55.6)	37(48.7)	62(51.2)	29(39.7)
체중 감소	17(37.8)	41(53.9)	58(47.9)	29(39.7)
반구진 발진	19(42.2)	38(50.0)	57(47.1)	23(31.5)
설사	23(51.1)	31(40.8)	54(44.6)	30(41.1)
가려움증	19(42.2)	30(39.5)	49(40.5)	23(31.5)
식욕 감소	20(44.4)	26(34.2)	46(38.0)	39(53.4)
메스꺼움	18(40.0)	25(32.9)	43(35.5)	29(39.7)
미각이상	19(42.2)	23(30.3)	42(34.7)	26(35.6)
빈혈	14(31.1)	22(28.9)	36(29.8)	18(24.7)
요로 감염	14(31.1)	22(28.9)	36(29.8)	18(24.7)
변비	18(40.0)	15(19.7)	33(27.3)	26(35.6)
말초 부종	13(28.9)	19(25.0)	32(26.4)	19(26.0)
건조한 눈	11(24.4)	18(23.7)	29(24.0)	9(12.3)
관절통	13(28.9)	14(18.4)	27(22.3)	14(19.2)
현기증	12(26.7)	15(19.7)	27(22.3)	10(13.7)
건조한 피부	13(28.9)	12(15.8)	25(20.7)	18(24.7)

[1416]

[1417] 대상체의 5% 이상에서 발생한 등급 3 이상의 치료 관련 TEAE와 관련하여, 표 34에 나타낸 바와 같이, 빈혈, 반구진 발진, 리파제 증가 및 요로 감염이 가장 일반적이었다.

표 34

선호되는 용어	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
전체	37(82.2)	65(85.5)	102(84.3)	57(78.1)
빈혈	6(13.3)	12(15.8)	18(14.9)	8(11.0)
반구진 발진	5(11.1)	13(17.1)	18(14.9)	1(1.4)
리파제 증가	8(17.8)	7(9.2)	15(12.4)	1(1.4)
요로 감염	8(17.8)	7(9.2)	15(12.4)	7(9.6)
고혈당증	7(15.6)	7(9.2)	14(11.6)	7(9.6)
피로	6(13.3)	7(9.2)	13(10.7)	6(8.2)
호중구감소증	4(8.9)	7(9.2)	11(9.1)	6(8.2)
급성 신장 손상	5(11.1)	5(6.6)	10(8.3)	8(11.0)
설사	2(4.4)	6(7.9)	8(6.6)	5(6.8)
혈뇨	1(2.2)	7(9.2)	8(6.6)	2(2.7)
저나트륨혈증	3(6.7)	5(6.6)	8(6.6)	3(4.1)
아밀라제 증가	4(8.9)	3(3.9)	7(5.8)	1(1.4)
만성 신장 질환	2(4.4)	5(6.6)	7(5.8)	2(2.7)
저혈압	4(8.9)	3(3.9)	7(5.8)	2(2.7)
실신	3(6.7)	4(5.3)	7(5.8)	2(2.7)

[1418]

[1419] 대상체의 3% 이상에서 발생한 심각한 유해 사례(SAE)를 표 35에 나타낸다.

표 35

선호되는 용어	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)		코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)		용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)		코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)	
	모두	관련	모두	관련	모두	관련	모두	관련
전체	24(53.3)	7(15.6)	36(47.4)	18(23.7)	60(49.6)	25(20.7)	30(41.1)	11(15.1)
급성 신장 손상	5(11.1)	1(2.2)	4(5.3)	1(1.3)	9(7.4)	2(1.7)	6(8.2)	0
요로 감염	4(8.9)	0	4(5.3)	0	8(6.6)	0	5(6.8)	0
요로성 폐렴증	3(6.7)	0	3(3.9)	0	6(5.0)	0	0	0
혈뇨	0	0	4(5.3)	0	4(3.3)	0	2(2.7)	0
폐렴	2(4.4)	0	2(2.6)	1(1.3)	4(3.3)	1(0.8)	1(1.4)	0
간질폐렴	0	0	4(5.3)	4(5.3)	4(3.3)	4(3.3)	1(1.4)	1(1.4)
폐렴증	1(2.2)	0	3(3.9)	1(1.3)	4(3.3)	1(0.8)	3(4.1)	0

[1420]

[1421] 표 36은 사망을 야기하는 TEAE를 나타낸다. 사망을 야기하는 TEAE는 질환 진행, 기존 동반이환 및/또는 고령으로 인해 크게 혼동되었다.

표 36

선호되는 용어	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
전체	2(4.4)	5(6.6)	7(5.8)	5(6.8)
심장 마비	1(2.2)	0	1(0.8)	0
다중 장기 기능장애 증후군	1(2.2)	0	1(0.8)	1(1.4)
수두증	0	1(1.3)	1(0.8)	0
간질폐렴	0	1(1.3)	1(0.8)	0
호흡 부전	0	1(1.3)	1(0.8)	1(1.4)
패혈증	0	1(1.3)	1(0.8)	1(1.4)
패혈성 쇼크	0	1(1.3)	1(0.8)	0
색전증	0	0	0	1(1.4)
폐 패혈증	0	0	0	1(1.4)

[1422]

[1423] 용량 변형의 요약을 표 37에 나타낸다. 용량 변형과 관계없이, 상대 용량 강도는 코호트에 걸쳐 EV+P 조합에서 일관된다.

표 37

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45) n(%)	코호트 K EV+pembro (n=76) n(%)	용량 증량/A/K EV+pembro (n=121) n(%)	코호트 K EV 단일 (n=73) N(%)
EV 용량 감소를 야기하는 TEAE	16(35.6)	39(51.3)	55(45.5)	28(38.4)
투약 단속을 야기하는 TEAE				
EV 단독	17(37.8)	30(39.5)	47(38.8)	34(46.6)
Pembro 단독	15(33.3)	30(39.5)	45(37.2)	-
EV 및 Pembro 둘 모두	25(55.6)	36(47.4)	61(50.4)	-
EV 또는 Pembro	37(82.2)	60(78.9)	97(80.2)	34(46.6)
EV에 대한 중앙값 상대 용량 강도	75.12%	77.23%	77.2%	92.91%

[1424]

[1425] EV 특별 관심 유해 사례(AESI)를 표 38에 나타낸다.

표 38

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45)		코호트 K EV+pembro (n=76)		용량 증량/A/K EV+pembro (n=121)		코호트 K EV 단일 (n=73)	
	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)
말초신경병증	28(62.2)	2(4.4)	49(64.5)	2(2.6)	77(63.6)	4(3.3)	43(58.9)	3(4.1)
피부 반응	34(75.6)	9(20.0)	53(69.7)	16(21.1)	87(71.9)	25(20.7)	38(52.1)	6(8.2)
고혈당증	9(20.0)	7(15.6)	13(17.1)	7(9.2)	22(18.2)	14(11.6)	10(13.7)	7(9.6)
안구 장애	22(48.9)	0	28(36.8)	0	50(41.3)	0	27(37.0)	0
건조한 눈	21(46.7)	0	25(32.9)	0	46(38.0)	0	26(35.6)	0
각막 장애	1(2.2)	0	0	0	1(0.8)	0	4(5.5)	0
호흡 사약	7(15.6)	0	9(11.8)	0	16(13.2)	0	10(13.7)	0
주입 관련 반응	3(6.7)	1(2.2)	4(5.3)	0	7(5.8)	1(0.8)	4(5.5)	0

[1426]

[1427] 펨브롤리주맙 특별 관심 유해 사례(AEOSI)를 표 39에 나타낸다. EV+Pembro 조합 아암의 펨브롤리주맙 AEOSI는 일반적으로 펨브롤리주맙 단일치료법에서 관찰된 것들과 일관되었다.

표 39

	용량 증량/코호트 A EV+pembro (n=45)		코호트 K EV+pembro (n=76)		용량 증량/A/K EV+pembro (n=121)	
	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)	임의의 등급 n(%)	≥등급 3 n(%)
부신 기능부전	1(2.2)	0	3(3.9)	0	4(3.3)	0
결장염	3(6.7)	1(2.2)	3(3.9)	1(1.3)	6(5.0)	2(1.7)
간염	0	0	2(2.6)	2(2.6)	2(1.7)	2(1.7)
갑상샘기능항진증	2(4.4)	0	3(3.9)	0	5(4.1)	0
뇌하수체염	1(2.2)	0	1(1.3)	0	2(1.7)	0
갑상샘기능저하증	3(6.7)	0	10(13.2)	0	13(10.7)	0
주입 반응	2(4.4)	0	3(3.9)	0	5(4.1)	0
근무력증 증후군	1(2.2)	1(2.2)	2(2.6)	2(2.6)	3(2.5)	3(2.5)
심근염	1(2.2)	0	1(1.3)	0	2(1.7)	0
근염	2(4.4)	2(4.4)	2(2.6)	0	4(3.3)	2(1.7)
신장염	1(2.2)	1(2.2)	1(1.3)	1(1.3)	2(1.7)	2(1.7)
췌장염	0	0	2(2.6)	1(1.3)	2(1.7)	1(0.8)
간질폐렵	4(8.9)	1(2.2)	7(9.2)	4(5.3)	11(9.1)	5(4.1)
중증 피부 반응	11(24.4)	10(22.2)	21(27.6)	15(19.7)	32(26.4)	25(20.7)
갑상샘염	0	0	1(1.3)	0	1(0.8)	0

[1428]

[1429] **피부 반응(AESI)/중증 피부 반응(AEOSI)**

[1430] 피부 반응은 엔포르투맙 베도틴 치료 및 펨브롤리주맙 치료에 대해 예상되는 중첩 독성이다. 펨브롤리주맙 AEOSI '중증 피부 반응'은 펨브롤리주맙 단독 치료법(KEYTRUDA USPI)과 비교하여 코호트 K의 엔포르투맙 베도틴 + 펨브롤리주맙 아암(27.6%)에서 더 자주 관찰되었다. 엔포르투맙 베도틴 AESI '피부 반응'은 코호트 K의 엔포르투맙 베도틴 단일치료법 아암(52.1%)과 비교하여 엔포르투맙 베도틴 + 펨브롤리주맙 아암(69.7%)에서 더 자주 관찰되었다.

[1431] **임상 결과 요약**

[1432] *유효성*

[1433] 엔포르투맙 베도틴(EV) 및 펨브롤리주맙의 병용 치료법은 시스플라틴 부적격 환자에게 임상적으로 의미 있는 치료 옵션을 제공한다. 시스플라틴 부적격 환자에게 현재 이용 가능한 옵션은 다음과 같다: (1) 백금 기반 화학치료법(4~6주기) 후 질환이 제어되는 환자에 대해 젬시타빈/카보플라틴에 이어 아벨루맙 유지, (2) 젬시타빈/카보플라틴, 및 (3) PD-L1 상태와 관계없이 PD-L1 고발현체 또는 백금 부적격 환자에 대해 CPI 단일치료법. EV 및 펨브롤리주맙의 조합 치료법은 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준과 관계없이 빠르고 지속적인 반응을 가지며, 높은 수준의 이점을 실증한다. 예를 들어, 코호트 K EV+Pembro 아암의 경우, 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준과 관계없이 활성을 가지며, 64.5%의 높은 ORR이 관찰되었다. 또한, 반응율은 젬시타빈/카르보플라틴의 과거 데이터와 비교될 때 유리하게 비교되었다. EV 및 펨브롤리주맙 조합 치료법은 환자 하위군(즉, PD-L1 발현/간 전이/상부관 질환 등)에 걸쳐 일관되게 놀라운 유효성을 실증하였다. 임상적으로 의미 있는 전체 반응율이 관찰되었다. ORR 추정치는 과거 벤치마크(즉, 젬시타빈/카르보플라틴)의 추정치를 초과한다. 6개월차 DOR 비율은 84.2%였고 대부분의 반응체는 코호트 K에서 연구 치료에 계속 반응했다. 빠른 반응까지의 시간이 관찰되었으며, 대부분의 반응(85.7%)은 첫 번째 평가(약 9주차)에서 나타났다. 이 연구에서는 DOR, PFS 및 OS가 고무적이다. 게다가, EV 및 펨브롤리주맙 조합 치료법은 그 개별 구성요소보다 큰 활성을 실증하였다.

[1434] *안전성*

[1435] EV 및 펨브롤리주맙 조합 치료법에 대한 안전성 프로파일은 여러 동반이환을 갖는 주로 노령의, 허약한 집단에서 관리 가능하고 내약 가능하다. EV 및 펨브롤리주맙 조합 치료법에 대한 안전성 프로파일은 일반적으로 EV 단일치료법 및 Pembro 단일치료법의 프로파일과 일관되었다. 관심 유해 사례는 이전에 엔포르투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙 단일치료법에 대해 보고된 것과 일관되었다. 투약 중단율은 EV 및 펨브롤리주맙 조합이 내약 가능함을 제시한다. 용량 감소율은 EV 및 펨브롤리주맙 조합이 관리 가능함을 제시한다. EV+Pembro의 EV AESI(예를 들어, 말초 신경병증, 고혈당증, 안구 장애 및 주입 반응)는 EV 단일치료법과 일관된다. 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다. 중증 피부 반응을 제외하고, EV+Pembro에서 관찰된 펨브롤리주맙 AEOSI는 펨브롤리주맙 단일치료법에서 관찰된 것과 일관된다. AEOSI는 일반적으로 관리 가능하다. 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다. 피부 반응/중증 피부 반응은 엔포르투맙 베도틴 및 펨브롤리주맙 치료법에 대한 예상되는 중첩 독성이다. 치료 관련 사망은 노령의, 허약한 환자에서 발생했으며 동반이환에 의해 혼동되었다.

[1436] 6.1.10 약어 목록 및 용어 설명

ACS	미국 암 협회
ADC	항체 약물 접합체
AE	유해 사례
AESI	특별 관심 유해 사례
ALT	알라닌 아미노트랜스퍼라제
ANC	절대 호중구수
aPTT	활성화 부분 트롬보플라스틴 시간
ASCO	미국 임상 종양학 협회
AST	아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제
ASTRO	미국 방사선 종양학 협회
ATA	항치료 항체
AUA	미국 비뇨기학 협회
AUC	곡선 하 면적
BCG	바실러스 칼메트-구에린
BICR	맹검처리된 독립 중앙 검토
BPI-SF	간략 통증 인벤토리 간략 형식
BSA	체표면적
카보플라틴	시스-디아민(사이클로부탄 1,1-디카복실레이토) 백금
CBC	전체 혈구 수
cCR	임상적 완전 반응
CFR	연방 규정집
CI	신뢰도 구간
시스플라틴	시스-디아민디클로로백금(II)
CNS	중추 신경계
CPI	체크포인트 억제제
CR	완전 반응
CrCl	크레아티닌 제거율
CRF	증례 보고 양식
CPS	조합 양성 점수

[1437]

CT	전산화 단층촬영
CTLA-4	세포독성 T-림프구-연관 단백질
DE	DLT-평가 가능
DCR	질환 제어율
DFS	무질환 생존
DLT	용량 제한 독성
DOR	반응 지속기간
ECD	세포외 도메인
ECG	심전도
ECHO	경흉부 심전도
ECOG	동부 협력 종양학 그룹
eCRF	전자 증례 보고 양식
EFS	무사례 생존
ELISA	효소 결합 면역흡착 검정
EORTC	유럽 암 연구 및 치료 기구
EOT	치료 종료
EQ-5D-5L	EuroQOl-5-차원
EV	엔포르투맙 베도틴
EV 단일	엔포르투맙 베도틴 단일치료법
EV+Pembro	펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴
FAS	전체 분석 세트
GE	유전자 발현
GFR	사구체 여과율
HbA1c	헤모글로빈 A1c
HIV	인간 면역결핍 바이러스
HRU	건강 자원 활용
ICH	국제 조화 협의회
iCPD	iRECIST 가이드라인에 기반하는 확인된 진행성 질환
IEC	독립 윤리 위원회
Ig	면역글로불린
IHC	면역조직화학

[1438]

imAE	면역 매개 유해 사례
IND	시험 신약
INR	국제 정규화 비
IRB	기관 검토 위원회
iRECIST	면역 기반 치료제에 대한 변형된 RECIST 1.1
IRR	주입 관련 반응
iUPD	확인되지 않은 진행성 질환(iRECIST 가이드라인에 기반함)
IV	정맥내
la/mUC	국소 진행성 또는 전이성 요로상피암
LFT	간 기능 시험
M-CAVI	메토트렉세이트/카보플라틴/빈블라스틴
MDRD	신장 질환의 식이 변형
MMAE	모노메틸 아우리스타틴 E
MRI	자기 공명 영상화
MTD	최대 내약 용량
MVAC	메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴
NAC	신보조 화학치료법
NCI CTCAE	미국 국립 암 연구소의 유해 사례에 대한 일반 용어 기준
NGS	차세대 시퀀싱
NMIBC	비근육 침습성 방광암
NYHA	뉴욕 심장 협회
ORR	객관적 반응율
OS	전체 생존
PBMC	말초혈 단핵 세포
pCR	병리적 완전 반응
pCRR	병리적 완전 반응율
PD	진행성 질환
PD-1	프로그래밍된 세포사 1
PD-L1	프로그래밍된 사멸 리간드 1
PD-L2	프로그래밍된 사멸 리간드 2
pDS	병리적 다운스테이징

[1439]

pDSR	병리적 다운스테이징율
Pembro	펨브롤리주맙
PFS	무진행 생존
PFS2	후속 치료법 중의 무진행 생존
PK	약동학
PLND	골반 림프절 절제
PR	부분 반응
PRO	환자 보고 결과
PSA	전립샘 특이적 항원
PT	프로트롬빈 시간
PTT	부분 트롬보플라스틴 시간
QLQ-C30	핵심 QoL 평가
QoL	삶의 질
Q2W	2주마다
Q3W	3주마다
RC	근치적 방광절제술
RECIST	고형 종양의 반응 평가 기준 버전
SAE	심각한 유해 사례
SAP	통계 분석 계획
SD	안정한 질환
SDRIFE	대칭 약물 관련 접힘 및 굽힘 피진
SJS	스티븐스-존슨 증후군
SMC	안전성 모니터링 위원회
SOC	표준 케어
SUO	비뇨기 종양학 협회
TAb	총 항체
T1DM	1형 당뇨병
TEAE	치료로 인한 유해 사례
TEN	독성 표피 괴사용해
TME	종양 미세환경
ULN	정상 상한

[1440]

USP	미국 약전

[1441]

표 40

RECIST 기준 요약(버전 1.1)

고형 종양의 반응 평가 기준*	
용어	정의
완전 반응(CR)	모든 표적 병변의 소실. 모든 병리적 림프절은 단축 10 mm 미만으로의 감소를 가져야 한다.
부분 반응(PR)	기준선계 직경을 기준으로 하여, 표적 병변의 합계 직경의 30% 이상 감소.
진행성 질환(PD)	연구의 가장 작은 직경 합계를 기준으로 하여, 표적 병변의 직경 합계의 적어도 20% 증가(연구에서 가장 작은 경우 기준선 합계 포함). 20%의 상대 증가 외에도, 합계는 적어도 5 mm의 절대 증가를 실증해야 한다. 하나 이상의 새로운 병변의 출현도 진행으로 간주된다.
안정한 질환(SD)	연구 중 가장 작은 직경 합계를 기준으로 하여, PR로 분류하기 충분치 않은 수축과 PD로 분류하기 충분치 않은 증가.
측정 가능한 병변(들)	CT/MRI 스캔에 의해 최소 크기 10 mm로 적어도 1차원(측정면에서 가장 긴 직경을 기록해야 함)을 정확하게 측정해야 한다(CT 슬라이스 두께 5 mm 이하)(최대 5개 병변, 부위당 2개 이하, 장축 적어도 10 mm[또는 림프절 병변의 경우 단축 15 mm]). CT/MRI 스캔에 의해 평가될 때 림프절은 측정 가능한 것으로 간주되기 위해 단축 길이가 15 mm 이상이어야 한다.

RECIST 버전 1.1(Eisenhauer 2009)에서 발췌.

[1442]

[1443] 반응(CR 또는 PR)은 후속 질환 평가(최초 반응의 적어도 4~5주 후)가 여전히 반응(CR 또는 PR)을 나타낸 경우 확인된 것으로 간주되었다. 최초 반응에 SD가 이어지는 경우, SD에 이후 PR 또는 CR이 이어진 경우 확인된 것으로 간주되었다. 예를 들어, 환자가 9주차에 PR, 14주차에 SD, 및 18주차에 PR을 갖는 경우, 이 PR은 확인된 것으로 간주되었다.

[1444] **기준선 병변 확인**: 하나 초과의 측정 가능한 병변이 기준선에서 존재할 때, 모든 관여 장기를 대표하는 총 최대 5개 병변(및 장기당 최대 2개 병변)까지의 모든 병변을 표적 병변으로 확인하여 기준선에서 기록하고 측정했다. 표적 병변은 이의 크기(최장 직경을 갖는 병변)를 기준으로 선택하였으며, 모든 관여 병변을 대표하였지만, 또한 재현 가능한 반복 측정에 적합한 병변이어야 한다(뼈 병변은 표적 병변으로 선택해서는 안 됨). 가장 큰 병변 자체가 재현 가능한 측정에 적합하지 않은 경우가 있을 수 있으며, 이 경우 재현 가능하게 측정할 수 있는 두 번째로 큰 병변을 선택했다. CT/MRI 스캔 상에서 검출된 방광의 병변은 방사선의가 병변(들)을 기준선-후 시점에 재현 가능한 측정에 적합한 것으로 고려하고 병변이 적절한 방광 확장으로 측정되는 한, 표적 병변으로 선택했다. 연구 치료 내내 동일한 영상화 방식을 사용하였다.* 측정 가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로 확인될 수 있는 병리적 림프절은 CT 또는 MRI 스캔에 의해 단축 ≥15 mm의 기준을 충족했어야 한다. 다른 모든 병리적 림프절(단축 ≥10 mm, 그러나 <15 mm인 림프절)은 비표적 병변으로 간주되었다. 단축 <10 mm인 림프절은 비병리적으로 간주되었고 기록하거나 추적하지 않았다. 병리적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비표적 병변으로 확인하였으며 또한 기준선에서 기록하였다.

[1445] 6.1.11 <u>뉴욕 심장 협회 분류</u>

[1446] 심장병 환자의 신체 활동 처방을 위한 기능적 및 치료적 분류

[1447] 클래스 I: 활동에 제한이 없는 환자; 이들은 일상적인 활동에서 증상을 겪지 않는다.

[1448] 클래스 II: 경미한, 경도의 활동 제한이 있는 환자; 이들은 휴식을 취하거나 가벼운 운동을 해도 편안하다.

[1449] 클래스 III: 현저한 활동 제한이 있는 환자; 이들은 휴식을 취할 때만 편안하다.

[1450] 클래스 IV: 침대나 의자에 구속되어 완전한 휴식을 취해야 하는 환자; 모든 신체 활동이 불편을 가져오며 휴식 중에도 증상이 발생한다.

[1451] 온라인 출처: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp

[1452] 6.1.12 간 안전성 모니터링 및 평가

[1453] 하기 권장사항은 2009년 7월 발행된 "약물 유발 간 손상: 시판 전 임상 평가(Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation)"라는 제목의 미국 식품의약품 안전청(FDA) 가이드로부터의 발췌이다.

[1454] 혈청 아미노트랜스퍼라제가 >3 x 정상 상한(ULN) 또는 빌리루빈 >2 x ULN으로 증가한 모든 환자는 간 효소(적어도 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알칼리성 포스파타제(ALP) 및 총 빌리루빈 포함)에 대한 상세한 시험을 거쳐야 한다. 이상을 확인하기 위해, 시험 결과의 고지 후 72시간 내에 시험을 반복해야 한다.

[1455] **간 이상에 대한 설명:**

[1456] 확인된 간 이상은 중등도 및 중증으로 특징규명한다:

[1457] **중등도:**

[1458] • ALT 또는 AST >3 x ULN **또는** 총 빌리루빈 >2 x ULN

[1459] **중증:**

[1460] • ALT 또는 AST >3 x ULN **및** 총 빌리루빈 >2 x ULN(*하이 법칙(Hy's Law) 정의 참고)

[1461] • ALT 또는 AST >8 x ULN

[1462] • 2주 초과 동안 ALT 또는 AST >5 x ULN

[1463] • ALT 또는 AST >3 x ULN 및 국제 정규화 비(INR) >1.5(INR 시험이 적용 가능한/평가되는 경우)

[1464] • 간 손상을 제시하는 증상(예를 들어 우상복부 통증 또는 압통) 및/또는 호산구증가증(>5%)의 출현과 함께, ALT 또는 AST >3 x ULN

[1465] 연구자는 상기 기재된 것 이외의 비정상 간 기능 결과가 중등도 또는 중증 이상으로 평가되었을 수 있으며 추가 모니터링 및 추적을 필요로 할 수 있는 것으로 결정했을 수 있다.

[1466] *하이 법칙 정의: 간세포 손상으로 유발된 약물 유발 황달은 유의한 폐쇄 구성요소 없이 10 내지 50% 사망률(또는 이식)로 높은 비율의 불량한 결과를 갖는다. 하이 법칙에 대한 2가지 "요건"은 다음과 같다: 1) 일반적으로 3x ULN 초과의 트랜스아미나제 상승으로 나타나는, 약물이 간세포 유형 손상을 유발할 수 있다는 증거("2x ULN 상승은 치료받은 환자와 치료받지 않은 환자를 구별하기에 너무 일반적임"). 2) 적어도 3x ULN의 동시적 트랜스아미나제 상승 및 간내 또는 간외 빌리루빈 폐쇄(ALP 상승) 또는 길버트 증후군의 증거가 없는 빌리루빈 증가의 경우(적어도 2x ULN)(Temple *et al.*, Pharmacoepidemiol Drug Saf (2006);15(4): 241-3.).

[1467] **추적 절차**

[1468] 간 기능에서 확인된 중등도 및 중증 이상은 적절한 전문가 진료, 상세한 관련 병력, 신체 검사 및 실험실 시험을 얻어 철저히 특성규명했어야 한다. 비정상 간 기능 시험이 확인된 환자는 아래에 기재된 바와 같이 추적했어야 한다.

[1469] 확인된 중등도 비정상 간 기능 시험(LFT)은 주 2~3회, 이어서 이상이 안정화되거나 연구 약물이 중단되고 환자가 무증상인 경우, 주 1회 이하로 반복했어야 한다.

[1470] 상기 정의된 중증 간의 간 기능 이상은 또 다른 병인의 부재 하에 중요한 의학적 사례로 고려되었을 수 있으며 SAE로 보고했을 수 있다. 후원자에게 연락하여 연구 약물에 기인할 가능성이 있는 중증 간 기능 이상이 관찰된 모든 환자에 대해 고지했어야 한다.

[1471] 비정상 간 실험실 결과를 추가로 평가하기 위해, 연구자에게 다음을 권장하였다:

[1472] • 증상 그리고 사전 또는 동시 질환의 보다 상세한 병력을 얻는다. 저혈압 사례, 및 2차 간 이상을 야기할 수 있는 탈보상성 심장 질환과 같은 질병 및 병태를 주목해야 한다. 비알코올성 지방간염이 비만 고지단백혈증 및/또는 당뇨병 환자에서 나타나며, 변동하는 아미노트랜스퍼라제 수준과 연관될 수 있다.

[1473] • 병용 약물 사용(비처방 약물, 보완 및 대안 약물 포함), 알코올 사용, 기분전환 약물 사용 및 특수 식이의 이력을 얻는다.

[1474] • 환경 화학 제제에 대한 노출 이력을 얻는다.

[1475] • 환자의 병력에 기반하여 다음을 포함하는 다른 시험이 적절할 수 있다:

[1476] o 급성 바이러스성 간염(A, B, C, D, E 또는 다른 감염원),

[1477] o 담도 질환을 평가하기 위한 초음파 또는 다른 영상화,

[1478] o 국제 정규화 비(INR), 직접 빌리루빈을 포함하는 다른 실험실 시험.

[1479] • 위장학 또는 간장학 상담 고려.

[1480] 가능한 병인을 추가로 평가하기 위해 연구자에 의해 결정되는 추가 시험을 수행하였다. 간 안전성에 관련되는 치료 중단 권장사항은 섹션 6.1.6.2(iii)(a)를 참고한다.

[1481] **6.1.13 영상 획득 가이드라인**

[1482] **흉부-복부-골반 스캔(하기 내림차순으로 선호됨):**

[1483] 1. IV 조영제를 사용하는 흉부-복부-골반 CT

[1484] 2. IV 조영제를 사용하지 않는 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용하는 복부-골반 MRI(요오드화 조영제가 의학적으로 금기되는 경우)

[1485] 3. IV 조영제를 사용하지 않는 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용하지 않는 복부-골반 MRI(요오드화 조영제 및 가돌리늄 조영제가 의학적으로 금기되는 경우)

[1486] 4. IV 가돌리늄 조영제를 사용하는 흉부-복부 및 골반 MRI

[1487] 5. IV 조영제를 사용하지 않는 흉부-복부-골반 CT(경구 조영제가 권장됨)(환자가 요오드화 조영제 및 MRI 스캔에 대해 금기를 갖는 경우)

[1488] **뇌 스캔(임상적으로 시사되는 경우)(내림차순으로 선호됨):**

[1489] 1. IV 가돌리늄을 사용하는 뇌 MRI

[1490] 2. IV 조영제를 사용하는 뇌 CT(가돌리늄 및/또는 MRI가 의학적으로 금기되는 경우)

[1491] 3. IV 가돌리늄을 사용하지 않는 뇌 MRI(가돌리늄이 의학적으로 금기되는 경우)

[1492] 4. IV 조영제를 사용하지 않는 뇌 CT(가돌리늄이 의학적으로 금기되는 경우)

[1493] **CT 경구 조영제**

[1494] 1. 방사선 비투과성 제제(예를 들어, 요오드 및 바륨 기반 제제)

[1495] 2. 방사선 투과성 제제(전유, VoLumen®, 물)

[1496] 중요 사항: 영상화 방식, 해부학적 범위, 및 획득 매개변수는 각 환자의 모든 영상화 방문에서 일관되게 유지했어야 한다.

[1497] 6.1.14 피임에 대한 가이드

[1498] 이 가이드의 목적을 위해, 환자가 선호하는 생활습관과 일관된 경우, 완전한 금욕은 허용 가능한 피임 형태이다. 완전한 금욕은 사전 동의 시부터 시작하여 연구 내내 계속해서 전신 노출의 종료까지(연구 약물의 최종 투약의 적어도 6개월 후)의 금욕으로 정의된다.

[1499] **고도로 효과적인 피임(임신 방지)을 위해 허용 가능한 방법**

[1500] 가임 환자 또는 가임 파트너가 있고 임신을 야기할 수 있는 방식으로 성생활을 하는 환자는 하기 방법 중 임의의 2개를 선택했을 수 있다(아래에서 허용 가능한 조합을 참고한다):

[1501] • 금기되지 않는 한, 호르몬제(프로게스틴 단독 알약 제외, 방법은 배란 억제와 연관되어야 함)

[1502] • 실패율 1% 미만의 자궁내 장치

[1503] • 난관결찰술

[1504] • 정관절제술(수술일로부터 적어도 90일 후 정자 분석으로 무정자증이 문서화됨)

[1505] • 장벽 방법(살정제를 포함하거나 포함하지 않는 남성용 또는 여성용 콘돔, 살정제를 포함하거나 포함하지 않는 자궁경부 캡, 살정제를 포함하거나 포함하지 않는 격막)

[1506] • 가임 개인은 초경을 경험했고 외과적 불임술(예를 들어, 자궁절제술, 양측 난관절제술, 양측 난소절제술)을 받지 않았거나 폐경을 완료하지 않은 여성으로 태어난 임의의 개인으로 정의된다. 폐경은 다른 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 원인의 부재 하에 45세 초과의 여성으로 태어난 사람에서 12개월의 무월경으로 임상적으로 정의된다.

[1507] • 장벽 방법은 반드시 장벽 방법이 아닌 고도로 효과적인 피임 방법과 함께 사용해야 한다. 이중 장벽 방법을 포함하는 장벽 방법만으로는 고도로 효과적인 피임 조치로 간주되지 않는다(허용 불가능한 피임 방법 참고).

[1508] 허용 가능한 피임 방법의 조합은 호르몬 방법과 정관절제술, 호르몬 방법과 장벽 방법, 자궁내 장치와 정관절제술, 자궁내 장치와 장벽 방법, 난관결찰술과 정관절제술, 및 난관결찰술과 장벽 방법을 포함한다.

[1509] 정액에 대한 2차 노출을 방지하기 위한 허용 가능한 방법은 하기와 같다: 옵션 1 - 남성용 콘돔(살정제를 포함하거나 포함하지 않음)과 자궁경부 캡 및 옵션 2 - 남성용 콘돔(살정제를 포함하거나 포함하지 않음)과 격막. 남성으로 태어나고 임신 또는 모유 수유 중인 사람과 성생활을 한 대상체는 옵션 1 또는 2의 피임법을 사용했어야 한다.

[1510] 허용 불가능한 피임 방법은 주기적 금욕, 살정제 단독 사용, 무피임, 프로게스틴 단독 알약, 철회, 여성용 및 남성용 콘돔의 병용 사용, 주기 조절 및 장벽 방법 단독 사용(이중 장벽 방법 포함)을 포함한다.

[1511] **6.1.15 iRECIST: 면역치료제를 시험하는 시험에서 사용하기 위한 반응 기준에 대한 가이드라인**

[1512] 반응은 또한 면역 기반 치료제(iRECIST) 가이드라인(Seymour 2017)에 대한 변형된 RECIST 1.1을 사용하여 평가하였다. 면역치료제는 면역 세포의 침윤을 초래하여 악성 병변 크기의 일시적 증가 또는 검출 불가능한 병변의 검출 가능해짐을 야기했을 수 있다. 이 기준은 여러 측면에서 고형 종양의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1에서와 동일했지만 종양 부담의 증가 또는 새로운 병변의 출현이 실제 종양 진행을 반영하지 않는 경우를 설명하기 위해 조정하였다.

[1513] 주요 차이를 아래에 기재한다. iRECIST 가이드라인을 사용하여 정의된 모든 반응은 접두사와 함께 지정된다. iRECIST 시점 및 최고 반응은 별도로 기록하였다.

[1514] **질환 진행 확인**

[1515] RECIST 버전 1.1과 달리, iRECIST 가이드라인은 진행의 확인을 필요로 하고 용어 iUPD(확인되지 않은 면역 진행성 질환) 및 iCPD(확인된 면역 진행성 질환)를 사용한다. 확인 스캔은 이 시험의 목적을 위해 iUPD 적어도 4주 후, 그러나 최대 9주 후에 수행했어야 한다.

[1516] 하기 중 1개 이상에 의해 실증된 바와 같이 나타난, 마지막 평가와 비교하여 종양 부담의 추가 증가의 경우,

iCPD가 확인되었다:

[1517] • 표적, 비표적 질환 또는 새로운 병변에서 RECIST 버전 1.1 진행의 정의가 충족된 경우(최저치로부터) 종양 부담의 계속적 증가(iUPD로부터)

[1518] • 합계의 절대값의 적어도 5 mm 증가를 포함하여 악화된 표적 질환의 진행

[1519] • 종양 부담의 증가와 함께 비표적 질환의 계속적인 명확한 진행

[1520] • 이전에 확인된 새로운 병변(들)의 크기 증가(새로운 표적 병변으로 간주될 병변 합계의 절대값의 적어도 5 mm 증가) 또는 추가의 새로운 병변.

[1521] • RECIST 버전 1.1 기준이 새로운 추가 병변의 출현을 포함하여 이전에 진행이 확인되지 않은 병변 유형(표적 및/또는 비표적 및/또는 새로운 병변)에서 충족됨

[1522] 다음 평가에서 i iUPD가 확인되지 않은 경우, 적절한 반응이 배정되었다(기준을 여전히 충족하지만 악화되지 않은 경우 iUPD, 또는 기준선과 비교하여 기준을 충족하면 iSD[면역 안정한 질환], iPR[면역 부분 반응] 또는 iCR[면역 완전 반응]). 추가 상세사항은 iRECIST 가이드라인(Seymour 2017)을 참조한다.

[1523] **새로운 병변**

[1524] 새로운 병변은 RECIST 버전 1.1 기준(최대 5개 병변, 부위당 2개 이하, 림프절 병변의 경우 적어도 장축은 10 mm 또는 단축 15 mm)을 사용하여 나타난 바와 같이 평가 및 측정했어야 하며, 기준선 표적 및 비표적 병변과 명확히 구별하기 위해 새로운 병변-표적(NLT) 및 새로운 병변-비표적(NLNT)으로 기록했어야 한다.

[1525] 새로운 병변은 iUPD(또는 iCPD)를 유도하기 위해 NLT 또는 NLNT 기준을 충족할 수 있다. 그러나 표적 병변의 측정은 기준선에서 확인된 원래 표적 병변의 측정 합계에 포함해서는 안 된다. 오히려 이러한 측정은 증례 보고 양식에서 별도로 수집하였다.

[1526] **6.2 실시예 2 - 이전에 치료받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(1a/mUC)을 갖는 시스플라틴 부적격 환자(Pts)에서 펨브롤리주맙(P)을 포함하거나 포함하지 않는 엔포르투맙 베도틴(EV); 코호트 K 데이터에 대한 추가 3개월 추적**

[1527] **6.2.1 배경**

[1528] 위에서 논의한 바와 같이, 이용 가능한 치료 옵션에도 불구하고, 1선 치료 설정에서 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(1a/mUC)을 갖는 시스플라틴 부적격 환자에 대해 충족되지 않은 요구가 여전히 상당하다. Gem-carbo(즉, 젬시타빈 및 카보플라틴의 조합)에 이어 아벨루맙 유지는 백금 기반 화학치료법 후 진행되지 않는 환자만 이용 가능하다. PD-1/L1 억제제 단일치료법은 선택 환자만 이용 가능하다.

[1529] 엔포르투맙 베도틴(EV) + 펨브롤리주맙(P) 조합은 이전에 치료받지 않은 1a/mUC 환자에서 빠르고 지속적인 반응(68% 확인된 ORR[95% CI: 58.7 내지 76.0])(위의 표 24 참고) 및 관리 가능한 안전성 프로파일을 갖는다.

[1530] 18개월의 중앙값 추적 후, 하기 실시예는 실시예 1에 나타낸 EV-103 코호트 K의 결과에 대한 업데이트이다(즉, 실시예 1 대비 3개월 추가 추적).

[1531] **6.2.2 EV-103 코호트 K - 요로상피 암종 환자에서의 공개 표지, 다중 코호트, 1b/2상 연구의 일부.**

[1532] EV에 대한 투약은 3주 주기마다 제1일 및 제8일에 1.25 mg/kg IV 및 제1일에 펨브롤리주맙(P) 200 mg IV였다. 1차 종점은 BICR에 따른 RECIST v1.1에 의해 확인된 ORR이었다. 주요 2차 종점은 연구자에 의한 RECIST v1.1에 따라 확인된 ORR, BICR에 의한 및 연구자에 의한 DOR, DCR, PFS, 및 OS, 안전성/내약성, 및 실험실 이상이었다.

[1533] 샘플 크기는 95% CI를 특징으로 하는 ORR에 대한 추정치의 정밀도에 기반하였다. 두 치료 아암 간 공식적인 통계적 비교는 수행하지 않았다.

[1534] 계층화 요인은 간 전이(유/무) 및 ECOG PS(0, 1 또는 2)였다. 탐색적 종점은 약동학, 항치료제, 항체, 기준선 PD-L1 상태와 넥틴-4 발현을 포함하는 활성의 바이오마커, 연구자에 의한 후속 치료법 중의 무진행 생존 기간 및 환자 보고 결과였다.

[1535] **6.2.3 방법**

[1536] 1a/mUC를 갖는 치료받지 않은 부적격 환자는 3주 주기를 사용하여 단일치료법으로의 EV(1.25 mg/kg, 제1일, 제8일)(EV 단일) 또는 P(200 mg, 제1일)와의 조합으로 1:1로 무작위화하였다. 1차 종점은 맹검처리된 독립 중앙 검토(BICR)에 의한 RECIST v1.1에 따른 확인된 객관적 반응율(cORR)이었다. 2차 종점은 반응 지속기간(DOR), 질환 제어율(DCR), 무진행 생존 기간(PFS), 전체 생존 기간(OS) 및 안전성을 포함했다. 치료 아암 간 공식적인 통계적 비교는 계획하지 않았다.

[1537] 6.2.4 결과

[1538] 이 실시예에 기재된 시스플라틴 기반 화학치료법을 수여받을 수 없는 절제 불가 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(1a/mUC) 환자에서 1선 치료로서 펨브롤리주맙과 조합된 엔포르투맙 베도틴의 1b/2상 연구는 149명의 대상체가 등록하여 등록을 완료했다. 연구의 EV + 펨브롤리주맙 아암에서 임의의 양의 연구 약물을 수여받은 대상체 수는 76명이었다. 연구의 EV 단일 아암에서 임의의 양의 연구 약물을 수여받은 대상체 수는 73명이었다.

[1539] 인구 통계와 관련하여, 표 41에 나타난 바와 같이, 인구 통계 및 기준선 질환 특성은 1L 시스플라틴 불적격 LA/mUC 집단을 대표한다.

표 41

	EV+pembro (N=76)	EV 단일 (N=73)
남성 성별, n(%)	54(71.1)	56(76.7)
연령(세), 중앙값(범위)	71(51, 91)	74(56, 89)
백인종, n(%)	61(80.3)	55(75.3)
ECOG PS, n(%)		
0	33(43.4)	28(38.4)
1	33(43.4)	35(47.9)
2	10(13.2)	10(13.7)
원발성 종양 위치(%)		
하부관	46(60.5)	51(69.9)
상부관	30(39.5)	21(28.8)
전이성 질환 부위(들)[a], n(%)		
뼈	19(25.0)	21(28.8)
간	13(17.1)	13(17.8)
폐	37(48.7)	30(41.1)
전이 범주, n(%)		
림프절 단독	10(13.2)	12(16.4)
내장 질환	64(84.2)	60(82.2)
해당없음[b]	2(2.6)	1(1.4)

[a] 핵심 부위만 확인된다. 환자는 1개 초과의 위치에서 전이성 질환을 가졌을 수 있음

[b] 환자는 림프절 또는 원위 장기로의 전이 없이 국소 진행성 질환을 가졌음

[1540]

[1541] 표 42는 환자 배치의 요약을 제공한다. 총 149명의 환자가 치료받았다(EV + pembro, N=77, 및 EV 단일, N=74, 총 149명의 환자가 치료받음). EV + 펨브롤리주맙에 대한 중앙값 추적(95% CI)은 17.6(16.03,

20.37)개월이었다. EV 단일에 대한 중앙값 추적(95% CI)은 18.2(15.90, 20.07)개월이었다.

표 42

	EV+pembro (N=77)	EV 단일 (N=74)
치료받은 환자, n	76	73
치료 중인 환자, n(%)	19(24.7)	6(8.1)
치료를 벗어난 환자, n(%)	57(74.0)	67(90.5)
치료 중단 이유, n(%)		
진행성 질환	35(45.5)	40(54.1)
유해 사례	13(16.9)	20(27.0)
환자 결정	4(5.2)	3(4.1)
의사 결정	3(3.9)	3(4.1)
기타	2(2.6)	1(1.4)
연구를 벗어난 환자, n(%)	26(33.8)	33(44.6)
연구 중단 이유, n(%)		
사망	23(29.9)	30(40.5)
환자 동의 철회	2(2.6)	2(2.7)
기타	1(1.3)	1(1.4)

[1542]

[1543] BICR에 따르면, EV + 펨브롤리주맙의 신속한 반응을 갖는 확인된 ORR은 표 43에 나타낸 바와 같이, 64.5%(95% CI, 52.7%, 75.1%)였다. EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우, 첫 번째 평가(9주차±1주)에 42/49(85.7%)건의 반응이 관찰되었다. cORR은 모든 사전 지정된 하위군에 걸쳐 일관되었다. 또한, EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우, 간전이 환자에서 7/13(53.8%)건의 cORR이 관찰되었다. EV 단일 그룹의 경우, 관찰된 활성은 2L + 1a/mUC에서의 이전 결과와 일관되었다.

표 43

	EV+pembro (N=76)	EV 단일 (N=73)
확인된 ORR, n(%) (95% CI)	49(64.5) (52.7, 75.1)	33(45.2) (33.5, 57.3)
최고 전체 반응, n(%)		
완전 반응	8(10.5)	4(5.5)
부분 반응	41(53.9)	29(39.7)
안정한 질환	17(22.4)	25(34.2)
진행성 질환	6(7.9)	7(9.6)
평가 불가	3(3.9)	5(6.8)
평가 없음	1(1.3)	3(4.1)
중앙값 객관적 반응까지의 시간(개월)(범위)	2.07(1.1, 6.6)	2.07(1.9, 15.4)
중앙값 치료 주기수(범위)	12.0(1, 34)	8.0(1, 33)

[1544]

[1545] BICR에 따르면, EV + 펨브롤리주맙 그룹에 대한 중앙값 DOR에는 도달하지 못했다(**도 15** 및 표 44 참고). 12개월차에, 반응체의 65.6%가 여전히 반응하고 있었다. EV 단일 그룹의 경우, 중앙값 DOR은 13.2개월(6.14, -)이었다(표 44 참고).

표 44

	EV+pembro (N=76)	EV 단일 (N=73)
반응체, n	49	33
진행 사례, n	14	14
mDOR(95% CI), 개월	- (10.25, -)	13.2 (6.14, -)
DOR ≥12 개월, %	65.6	59.7

[1546]

[1547] 질환 제어율(DCR)은 EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우 86.6%(77.1, 93.5)였다[데이터는 나타내지 않음]. EV 단일 그룹의 경우, DCR은 79.5%(68.4, 88.0)였다[데이터는 나타내지 않음].

[1548] BICR에 따르면, EV + 펨브롤리주맙 그룹의 중앙값 PFS에는 도달하지 못했다(**도 16** 및 표 45 참고). EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우, 6개월차 및 12개월차 PFS율(95% CI)은 각각 73.8%(62.01, 82.42) 및 54.5%(41.74, 65.61)였다(**도 16** 및 표 45 참고). EV 단일 그룹의 경우, 중앙값 PFS는 8.2(6.05, 15.28)개월이었다(표 45 참고). 또한, EV 단일 그룹의 경우, 6개월차 및 12개월차 PFS율은 각각 64.2%(51.09, 74.69) 및 40.3%(26.62, 53.60)였다[데이터는 나타내지 않음].

표 45

	EV+pembro (N=76)	EV 단일 (N=73)
PFS 사례, n	33	37
mPFS(95% CI), 개월	- (8.31, -)	8.2 (6.05, 15.28)
12 개월차 PFS, %	54.5	40.3

[1549]

[1550] BICR에 따르면, EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우 중앙값 OS에는 도달하지 못했다(**도 17** 및 표 46 참고). EV + 펨브롤리주맙 그룹의 경우, 6개월차 및 12개월차 OS율(95% CI)은 각각 88.2%(78.48, 93.65) 및 81.5%(70.78, 88.61)였다(**도 17** 및 표 46 참고). EV 단일 그룹의 경우, 중앙값 OS는 21.7(15.47, -)이었다(표 46 참고). 또한, EV 단일 그룹의 경우, 6개월차 및 12개월차 OS율은 각각 83.6%(72.87, 90.31) 및 69.7%(57.68, 78.87)였다[데이터는 나타내지 않음].

표 46

	EV+pembro (N=76)	EV 단일 (N=73)
OS 사례, n	23	30
mOS(95% CI), 개월	- (21.39, -)	21.7 (15.47, -)
12 개월차 OS, %	81.5	69.7
중앙값 추적 시간, 개월	17.6	18.2

[1551]

[1552] 표 47은 EV + 펨브롤리주맙 및 EV 단일 치료군에 대한 치료 관련 유해 사례(TRAE)를 제공한다. EV + 펨브롤리주맙으로 가장 일반적인 TRAE는 피로, 말초 감각 신경병증, 반구진 발진 및 탈모였다(표 47 참고). EV + 펨브롤리주맙군의 경우, 19명(25%)의 환자가 심각한 TRAE를 가졌다. EV 단일군의 경우, 11명(15.1%)의 환자가 심각한 TRAE를 가졌다. EV + 펨브롤리주맙군의 경우, 3명(3.9%)의 환자가 사망을 야기하는 TRAE(간질폐렴, 호흡 부전 또는 패혈증)를 가졌다. EV 단일군의 경우, 2명(2.7%)의 환자가 사망을 야기하는 치료 관련 유해 사례(다발성 장기 기능장애 또는 호흡 부전)를 가졌다.

표 47

환자의 20% 이상의 선호되는 용어에 의한 임의의 등급의 TRAE.	EV+pembro (n=76) n(%)		EV 단일 (n=73) n(%)	
	임의의 등급	≥등급 3	임의의 등급	≥등급 3
전체	76(100.0)	49(64.5)	68(93.2)	34(46.6)
피로	43(56.6)	7(9.2)	29(39.7)	6(8.2)
말초 감각 신경병증	41(53.9)	1(1.3)	32(43.8)	2(2.7)
반구진 발진	36(47.4)	13(17.1)	21(28.8)	1(1.4)
탈모	35(46.1)	0	27(37.0)	0
가려움증	30(39.5)	3(3.9)	19(26.0)	1(1.4)
미각이상	23(30.3)	0	25(34.2)	0
체중 감소	23(30.3)	3(3.9)	22(30.1)	1(1.4)
설사	22(28.9)	5(6.6)	20(27.4)	4(5.5)
식욕 감소	20(26.3)	0	28(38.4)	0
메스꺼움	21(27.6)	0	26(35.6)	1(1.4)
건조한 눈	16(21.1)	0	8(11.0)	0

[1553]

[1554] 표 48은 EV에 대한 특별 관심 TRAE를 제공한다. EV에 대한 특별 관심 TRAE의 대부분은 저등급이었다(표 48 참고). 피부 반응은 EV + 펨브롤리주맙에서 더 자주 관찰되었다. 말초 신경병증은 여전히 연구 치료 중단의 가장 일반적인 이유이다.

표 48

	EV+pembro (n=76) n(%)		EV 단일 (n=73) n(%)	
	임의의 등급	≥등급 3	임의의 등급	≥등급 3
피부 반응	51(67.1)	16(21.1)	33(45.2)	5(6.8)
말초 신경병증	48(63.2)	2(2.6)	40(54.8)	2(2.7)
안구 장애	20(26.3)	0	21(28.8)	0
건조한 눈	20(26.3)	0	21(28.8)	0)
흐린 시야	2(2.6)	0	5(6.8)	0
각막 장애	0	0	4(5.5)	0
고혈당증	11(14.5)	5(6.6)	8(11.0)	7(9.6)
주입 관련 반응	3(3.9)	0	4(5.5)	0

[1555]

[1556] 펨브롤리주맙에 대한 특별 관심 TRAE는 중증 피부 반응을 제외하고는, 펨브롤리주맙 단일치료법으로 이전에 관찰된 결과와 일관되었으며, 이 연구에서 더 높은 발생률로 보고되었다(표 49 참고).

표 49

	EV+pembro (n=76) n(%)	
	임의의 등급	≥등급 3
중증 피부 반응[a]	21(27.6)	15(19.7)
갑상샘기능저하증	10(13.2)	0
간질폐렴	7(9.2)	4(5.3)
부신 기능부전	3(3.9)	0
결장염	3(3.9)	1(1.3)
갑상샘기능항진증	3(3.9)	0
주입 반응	3(3.9)	0
간염	2(2.6)	2(2.6)
근무력증 증후군	2(2.6)	2(2.6)
근염	2(2.6)	0
췌장염	2(2.6)	1(1.3)
뇌하수체염	1(1.3)	0
심근염	1(1.3)	0
신장염	1(1.3)	1(1.3)
갑상샘염	1(1.3)	0

[a]이들 사례를 보고하기 위한 분석이 EV 및 펨브롤리주맙 단일치료법을 위해 개발된 상이한 방법론을 사용하여 수행되었으므로, EV에 대한 치료 관련 AESI 및 펨브롤리주맙에 대한 특별 관심 TEAE에 대해 보고된 피부 반응 비율에 차이가 있다.

[1557]

[1558] 6.2.5 결론

[1559] 18개월의 중앙값 추적 관찰에서, EV + 펨브롤리주맙은 1a/mUC를 갖는 시스플라틴 부적격 환자에서 1선 치료로서 빠르고 지속적인 반응과 함께 높은 cORR을 계속 나타낸다. 주목할 점은, 중앙값 PFS 및 OS에 아직 도달하지 못했다는 것이다. 또한, EV + 펨브롤리주맙의 조합에 대한 유해 사례는 연장된 치료 노출 후 새로운 안전성 문제 없이 관리 가능한 안전성 프로파일을 나타낸다. EV 단일치료법 결과는 일반적으로 2L + 1a/mUC에서의 사전 결과와 일관되었다. 전반적으로, 이 실시예의 데이터는 1선 치료 설정에서, 그에 대해 상당한 충족되지 않은 요구가 존재하는 환자 집단인, 1a/mUC를 갖는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 EV + 펨브롤리주맙 조합 치료법의 유효성, 안전성 및 내약성을 나타낸다.

도면

도면1aa

191P4D12의 cDNA(서열 번호: 1) 및 아미노산 서열(서열 번호: 2). 시작 메티오닌은 밑줄 쳐 표시한다. 개방 해독틀은 정지 코돈을 포함하여 핵산 264-1796으로부터 연장된다.

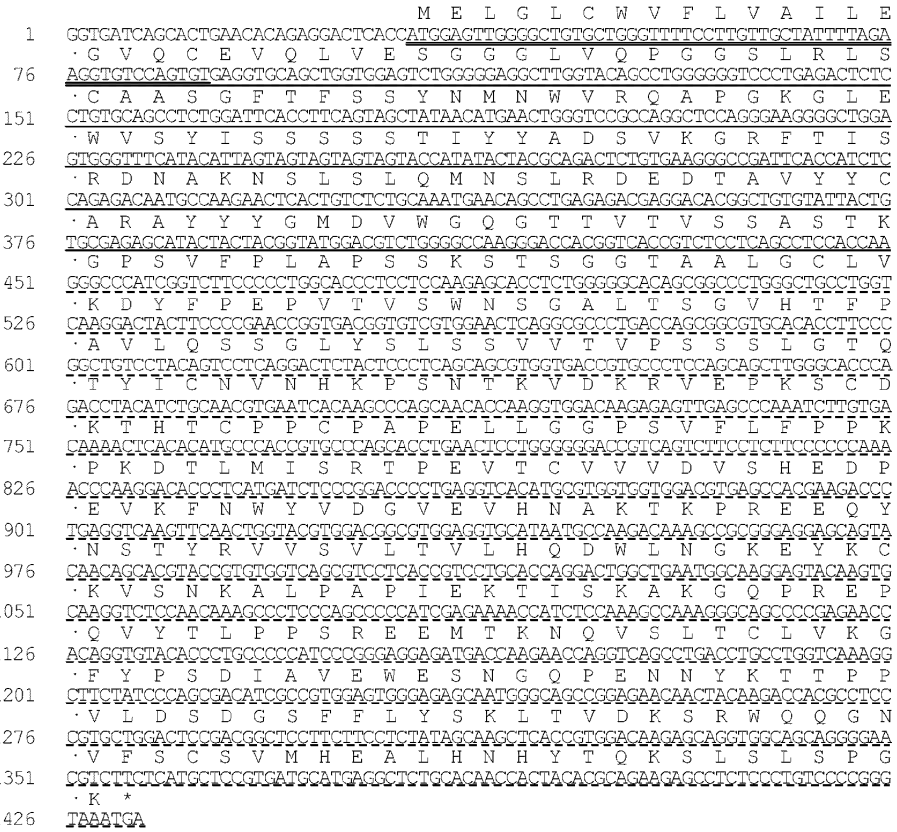
```
   1 ggccgtcgttgttggccacagcgtgggaagcagctctgggggagctcggagctcccgatc
  61 acggcttcttgggggtagctacggctgggtgtgtagaacggggccggggctggggctggg
 121 tcccctagtggagacccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttcctgccttctgggt
 181 cagttccttattcaagtctgcagccggctcccagggagatctcggtggaacttcagaaac
   1                         M  P  L  S  L  G  A  E  M  W  G  P  E
 241 gctgggcagtctgcctttcaaccATGCCCCTGTCCCTGGGAGCCGAGATGTGGGGGCCTG
  14   A  W  L  L  L  L  L  L  A  S  F  T  G  R  C  P  A  G  E
 301 AGGCCTGGCTGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCCGGTGCCCCGCGGGTG
  34   L  E  T  S  D  V  V  T  V  V  L  G  Q  D  A  K  L  P  C  F
 361 AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAACTGTGGTGCTGGGCCAGGACGCAAAACTGCCCTGCT
  54   Y  R  G  D  S  G  E  Q  V  G  Q  V  A  W  A  R  V  D  A  G
 421 TCTACCGAGGGGACTCCGGCGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
  74   E  G  A  Q  E  L  A  L  L  H  S  K  Y  G  L  H  V  S  P  A
 481 GCGAAGGCGCCCAGGAACTAGCGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
  94   Y  E  G  R  V  E  Q  P  P  P  P  R  N  P  L  D  G  S  V  L
 541 CTTACGAGGGCCGCGTGGAGCAGCCGCCGCCCCCACGCAACCCCCTGGACGGCTCAGTGC
 114   L  R  N  A  V  Q  A  D  E  G  E  Y  E  C  R  V  S  T  F  P
 601 TCCTGCGCAACGCAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTCAGCACCTTCC
 134   A  G  S  F  Q  A  R  L  R  L  R  V  L  V  P  P  L  P  S  L
 661 CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGCGGCTGCGGCTCCGAGTGCTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
 154   N  P  G  P  A  L  E  E  G  Q  G  L  T  L  A  A  S  C  T  A
 721 TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCCTGGCAGCCTCCTGCACAG
 174   E  G  S  P  A  P  S  V  T  W  D  T  E  V  K  G  T  T  S  S
 781 CTGAGGGCAGCCCAGCCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
 194   R  S  F  K  H  S  R  S  A  A  V  T  S  E  F  H  L  V  P  S
 841 GCCGTTCCTTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTCACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
 214   R  S  M  N  G  Q  P  L  T  C  V  V  S  H  P  G  L  L  Q  D
 901 GCCGCAGCATGAATGGGCAGCCACTGACTTGTGTGGTGTCCCATCCTGGCCTGCTCCAGG
 234   Q  R  I  T  H  I  L  H  V  S  F  L  A  E  A  S  V  R  G  L
 961 ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCACGTGTCCTTCCTTGCTGAGGCCTCTGTGAGGGGCC
 254   E  D  Q  N  L  W  H  I  G  R  E  G  A  M  L  K  C  L  S  E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCACATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
 274   G  Q  P  P  P  S  Y  N  W  T  R  L  D  G  P  L  P  S  G  V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAACTGGACACGGCTGGATGGGCCTCTGCCCAGTGGGG
 294   R  V  D  G  D  T  L  G  F  P  P  L  T  T  E  H  S  G  I  Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
 314   V  C  H  V  S  N  E  F  S  S  R  D  S  Q  V  T  V  D  V  L
1201 ACGTCTGCCATGTCAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTTC
 334   D  P  Q  E  D  S  G  K  Q  V  D  L  V  S  A  S  V  V  V  V
```

도면1ab

```
1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTCAGCCTCGGTGGTGGTGG
 354   G  V  I  A  A  L  L  F  C  L  L  V  V  V  V  V  L  M  S  R
1321 TGGGTGTGATCGCCGCACTCTTGTTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCATGTCCC
 374   Y  H  R  R  K  A  Q  Q  M  T  Q  K  Y  E  E  E  L  T  L  T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCTGA
 394   R  E  N  S  I  R  R  L  H  S  H  H  T  D  P  R  S  Q  P  E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGGAGGCTGCATTCCCATCACACGGACCCCAGGAGCCAGCCGG
 414   E  S  V  G  L  R  A  E  G  H  P  D  S  L  K  D  N  S  S  C
1501 AGGAGAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
 434   S  V  M  S  E  E  P  E  G  R  S  Y  S  T  L  T  T  V  R  E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCCGAGGGCCGCAGTTACTCCACGCTGACCACGGTGAGGG
 454   I  E  T  Q  T  E  L  L  S  P  G  S  G  R  A  E  E  E  E  D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAACTGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCGAGGAGGAGGAAG
 474   Q  D  E  G  I  K  Q  A  M  N  H  F  V  Q  E  N  G  T  L  R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTTGTTCAGGAGAATGGGACCCTAC
 494   A  K  P  T  G  N  G  I  Y  I  N  G  R  G  H  L  V  *
1741 GGGCCAAGCCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAccca
1801 ggcctgcctcccttccctaggcctggctccttctgttgacatgggagattttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccatttcttgcggaagatgctccccatcccactgactg
1921 cttgacctttacctccaacccttctgttcatcgggagggctccaccaattgagtctctcc
1981 caccatgcatgcaggtcactgtgtgtgtgcatgtgtgcctgtgtgagtgttgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcaagtgaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgcgt
2161 gggcaacactgtcagggtttggcgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtattttctcagaccccagagcagtattaatgatgcagaggttggaggagaga
2281 ggtggagactgtggctcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaacctgtctcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtccctgggtcagccagaggcttgaactgttacagaagccctctgccctctggtggcctc
2461 tgggcctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgccgggagcttcttgcagg
2521 aatactgctccgaatcacttttaatttttttctttttttttttcttgccctttccattagt
2581 tgtatttttttatttatttttattttttatttttttttagagatggagtctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggacttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaaa
2761 attaaagaaagcctttagatttatccaatgtttactactgggattgcttaaagtgaggcc
2821 cctccaacaccaggggttaattcctgtgattgtgaaaggggctacttccaaggcatctt
2881 catgcaggcagccccttgggagggcacctgagagctggtagagtctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcatccaccattgtttgtgataccttagg
3001 gaattgcttggacctggtgacaagggctcctgttcaatagtggtgttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtcgcctttccccctgggttttggatcactaattcaaggctcttctggatgtttc
3181 tctgggttggggctggagttcaatgaggtttatttttagctggcccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtacccaaactcttcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggcctaagggagaggctcccatccttcgttccccagccagcctaggacttcgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcatatttgtacat
3421 aaaatgatattctgtttttaaataaacagacaaaacttgaaaaa
```

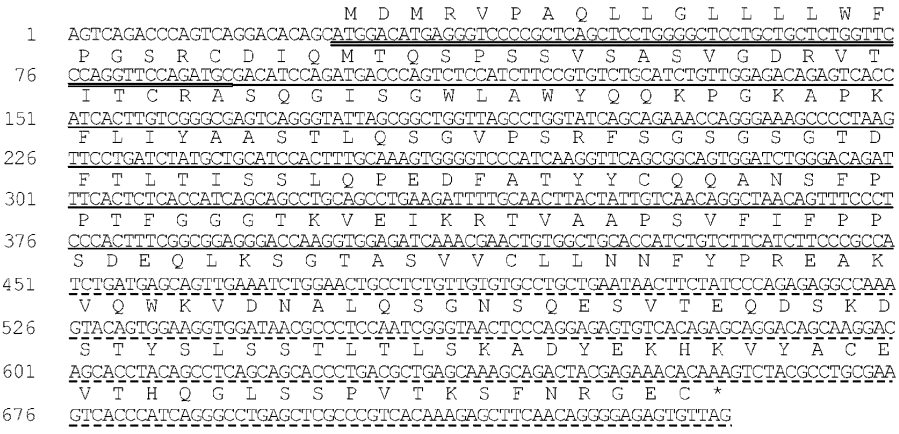
도면1b

Ha22-2(2,4)6.1 중쇄의 cDNA(서열 번호: 3) 및 아미노산 서열(서열 번호: 4).
리더 서열은 두 줄로 밑줄 쳐 표시하고, 중쇄 가변 영역은 밑줄 쳐 표시하고,
인간 IgG1 불변 영역은 점선으로 밑줄 쳐 표시한다.



도면1c

Ha22-2(2,4)6.1 경쇄의 cDNA(서열 번호: 5) 및 아미노산 서열(서열 번호: 6).
리더 서열은 두 줄로 밑줄 쳐 표시하고, 경쇄 가변 영역은
밑줄 쳐 표시하고, 인간 카파 불변 영역은 점선으로 밑줄 쳐 표시한다.



도면1d

Ha22-2(2,4)6.1 중쇄의 아미노산 서열(서열 번호: 7). 리더 서열은 두 줄로 밑줄 쳐 표시하고, 중쇄 가변 영역 (서열 번호: 22, 서열 번호: 7의 20번째부터 136번째까지의 아미노산 범위의 서열임)은 밑줄 쳐 표시하고, 인간 IgG1 불변 영역은 점선으로 밑줄 쳐 표시한다.

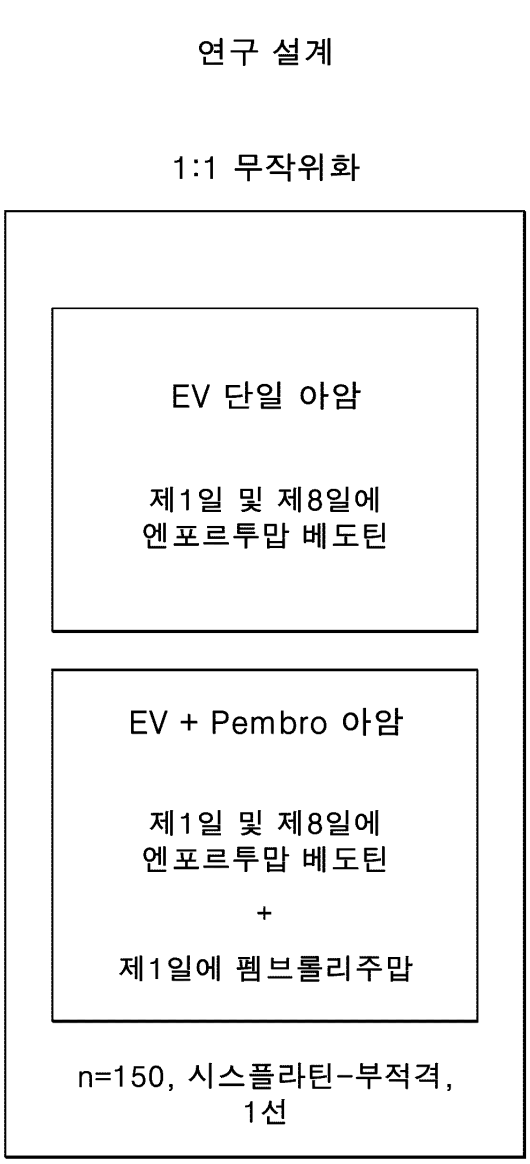
```
  1 MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSS
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK
```

도면1e

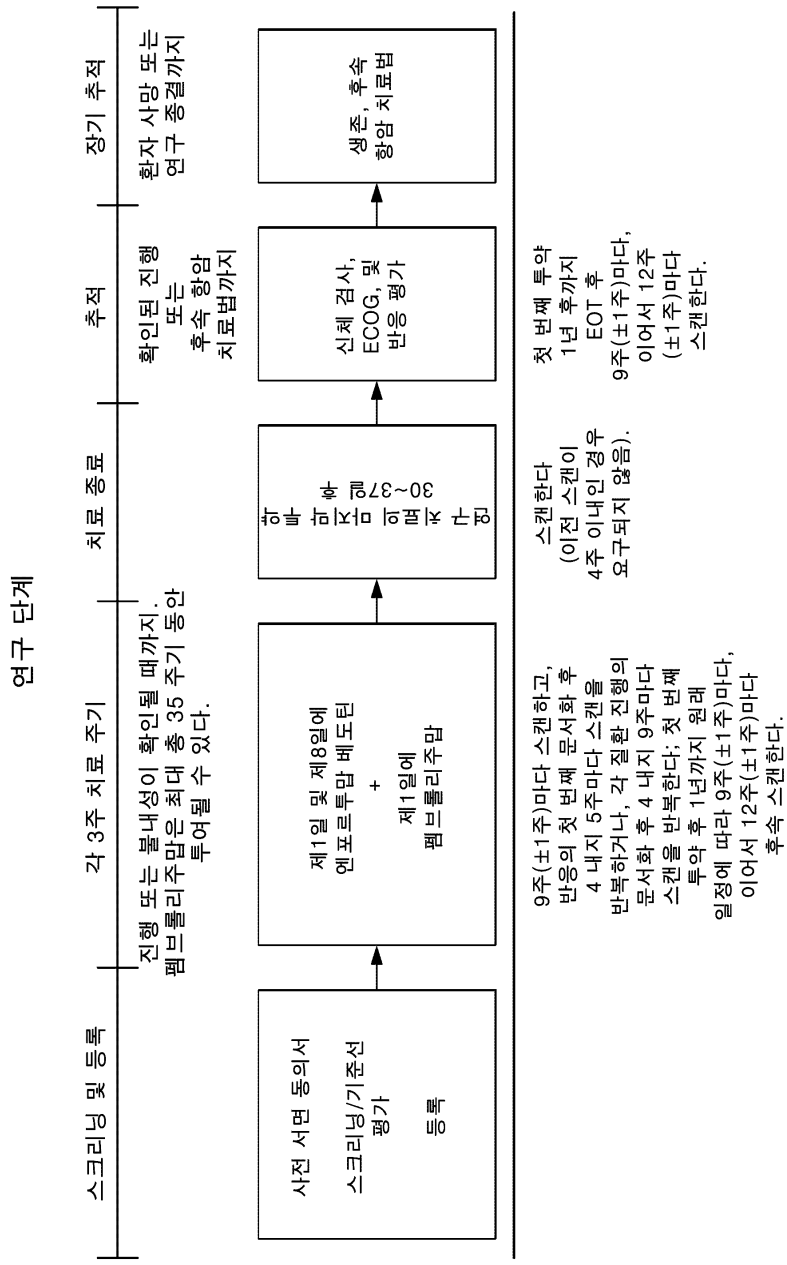
Ha22-2(2,4)6.1 경쇄의 아미노산 서열(서열 번호 8). 리더 서열은 두 줄로 밑줄 쳐 표시하고, 중쇄 가변 영역 (서열 번호: 23, 서열 번호: 8의 23번째부터 130번째까지의 아미노산 범위의 서열임)은 밑줄 쳐 표시하고, 인간 카파 불변 영역은 점선으로 밑줄 쳐 표시한다.

```
  1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG
 51 ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

도면2


연구 설계
1:1 무작위화
EV 단일 아암
제1일 및 제8일에
엔포르투맙 베도틴
EV + Pembro 아암
제1일 및 제8일에
엔포르투맙 베도틴
+
제1일에 펨브롤리주맙
n=150, 시스플라틴-부적격,
1선

도면3


연구 단계
스크리닝 및 등록
각 3주 치료 주기
치료 종료
추적
장기 추적
진행 또는 불내성이 확인될 때까지.
펨브롤리주맙은최대 총 35 주기 동안
투여될 수 있다.
확인된 진행
또는
후속 항암
치료법까지
환자 사망 또는
연구 종결까지
사전 서면 동의서
스크리닝/기준선
평가
등록
제1일 및 제8일에
엔포르투맙 베도틴
+
제1일에
펨브롤리주맙
30~37일 후
다음 주기 투여
신체 검사,
ECOG, 및
반응 평가
생존, 후속
항암 치료법
9주(±1주)마다 스캔하고,
반응의 첫 번째 문서화 후
4 내지 5주마다 스캔을
반복하거나, 각 질환 진행의
문서화 후 4 내지 9주마다
스캔을 반복한다; 첫 번째
투약 후 1년까지 원래
일정에 따라 9주(±1주)마다,
이어서 12주(±1주)마다
후속 스캔한다.
스캔한다
(이전 스캔이
4주 이내인 경우
요구되지 않음).
첫 번째 투약
1년 후까지
EOT 후
9주(±1주)마다,
이어서 12주
(±1주)마다
스캔한다.

도면4a

EORTC-QLQ-C-30

EORTC QLQ-C30(버전 3)

우리는 귀하와 귀하의 건강의 일부 사항에 대해 관심이 있습니다. 귀하에게 가장 잘 맞는 번호에 동그라미를 쳐서 모든 질문을 스스로 답해주세요. "옳은" 답변도 없고 "틀린" 답변도 없습니다. 귀하께서 제공하시는 정보는 엄격하게 비밀로 유지될 것입니다.

귀하의 이니셜을 기재해주세요:
생년월일(일, 월, 년):
오늘 날짜(일, 월, 년):

	전혀	약간	상당히	매우
1. 무거운 쇼핑 백 또는 여행가방을 운반하는 등의 긴장성 활동을 하는 데 문제가 있습니까?	1	2	3	4
2. 오래 걷는 데 문제가 있습니까?	1	2	3	4
3. 집밖으로 나가 짧게 걷는 데 문제가 있습니까?	1	2	3	4
4. 하루 동안 침대나 의자에 머물러야 할 필요가 있습니까?	1	2	3	4
5. 먹거나, 옷을 입거나, 스스로 씻거나, 화장실을 사용하는 데 도움이 필요합니까?	1	2	3	4

지난 주 동안:

	전혀	약간	상당히	매우
6. 귀하의 업무 또는 다른 일상 활동을 하는 데 제한이 있었습니까?	1	2	3	4
7. 귀하의 취미 또는 다른 레저 시간의 활동을 하는 데 제한이 있었습니까?	1	2	3	4
8. 호흡 곤란이 있었습니까?	1	2	3	4
9. 통증이 있었습니까?	1	2	3	4
10. 휴식이 필요했습니까?	1	2	3	4
11. 수면에 문제가 있었습니까?	1	2	3	4
12. 쇠약하게 느껴졌습니까?	1	2	3	4
13. 식욕이 감퇴했습니까?	1	2	3	4
14. 오심을 느꼈습니까?	1	2	3	4
15. 구토했습니까?	1	2	3	4
16. 변비가 있었습니까?	1	2	3	4

다음 페이지로 가세요

도면4b

지난 주 동안:

	전혀	약간	상당히	매우
17. 설사가 있었습니까?	1	2	3	4
18. 피곤했습니까?	1	2	3	4
19. 통증이 귀하의 일상 활동을 방해했습니까?	1	2	3	4
20. 신문을 읽거나 텔레비젼을 시청하는 것과 같은 일에 집중하는 데 어려움이 있었습니까?	1	2	3	4
21. 긴장감을 느꼈습니까?	1	2	3	4
22. 불안했습니까?	1	2	3	4
23. 과민감을 느꼈습니까?	1	2	3	4
24. 우울감을 느꼈습니까?	1	2	3	4
25. 사물을 기억하는 데 어려움이 있었습니까?	1	2	3	4
26. 신체적 병태 또는 의학적 치료가 귀하의 가사 생활을 방해했습니까?	1	2	3	4
27. 신체적 병태 또는 의학적 치료가 귀하의 사회 활동을 방해했습니까?	1	2	3	4
28. 신체적 병태 또는 의학적 치료가 귀하의 재정적 어려움을 유발했습니까?	1	2	3	4

하기 질문은 가장 잘 맞는 1부터 7까지의 번호에 동그라미를 쳐주세요.

29. 지난 주 동안 귀하의 전체 건강을 어떻게 평가하시겠습니까?

1 2 3 4 5 6 7

매우 불량함 매우 우수함

30. 지난 주 동안 귀하의 전체적 삶의 질을 어떻게 평가하시겠습니까?

1 2 3 4 5 6 7

매우 불량함 매우 우수함

ⓒ 1995 EORTC Quality of life Group의 상표임. 모든 권리 보유. 버전 3.0

도면5a

EQ-5D-5L

각 제목 하에, 귀하의 오늘 건강상태를 가장 잘 설명하는 상자를 하나 골라 체크하세요.

운동성

걷는 데 문제가 없다. ☐

걷는 데 약간 문제가 있다. ☐

걷는 데 중등도 문제가 있다. ☐

걷는 데 심한 문제가 있다. ☐

걸을 수 없다. ☐

자가-케어

스스로 씻거나 옷을 입는 데 문제가 없다. ☐

스스로 씻거나 옷을 입는 데 약간 문제가 있다. ☐

스스로 씻거나 옷을 입는 데 중등도 문제가 있다. ☐

스스로 씻거나 옷을 입는 데 심한 문제가 있다. ☐

스스로 씻거나 옷을 입을 수 없다. ☐

일상 활동 *(예를 들어, 업무, 공부, 가사, 가정 또는 레저 활동)*

내 일상 활동을 영위하는 데 문제가 없다. ☐

내 일상 활동을 영위하는 데 약간 문제가 있다. ☐

내 일상 활동을 영위하는 데 중등도 문제가 있다. ☐

내 일상 활동을 영위하는 데 심한 문제가 있다. ☐

내 일상 활동을 영위할 수 없다. ☐

통증/불편

통증이나 불편이 없다. ☐

약간 통증이나 불편이 있다. ☐

중등도의 통증이나 불편이 있다. ☐

심한 통증이나 불편이 있다. ☐

매우 심한 통증이나 불편이 있다. ☐

불안/우울

불안하거나 우울하지 않다. ☐

약간 불안하거나 우울하다. ☐

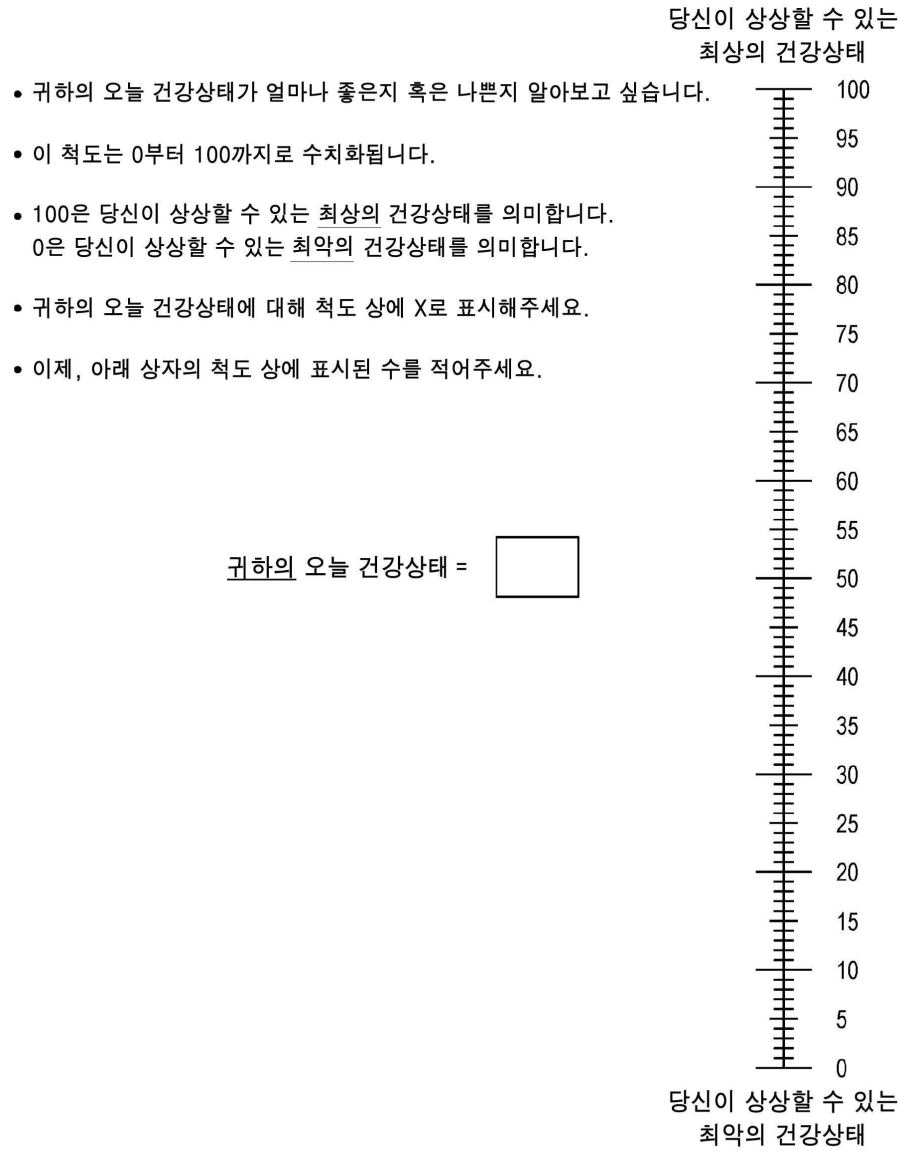
중등도로 불안하거나 우울하다. ☐

심하게 불안하거나 우울하다. ☐

매우 심하게 불안하거나 우울하다. ☐

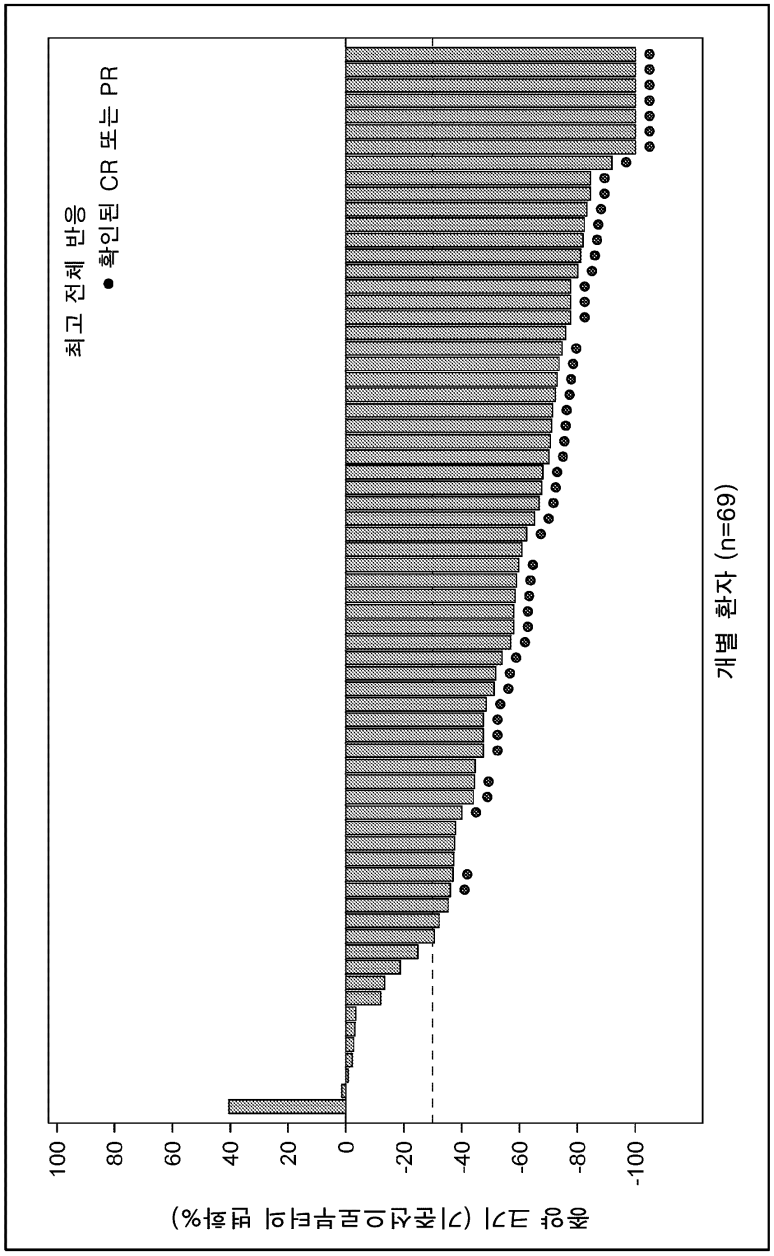
USA (English)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™ 은 EuroQol Group의 상표임

도면5b

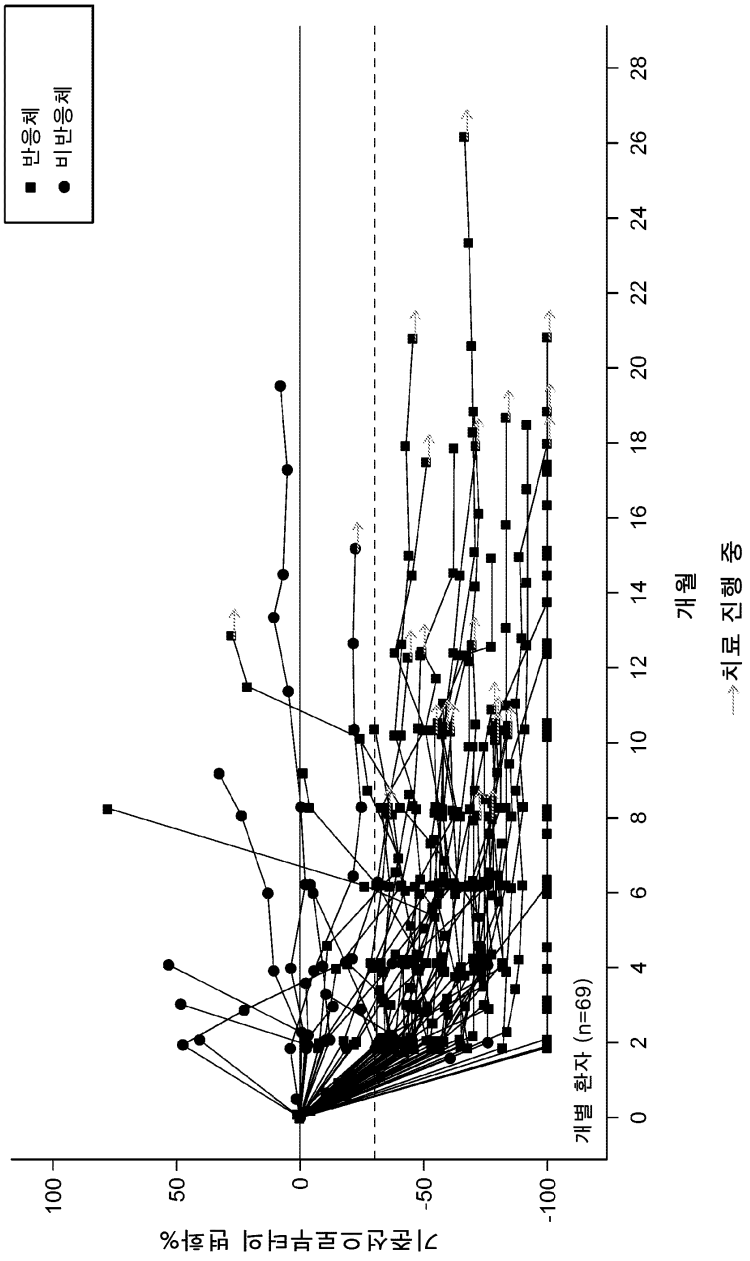


USA (English)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™ 은 EuroQol Group의 상표임

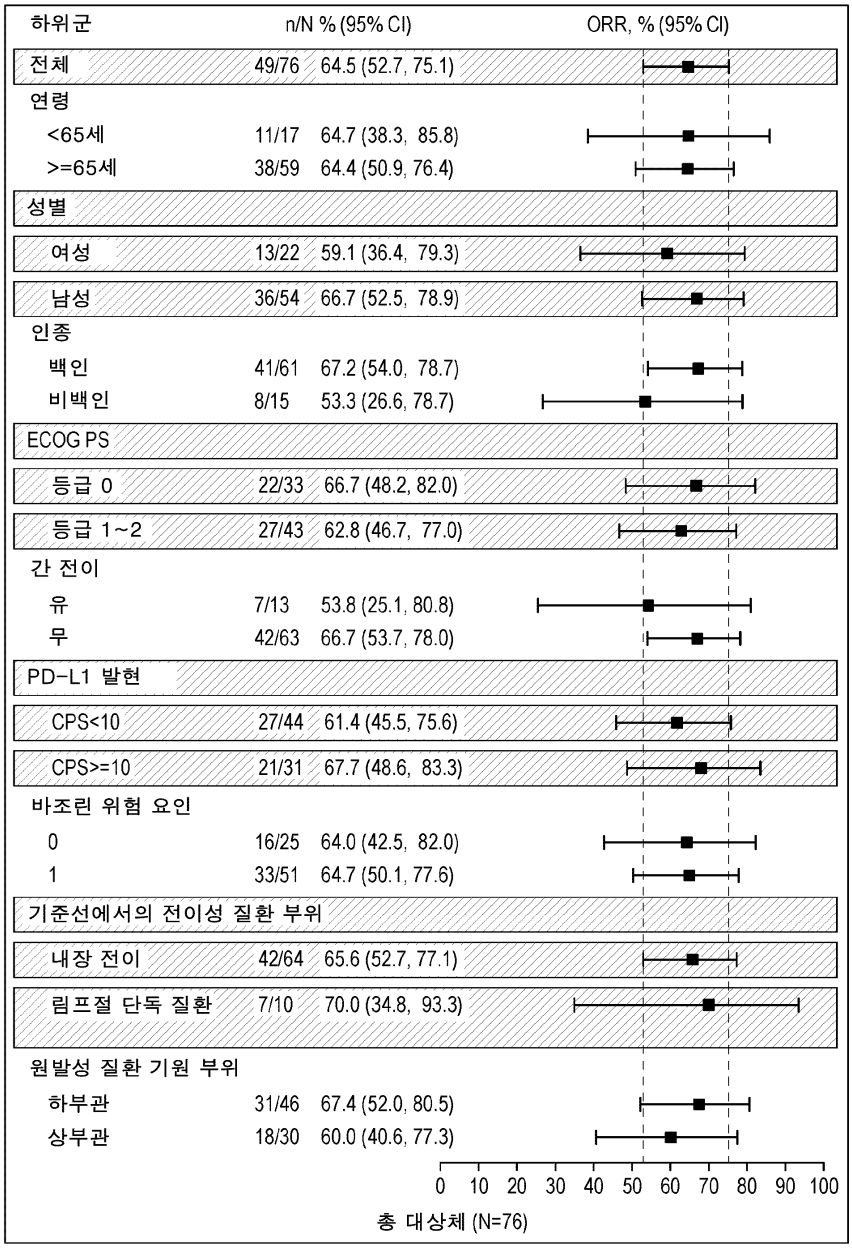
도면6


최고 전체 반응
● 확인된 CR 또는 PR
종양 크기 (기준선으로부터의 변화%)
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
개별 환자 (n=69)

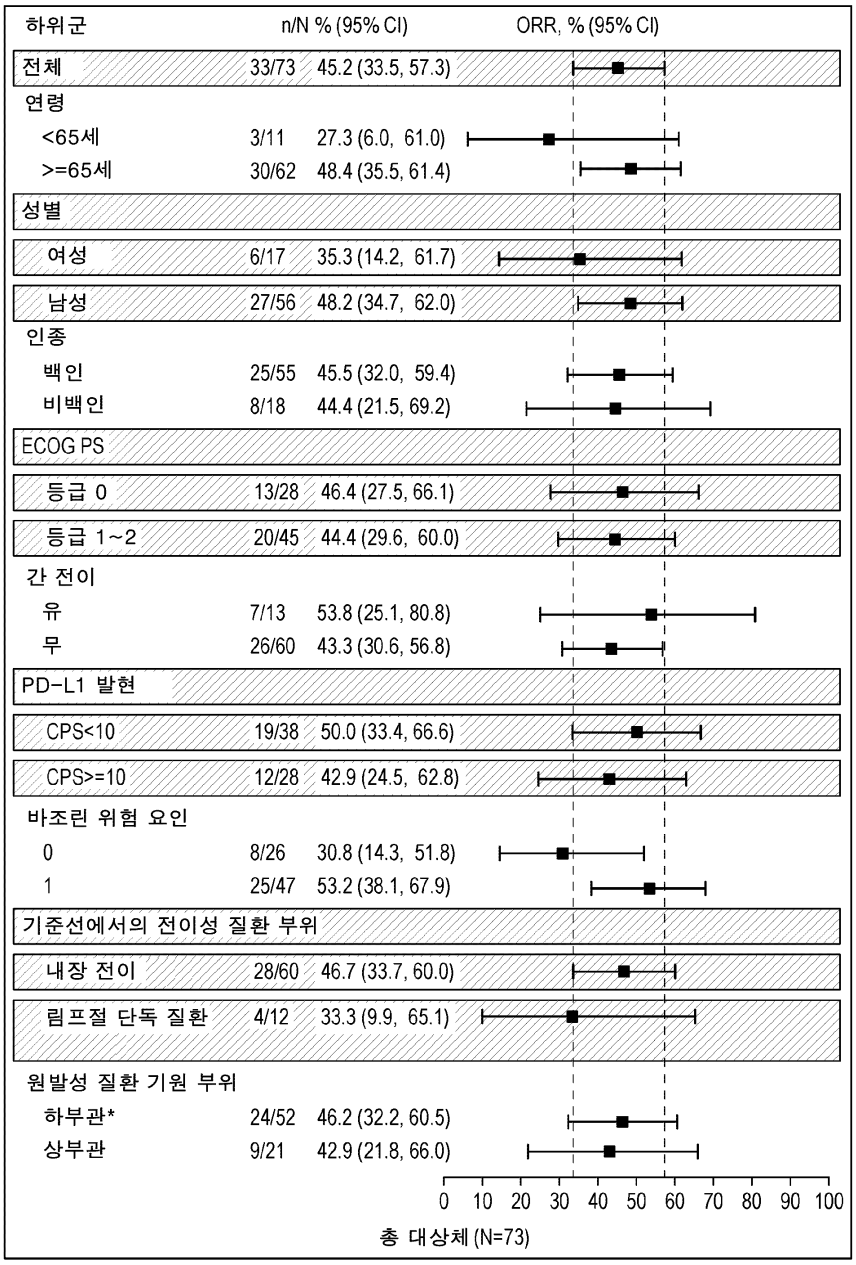
도면7


반응체
비반응체
기준선으로부터의 변화%
100
50
0
-50
-100
개별 환자 (n=69)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
개월
치료 진행 중

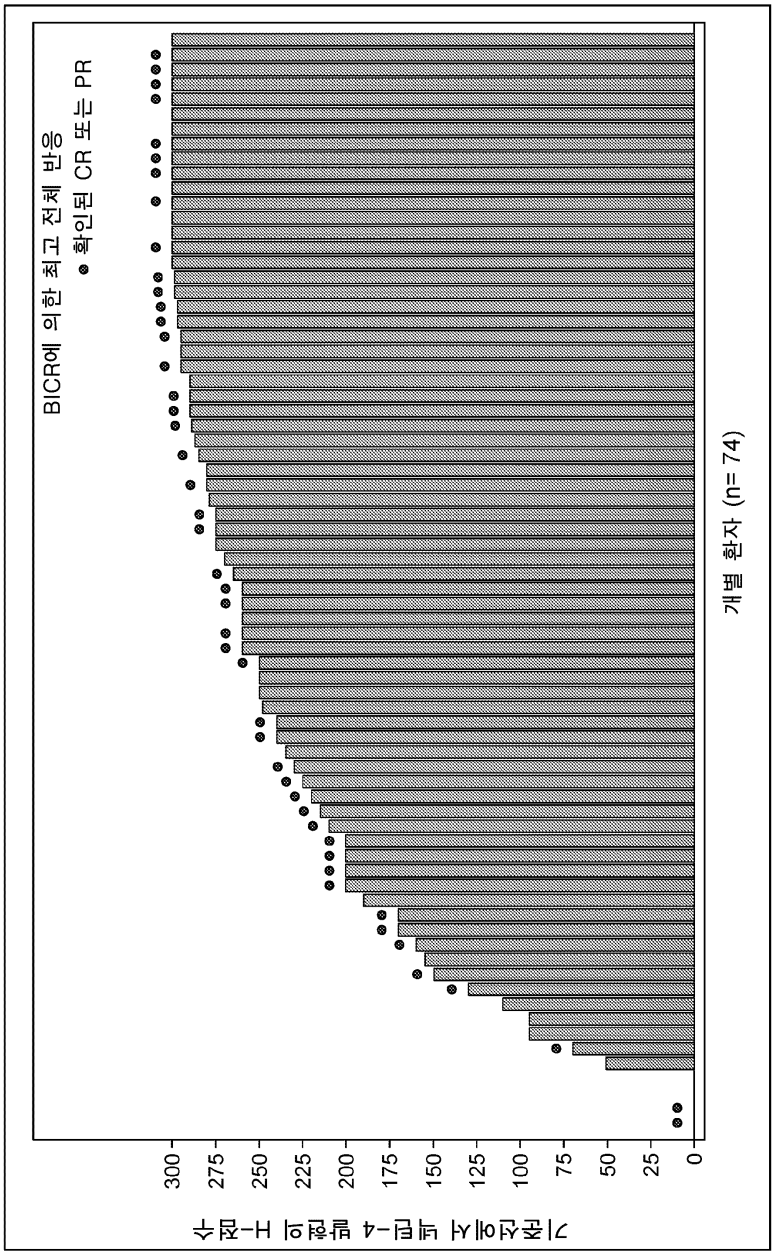
도면8


하위군
n/N % (95% CI)
ORR, % (95% CI)
전체 49/76 64.5 (52.7, 75.1)
연령
<65세 11/17 64.7 (38.3, 85.8)
>=65세 38/59 64.4 (50.9, 76.4)
성별
여성 13/22 59.1 (36.4, 79.3)
남성 36/54 66.7 (52.5, 78.9)
인종
백인 41/61 67.2 (54.0, 78.7)
비백인 8/15 53.3 (26.6, 78.7)
ECOG PS
등급 0 22/33 66.7 (48.2, 82.0)
등급 1~2 27/43 62.8 (46.7, 77.0)
간 전이
유 7/13 53.8 (25.1, 80.8)
무 42/63 66.7 (53.7, 78.0)
PD-L1 발현
CPS<10 27/44 61.4 (45.5, 75.6)
CPS>=10 21/31 67.7 (48.6, 83.3)
바조린 위험 요인
0 16/25 64.0 (42.5, 82.0)
1 33/51 64.7 (50.1, 77.6)
기준선에서의 전이성 질환 부위
내장 전이 42/64 65.6 (52.7, 77.1)
림프절 단독 질환 7/10 70.0 (34.8, 93.3)
원발성 질환 기원 부위
하부관 31/46 67.4 (52.0, 80.5)
상부관 18/30 60.0 (40.6, 77.3)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
총 대상체 (N=76)

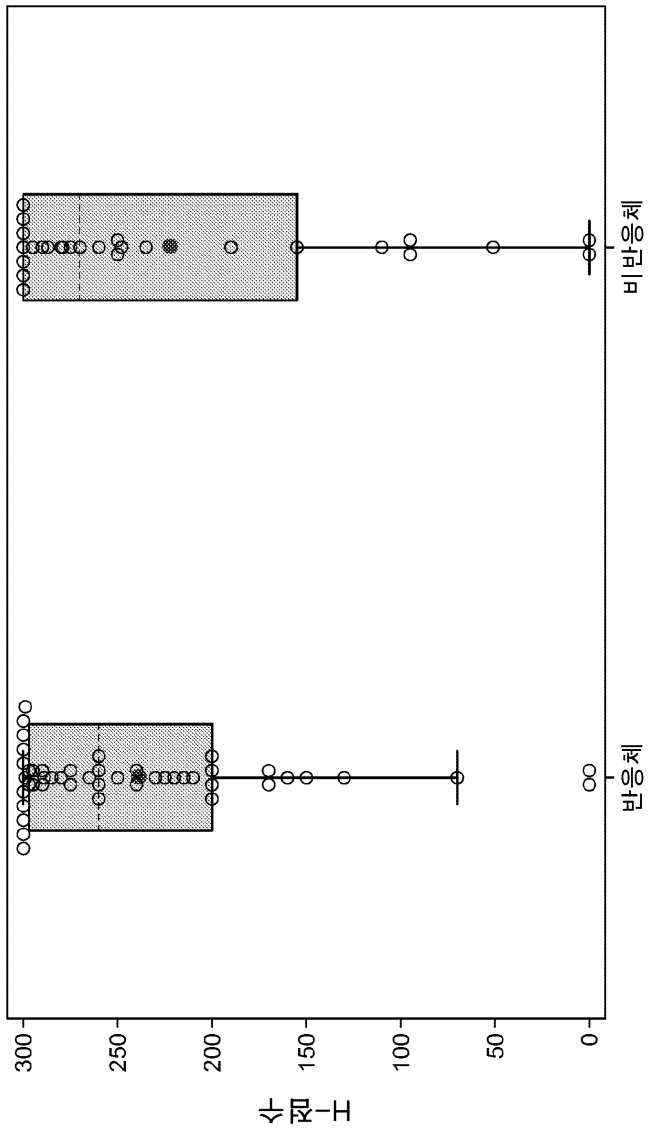
도면9


하위군
n/N % (95% CI)
ORR, % (95% CI)
전체 33/73 45.2 (33.5, 57.3)
연령
<65세 3/11 27.3 (6.0, 61.0)
>=65세 30/62 48.4 (35.5, 61.4)
성별
여성 6/17 35.3 (14.2, 61.7)
남성 27/56 48.2 (34.7, 62.0)
인종
백인 25/55 45.5 (32.0, 59.4)
비백인 8/18 44.4 (21.5, 69.2)
ECOG PS
등급 0 13/28 46.4 (27.5, 66.1)
등급 1~2 20/45 44.4 (29.6, 60.0)
간 전이
유 7/13 53.8 (25.1, 80.8)
무 26/60 43.3 (30.6, 56.8)
PD-L1 발현
CPS<10 19/38 50.0 (33.4, 66.6)
CPS>=10 12/28 42.9 (24.5, 62.8)
바조린 위험 요인
0 8/26 30.8 (14.3, 51.8)
1 25/47 53.2 (38.1, 67.9)
기준선에서의 전이성 질환 부위
내장 전이 28/60 46.7 (33.7, 60.0)
림프절 단독 질환 4/12 33.3 (9.9, 65.1)
원발성 질환 기원 부위
하부관* 24/52 46.2 (32.2, 60.5)
상부관 9/21 42.9 (21.8, 66.0)
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
총 대상체 (N=73)

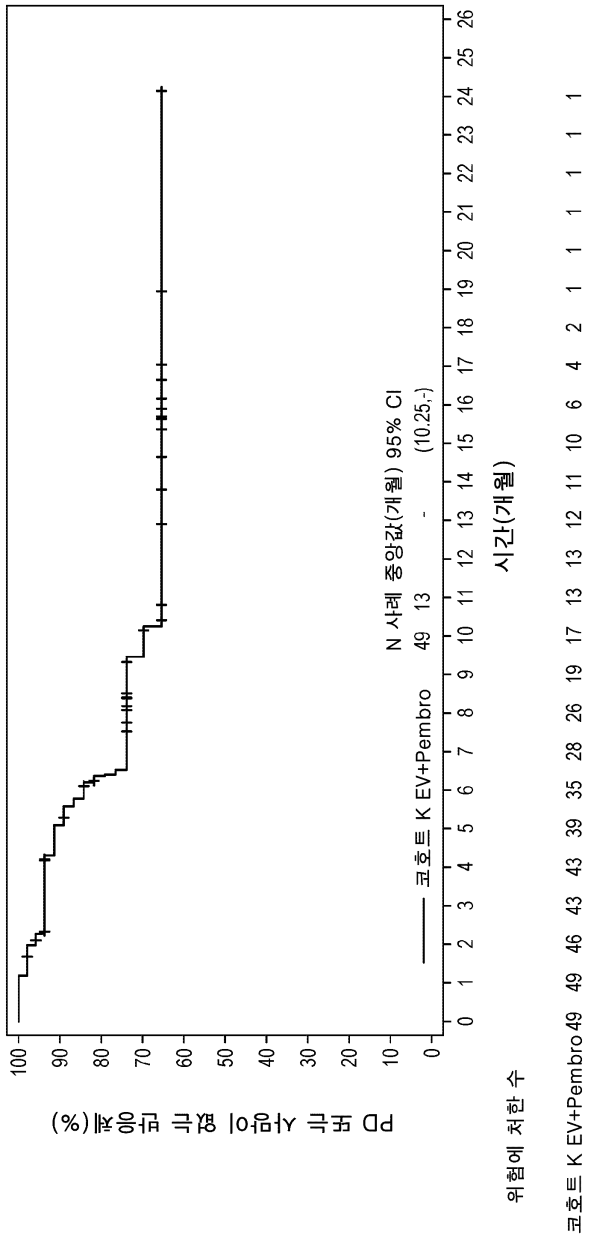
도면10


BICR에 의한 최고 전체 반응
확인된 CR 또는 PR
기준선에서 넥틴-4 발현의 H-점수
0
25
50
75
100
125
150
175
200
225
250
275
300
개별 환자 (n= 74)

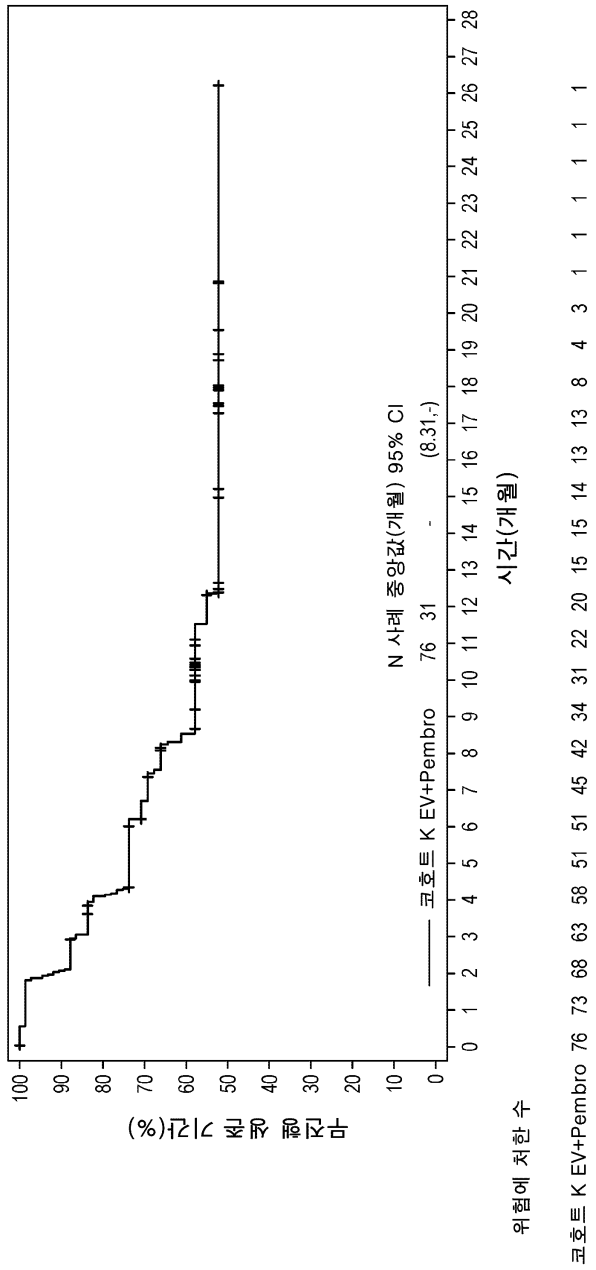
도면11



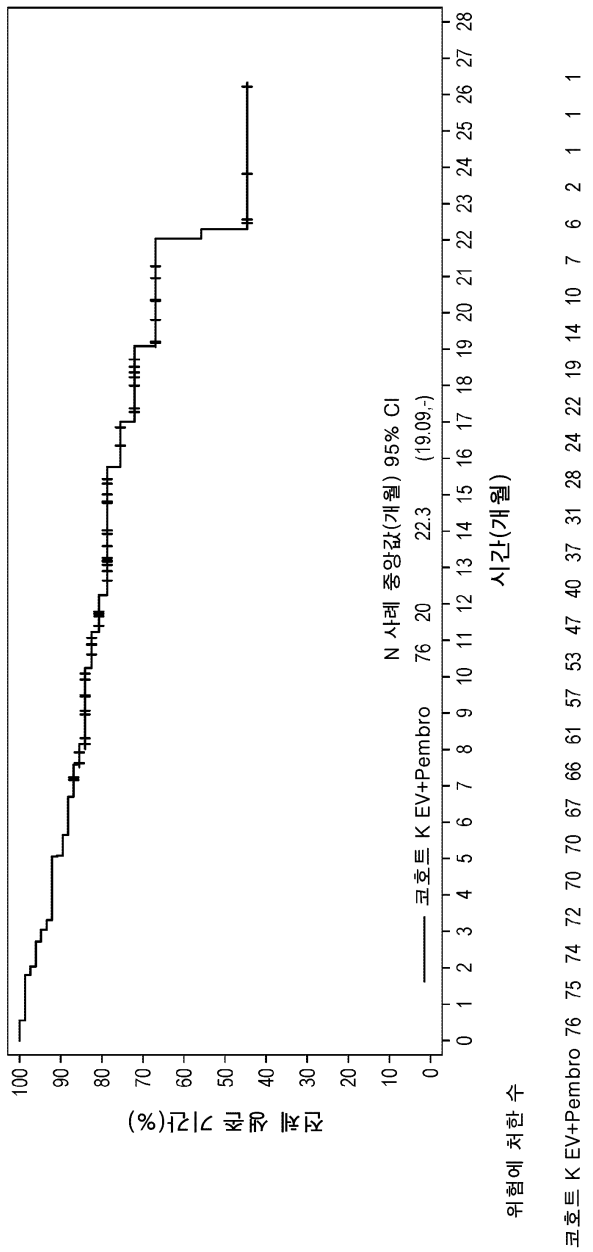
도면12


PD 또는 사망이 없는 반응률(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N 사례 중앙값(개월) 95% CI
코호트 K EV+Pembro 49 13 - (10.25,-)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
시간(개월)
위험에 처한 수
코호트 K EV+Pembro 49 46 43 43 39 35 28 26 19 17 13 13 12 11 10 6 4 2 1 1 1 1 1 1 1 1

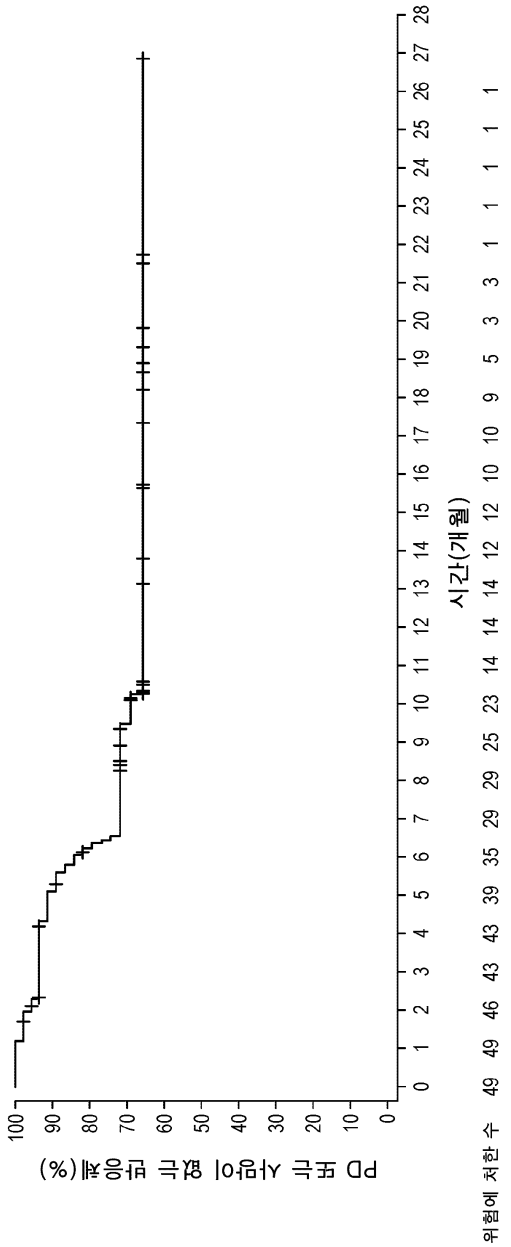
도면13


무진행 생존 기간(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
코호트 K EV+Pembro
N 사례 중앙값(개월) 95% CI
76 31 - (8.31,-)
시간(개월)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
위험에 처한 수
코호트 K EV+Pembro 76 73 68 63 58 51 51 45 42 34 31 22 20 15 15 14 13 13 8 4 3 1 1 1 1 1 1

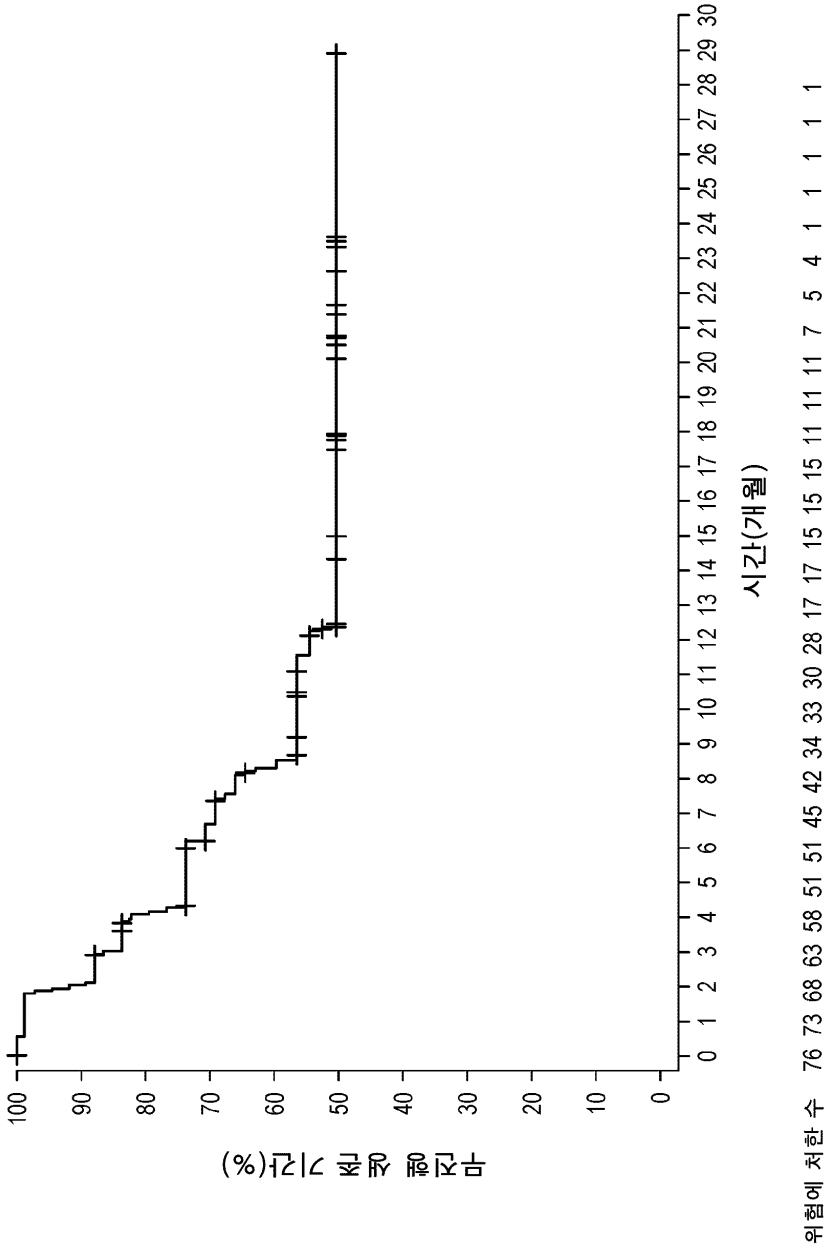
도면14


전체 생존 기간(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
N 사례 중앙값(개월) 95% CI
코호트 K EV+Pembro 76 20 22.3 (19.09,-)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
시간(개월)
위험에 처한 수
코호트 K EV+Pembro 76 75 74 72 70 70 67 66 61 57 53 47 40 37 31 28 24 22 19 14 10 7 6 2 1 1 1

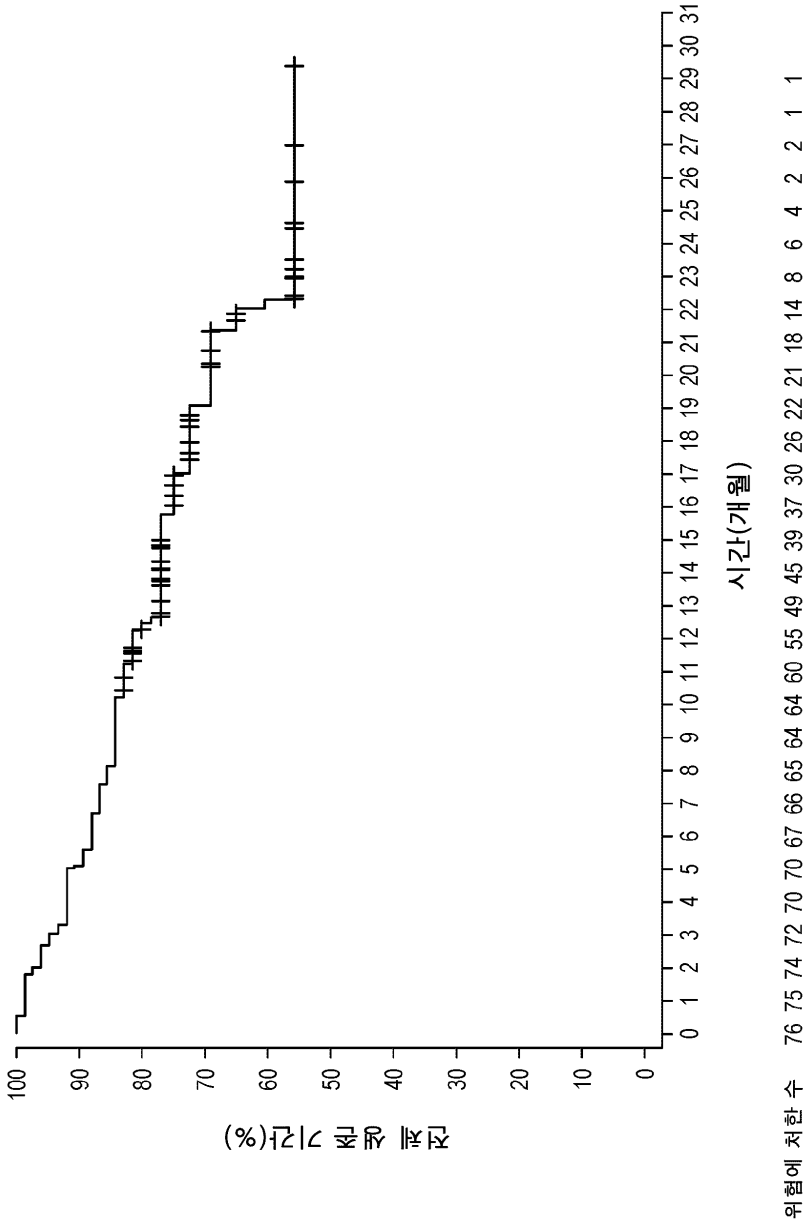
도면15


PD 또는 사망이 없는 반응체(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
시간(개월)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28
위험에 처한 수
49 49 46 43 43 39 35 29 29 25 23 14 14 12 12 10 10 9 5 3 3 1 1 1 1 1 1

도면16


무진행 생존 기간(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
시간(개월)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30
위험에 처한 수 76 73 68 63 58 51 51 45 42 34 33 30 28 17 17 15 15 11 11 11 7 5 4 1 1 1 1 1

도면17


전체 생존 기간(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
시간(개월)
위험에 처한 수
76 75 74 72 70 70 67 66 65 64 64 60 55 49 45 39 37 30 26 22 21 18 14 8 6 4 2 2 1 1

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.