



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0137135
(43) 공개일자 2024년09월19일

(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 10-2024-7026352
(22) 출원일자(국제) 2023년01월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/060062
(87) 국제공개번호 WO 2023/133388
국제공개일자 2023년07월13일
(30) 우선권주장
63/296,831 2022년01월05일 미국(US)
63/304,136 2022년01월28일 미국(US)

(71) 출원인
어젠시스 인코포레이티드
미국, 일리노이 60062, 노쓰브룩, 워터뷰 드라이브 2375
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823
(72) 발명자
캐럿, 앤-소피
미국, 워싱턴 98021, 보스웰, 30쓰 드라이브
에스.이. 21823
아비도예, 오예웨일, 오.
미국, 워싱턴 98021, 보스웰, 30쓰 드라이브
에스.이. 21823
(74) 대리인
청운특허법인

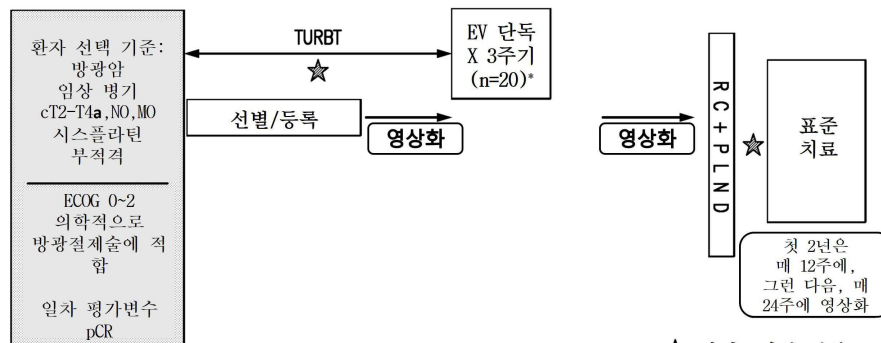
전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)로 근육 침습성 요로상피암 또는 근육 침습성 방광암을 치료하는 방법

(57) 요약

191P4D12 단백질(벡틴-4)에 결합하는 항체 약물 접합체[Antibody Drug Conjugate, ADC]로 요로상피암 또는 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도2



*샘플 크기는 대략적이다.

★ 바이오마커 채취
(TURBT 및 근치적 방광절제술은
표준치료의 일부임)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6851 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2803 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[Muscle invasive urothelial cancer, MIUC] 또는 근침윤성 방광암[Muscle invasive bladder cancer, MIBC]을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[Antibody drug conjugate, ADC]를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(Monomethyl auristatin E, MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,

상기 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),

병리학적 완전 관해율[Pathological complete response rate, pCRR]이 적어도 30%인, 방법.

청구항 2

인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, (a) 상기 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함하되,

상기 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,

상기 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),

병리학적 병기하향률[Pathological downstaging rate, pDSR]이 적어도 50%인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상에 상기 ADC를 3주기 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암 치료는 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[Radical cystectomy and pelvic lymph node dissection, RC+PLND]를 더 포함하는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 인간 대상은 상기 인간 대상에게 상기 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 투여받는, 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, (b) 상기 대상에 대해 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 수행하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, (b)는 (a)를 수행하고 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행되는, 방법.

청구항 8

인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,

(a) 상기 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,

- (b) 상기 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- (c) 상기 시스플라틴 부적격 대상에게 투여된 ADC 치료 주기 수는 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상 을 치료하는 데 사용된 표준치료[Standard-of-care, SOC] 요법의 주기 수 이하인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 상기 SOC 요법은,

- i. 시스플라틴,
- ii. 메토틱렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, MVAC],
- iii. 켄시타빈 및 시스플라틴,
- iv. 세포예정사 1[Programmed cell death 1, PD-1] 억제제를 투여하는 단계, 또는
- v. 세포예정사 리간드 1[Programmed cell death-ligand 1, PD-L1] 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 3 또는 4회인 방법.

청구항 11

인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하기 위해 신보조제[Neoadjuvant]를 투여하거나 수술전후 치료를 시행하는 방법으로서, 상기 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,

- (a) 상기 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,
- (b) 상기 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- (c) 상기 대상은 ADC를 사용하는 여러 주기의 치료 후 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND] 수술에 대한 적격성을 유지하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 ADC는 (i) 상기 수술 전 또는 (ii) 상기 수술 전 및 후에 신보조제 요법으로서 투여되는, 방법.

청구항 13

인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 상기 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,

- (a) 상기 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,
- (b) 상기 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- (c) 상기 유효량의 상기 ADC를 사용한 상기 대상의 상기 치료의 유효성은 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료[SOC] 요법으로 치료받은 시스플라틴 적격 환자에서 관찰된 치료의 유효성과 유사한, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 치료의 유효성은 적어도 시스플라틴 적격 대상에 대해 SOC를 사용하여 관찰된 상기 치료의 유효성만큼 유효한, 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 치료의 유효성 척도는 병리학적 완전 관해율[pCRR], 병리학적 병기하향률[pDSR], 무병 생존기간[Disease free survival, DFS], 무사례 생존기간[Event-free survival, EFS], 전체 생존기간[Overall survival, OS], 무진행 생존기간[Progression free survival, PFS] 및 관해 지속 기간[Duration of response, DoR] 중 하나 이상인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 시스플라틴 부적격 대상의 상기 pCRR은 적어도 30%인, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 시스플라틴 부적격 대상의 pDSR은 적어도 50%인, 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시스플라틴 적격 대상에 대한 상기 SOC 요법은,

- (i) 시스플라틴,
- (ii) 메토틱세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴(MVAC),
- (iii) 잼시타빈 및 시스플라틴,
- (iv) 세포예정사 1[PD-1] 억제제, 또는
- (v) 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, (i) 상기 PD-1 억제제는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵이거나, (ii) 상기 PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 및 더발루맵으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역[Complementarity determining region, CDR]의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 상기 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 포함하거나,
- (ii) 상기 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 포함하거나,
- (iii) 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열 번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함하거나,
- (iv) 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 17의

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

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 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 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')₂, Fv 또는 scFv인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 완전 인간 항체인, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제23항 및 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 IgG1이고, 상기 경쇄는 카파 경쇄인, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합으로 생산되는, 방법.

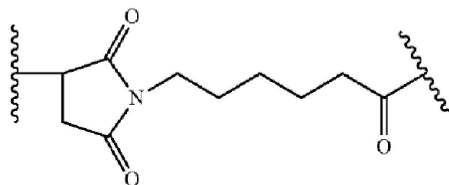
청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 각각의 단위에 접합되되, 임의로 상기 링커는 효소 절단형 링커이고, 상기 링커는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고, 임의로 상기 링커는 -Aa-Ww-Yy-의 식을 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.

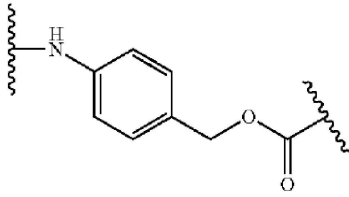
청구항 29

제28항에 있어서, 상기 스트레처 단위는 하기 화학식 1의 구조를 갖고, 상기 아미노산 단위는 발린-시트룰린이고, 상기 스페이서 단위는 하기 화학식 2의 구조를 포함하는 PAB기이되,

[화학식 1]



[화학식 2]



임의로 상기 스트레치 단위는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고, 상기 스페이서 단위는 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결되는, 방법.

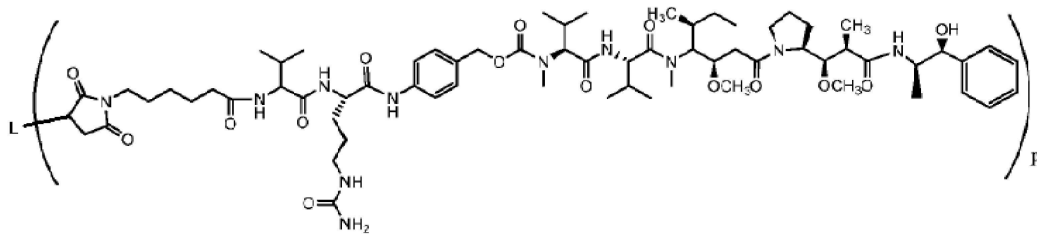
청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는,

- (i) 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE,
- (ii) 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE,
- (iii) 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE, 또는
- (iv) 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 하기 구조를 갖되,



상기 구조에서 L-은 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

- (i) p는 2 내지 8이거나,
- (ii) p는 3 내지 5이거나,
- (iii) p는 3 내지 4이거나,
- (iv) p는 약 4인, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 항체 약물 접합체의 유효량의 평균 p 값은 약 3.8인, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 L-히스티딘, 폴리솔베이트-20[트윈-20(TWEEN-20)] 및 트레할로스 탈수화물을 포함하는 약학적 조성물로 제조되는, 방법.

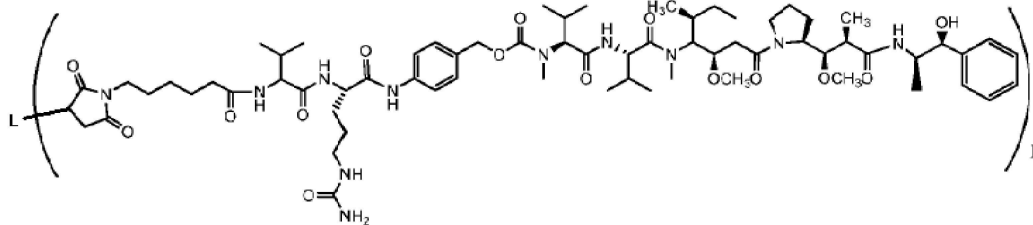
청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 (i) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 염산염을 포함하는 약학적 조성물로 제조되되, 상기 약학적 조성물의 pH는

25 °C에서 약 6.0이거나, (ii) 약 9 mM 히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약학적 조성물로 제조되며, 상기 약학적 조성물의 pH는 25 °C에서 약 6.0인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 하기 구조를 갖되,



상기 구조에서, L-은 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 약 3 내지 약 4이고, 상기 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 ADC는 상기 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 상기 용량은 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 cT2-T4aN0M0 병기 MIBC를 앓는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 기준 중 하나 이상이 만족되는 경우 상기 대상은 시스플라틴 부적격으로 간주되는, 방법: (a) 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR[여기서 상기 GFR은 콕크로프트-가울트(Cockcroft-Gault) 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[Modification of Diet in Renal Disease equations, MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다], (b) ECOG 수행 상태 2점, (c) NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, (d) NYHA III급 심부전.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 이전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법 및/또는 방사선 요법을 받은 적이 없는, 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 면역 관문 억제제[Immune checkpoint inhibitor, CPI]를 투여받지 않았고, 임의로 CPI는 세포예정사 1[PD-1] 억제제 또는 세포예정사-리간드 1[PD-L1] 억제제인, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 CD137 효능제, CTLA-4 억제제, 또는 OX-40 효능제를 투여받지 않은, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg, 약 1 내지 약 5 mg/kg, 약 1 내지 약 2.5 mg/kg, 약 1 내지 약 1.25 mg/kg, 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/kg인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1 mg/kg인, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.

청구항 45

제1항 또는 제2항에 있어서, (a)에서 상기 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 상기 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.

청구항 47

제4항 또는 제5항에 있어서, (a)에서 상기 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 상기 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 48

제4항, 제5항, 또는 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 (b) 상기 대상이 RC+PLND를 받은 지 약 8주 후에 상기 대상에게 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 총 6주기 동안 상기 ADC의 상기 유효량을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 49

제47항 또는 제48항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.

청구항 50

제6항 또는 제7항에 있어서, (a)에서 상기 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 상기 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 51

제6항, 제7항, 또는 제50항 중 어느 한 항에 있어서, (c) (b)를 시행하고 약 8주 후에, 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 상기 대상에게 총 3주기 동안 상기 ADC의 상기 유효량을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 상기 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.

청구항 53

제8항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 상기 인간 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 정맥내[Intravenous, IV] 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 근침윤성 요로상피암[MIUC]인, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 근침윤성 방광암[MIBC]인, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 엔포투맙 베도틴(Enfortumab vedotin, EV)인, 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상의 전체 생존기간은 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월 연장되는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ADC는 단일요법으로서 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 1월 5일에 출원된 미국 출원 제63/296,831호 및 2022년 1월 28일에 출원된 미국 출원 제 63/304,136호의 이익을 주장하며, 각각의 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은, 본 출원과 함께 XML 파일 형식으로 제출된 컴퓨터 판독 가능 서열목록을 포함하고, 그 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 본 출원과 함께 제출된 서열목록 XML 파일은 "14369-279-228_SequenceListing.xml"이란 이름으로, 2022년 12월 15일에 생성되었으며 크기는 34,925바이트이다.

[0005] 1. 기술분야

[0006] 191P4D12 단백질(넥틴-4)에 결합하는 항체 약물 접합체[Antibody Drug Conjugate, ADC]로 요로상피암 또는 방광암, 예컨대 근침윤성 요로상피암[Muscle invasive urothelial cancer, MIUC] 또는 근침윤성 방광암[Muscle invasive bladder cancer, MIBC]을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0007] 2. 배경기술

[0008] 191P4D12(넥틴-4로도 알려짐)는 넥틴 부착분자 계열에 속하는 66 kDa의 I형 막관통단백질이다. 이는 세 개의 면역글로불린(Ig)-유사 하위도메인을 포함하는 세포외 도메인[Extracellular domain, ECD], 막관통 나선 및 세포내 영역으로 이루어진다(문헌[Takai et al., Annu Rev Cell Dev Biol (2008); 24: 309-42]). 넥틴은 카드헤린을 동원하고 세포골격 재배열을 조절할 수 있는 부착연접에서 동종친화성 및 이종친화성 트랜스 상호 작용 둘 다를 통해 Ca^{2+} -독립적 세포-세포 부착을 매개하는 것으로 생각된다(문헌[Rikitake et al., Cell Mol Life Sci (2008); 65(2): 253-63.]). 다른 넥틴 계열 구성원에 대한 넥틴-4의 서열 동일성은 낮고, ECD에서 25% 내지 30%의 범위이다(문헌[Reymond et al., Biol Chem (2001); 276(46): 43205-15]).

[0009] 넥틴-4의 ECD에 있는 세 개의 Ig-유사 하위도메인은 V, C1 및 C2로 표시된다. C1 도메인은 시스 상호 작용(동종 이량체화)을 담당하는 반면, 대부분의 넥틴 분자의 V 도메인은 트랜스 상호 작용 및 세포-세포 부착에 기여한다(문헌[Mandai et al., Curr Top Dev Biol (2015);112: 197-231, Takai et al., Nat Rev Mol Cell Biol (2008); 9(8): 603-15.]).

[0010] 넥틴-4는 원래 생물정보학에 의해 확인되었고 인간 기관[Trachea]에서 복제되었다(문헌[Reymond et al., J Biol Chem (2001) 276(46): 43205-15.]). 넥틴-4는 요로상피암 표본 풀에서 억제 감산 혼성화를 사용하여 요로상피암에서 현저하게 상향조절되는 것으로 확인되었다. 리보핵산[Ribonucleic acid, RNA] 수준과 면역조직화학[Immunohistochemistry, IHC] 둘 다에서 여러 종양 표본의 발현 특성 분석을 통해 유방암, 췌장암, 폐암 및 기타 암에서 높은 수준의 넥틴-4를 또한 입증했다(문헌[Challita-Eid et al., Cancer Res (2016); 76(10): 3003-13.]).

[0011] 넥틴-4는 여러 암, 특히 요로상피암, 유방암, 폐암, 췌장암, 및 난소암에서 발현되는 것으로 밝혀졌다. 더 높은

수준의 발현은 질환 진행 및/또는 좋지 않은 예후와 연관이 있다(문헌[Fabre-Lafay et al., BMC Cancer (2007); 7: 73]).

[0012] **요로상피암**

[0013] 요로상피암은 비뇨생식관에서 발생하는 가장 흔한 형태의 암으로 이환율과 사망률의 주요 원인이다. 요로상피암의 가장 흔한 원발성 위치인 방광암은 유럽에서 매년 약 151,000건의 새로운 증례가 진단된다(문헌[Ervik 2016]). 미국 국립 암 연구소[National Cancer Institute]는, 2017년에 79,000건을 초과하는 새로운 방광암 증례가 진단되었으며 16,800명을 초과하는 사람이 이 질환으로 사망한 것으로 추정한다.(문헌[국립 암 연구소 2018]).

[0014] **방광암**

[0015] 미국에서 발생하는 모든 새로운 암 증례 중 방광암은 남성에서 약 5%(다섯 번째로 흔한 신생물), 여성에서 3%(여덟 번째로 흔한 신생물)를 차지한다. 노인인구의 증가와 동시에 발병률은 서서히 증가하고 있다. 미국 암학회[American Cancer Society, ACS](cancer.org)는 매년 81,400건의 새로운 증례가 발생하는 것으로 추정하고 있으며, 그중 남성은 62,100명, 여성은 19,300명으로 전체 암 증례의 4.5%를 차지한다. 미국에서 연령 조정 발병률은 남성과 여성의 경우 100,000명당 20명이다. 매년 방광암으로 인한 사망자는 17,980명(남성 13,050명, 여성 4,930명)으로 추정되며, 암 관련 사망자의 3%를 차지한다. 방광암 발병률과 사망률은 연령에 따라 크게 증가하고 인구가 고령화될수록 문제가 점점 심해질 것이다. 2020년에는 전 세계적으로 약 580,000명이 방광암 진단을 받을 것이고, 전 세계에서 약 210,000명이 방광암으로 사망할 것으로 예상된다.

[0016] 대부분의 방광암은 방광에서 재발한다. 방광암은 경요도 방광절제술[Transurethral resection, TUR]과 방광내 화학요법 또는 면역요법을 병용하여 관리한다. 방광암의 다발성 및 재발성으로 인해 TUR의 한계가 있다. 대부분의 근침윤성 암은 TUR만으로는 치유되지 않는다. 근치적 방광절제술과 요로 전환술은 암을 제거하는 가장 효과적인 방법이지만 비뇨기와 성기능에 부정할 수 없는 영향을 끼친다. 방광암 환자에게 유익한 치료 방식에 대한 상당한 필요성이 여전히 있다.

[0017] 요로상피암과 방광암에 대한 추가적인 치료 방법이 상당히 필요하다. 여기에는 치료 방식으로 항체 및 항체 약물 접합체를 사용하는 것이 포함된다.

[0018] **근침윤성 방광암[Muscle Invasive Bladder Cancer, MIBC] 및 근침윤성 요로상피암[Muscle Invasive Urothelial Cancer, MIUC]**

[0019] 근침윤성 요로상피암[MIUC]에는 요로의 모든 부분[신우 또는 상부 요로, 방광 및 하부 요로(요도)]에서 발생하는 암이 포함된다. 근침윤성 방광암[MIBC]은 상부 및 하부 요로를 제외한 방광암을 지칭한다. 요로상피암 진단을 받은 모든 환자 중 최대 25%가 근침윤성 질환을 앓고 있으며, 이들의 경우 진행 또는 전이 위험이 상당하다. 근침윤성 방광암[MIBC]의 5년 사망률은 약 69%이다(문헌[미국 암학회(ACS), Survival rates for bladder cancer, 2019, www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html. 접속: 2018년 2월 23일]). 예후 및 재발은 질환의 병기뿐만 아니라 림프절 침범, 림프혈관 침범, 중앙 병기, 조직학적 변이체의 존재 및 분자 하위 유형화를 포함하는 기타 예후 특징에 따라 다양하다(문헌[Lotan et al., J. Clin. Oncol., 2005, 23(27):6533-9, Karakiewicz et al., J Urol., 2006, 176(4 Pt 1):1354-61, Choi 2014]).

[0020] MIBC의 치료는 복잡하고 외과의사, 방사선 치료사, 종양학 전문의 간의 다학제적 협력이 필요하다(문헌[Aragon-Ching et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:307-18]). 시스플라틴 기반 신보조제 화학요법[Neoadjuvant chemotherapy, NAC], 이어서 근치적 방광절제술[Radical cystectomy, RC] 및 림프절 절제술은 MIBC에서 거의 20년 동안 SOC로 사용되어 왔으며, 이는 여러 무작위 배정 임상시험과 고급 방광암 메타 분석 협력체(Advanced Bladder Cancer Meta-Analytic Collaboration)가 2003년 처음 발표하고 2005년 업데이트한, 대규모 메타 분석의 증거에 의해 확립되었다(문헌[Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, Eur Urol., 2005, 48(2):202-5]). 메타 분석의 최종 버전에는 11개의 무작위배정 임상시험과 3,005명의 환자가 포함되었고, 백금 기반 NAC(시스플라틴을 포함한 한 건을 제외한 모든 임상시험)와 근치적 국소 치료(방광절제술 또는 방사선)를 동일한 단독 국소 치료와 비교했다. 결과는 시스플라틴 기반 병용 NAC를 투여받은 환자에서 5년 후 OS가 5% 개선되고 무병 생존기간[Disease free survival, DFS]이 9% 개선된 것으로 해석되는 사망 위험의 14% 감소라는 상당한 유익성을 보여주었다(HR, 0.86, 95% 신뢰 구간[Confidence interval, CI], 0.77-0.95, P=0.003). 근치적 국소 요법만 받은 환자의 45%와 비교하여 시스플라틴 기반 NAC를 투여받은 환자의 5년 OS는 50%였다. 카보플라

틴 기반 병용요법을 받은 환자의 경우 생존 유의성은 나타나지 않았다. 보다 최근에는 비슷한 병리학적 반응을로 환자 내성을 개선하고 치료 기간을 단축하기 위한 목적으로 가속 또는 용량 집중 MVAC와 젠프시타빈 및 시스플라틴[Gemcitabine and cisplatin, GC]의 병용을 포함하는 추가적인 NAC 요법이 시험되었다. 가속 또는 용량 집중 MVAC로 약 30% 내지 40%의 환자가 pCR 비율을 달성했고 50%는 병리학적 병기하향을 경험했다(문헌[Choueiri et al., J Clin Oncol, 2014, 32(18):1889-94, Plimack et al., J Clin Oncol., 2014, 32(18):1895-901]).

[0021] RC 전의 NAC가 효과적이지만, 잔여 고위험 질환(pT2 이상)이 여전히 환자의 50% 초과에서 존재하고 좋지 않은 예후와 연관된다. 또한, 많은 환자가 수술에 부적합하거나 시스플라틴 부적격하고, 방광 보존 전략에 대한 고려 사항이 점점 더 최적의 치료 대안으로 인식되고 있을 뿐만 아니라 진단 시 환자에게 제시되는 다양한 관리 옵션에도 포함되어야 한다(문헌[Aragon-Ching et al., Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38:307-18]). 그럼에도 불구하고 이들 연구는 신보조제 치료에 잘 반응할 것으로 예상되는 바이오마커로 선택된 환자로 제한된다.

[0022] 화학요법 외에도 면역요법은 국소 진행성 및 전이성 방광암에 성공적으로 사용되었고 단독요법으로서 또는 화학요법제와 병용하여 MIBC 영역으로 이동하고 있다. 바이오마커 결과를 수득하고 신보조제 환경에서 MIBC 환자를 대상으로 단일 작용제 세포예정사 1/세포예정사 리간드 1[Programmed cell death 1/programmed cell death-ligand 1, PD 1/PD L1] 억제제의 유효성을 평가하기 위해 최근 두 건의 시험자 주도 시험이 설계되었다. 둘 다 예비 데이터가 발표되었다. PURE-01 시험에서 T2 T3bNOMO 질환 환자는 시스플라틴 적격성과 관계없이 RC 전에 캄브롤리주맙 200 mg을 3주기 투여받았다(문헌[Necchi et al., J Clin Oncol., 2018, 36(34):3353-60]). 캄브롤리주맙은 안전하게 투여되었고 그 결과 치료받은 환자 50명 중 pCR 비율이 42%, PD L1 양성 질환 환자의 pCR 비율이 54.3%, 병리학적 병기하향 비율이 65.7%였다. 면역 매개 이상 사례[Immune-mediated adverse event, imAE]가 보고되었지만 계획된 수술이 지연되지는 않았다. 수술 후 합병증은 문헌에 보고된 것과 유사했고, 개복술이나 로봇 수술과 관련이 있었다. 제거된 림프절 수, 수술절제면 및 수술 시간과 같은 수술 중 성능 측정은 신보조제 캄브롤리주맙에 의해 손상되지 않았다. ABACUS 시험에서 69명의 시스플라틴 부적격 T2 T4NOMO MIBC 환자는 RC 전에 신보조제 아테졸리주맙 1,200 mg을 사용하여 2주기로 치료받았고, 유의미한 안전성 소견은 없었다(문헌[Powles et al., 2018, J Clin Oncol., 36(Suppl 15):Abstract 4506]).

[0023] pCR은 PD-L1 음성 코호트에서는 16%만 관찰된 것에 비해, PD-L1 양성 질환 환자의 40%, 환자의 29%에서 관찰되었다. 총 39%의 환자가 비근침윤성 질환으로 병기가 하향되었다. 두 시험 모두 신보조제 면역요법을 받는 환자의 수술 후 환경에서 PFS와 OS를 평가하는 데 필요한 장기간 추적관찰 데이터가 부족하다.

[0024] 현재 시스플라틴 부적격 MIBC 환자를 위한 표준 신보조제 또는 수술 전후 치료 옵션은 없다. 따라서, 이 환자 집단에는 새로운 약물 병용 전략을 포함한 더 새로운 치료 접근법이 필요하다.

발명의 내용

[0025] 3. 발명의 내용

[0026] 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체[ADC]를 사용하여 시스플라틴 부적격인 근침윤성 방광암[MIBC] 및 근침윤성 요로상피암[MIUC]을 앓는 대상을 포함하는 인간 대상에서, 다양한 암, 예컨대 요로상피암 및 방광암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0027] 구현예 1. 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]를 치료하는 방법으로서, (a) 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함하되, ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(Monomethyl auristatin E, MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), 병리학적 완전 관해율[Pathological complete response rate, pCRR]이 적어도 30%인, 방법.

[0028] 구현예 2. 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]를 치료하는 방법으로서, 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함하되, ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), 병리학적 병기하향률[Pathological downstaging rate, pDSR]이 적어도 50%인, 방법.

[0029] 구현예 3. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, 방법은 대상에게 ADC를 3주기 투여하는 단계를 포함하는 방법.

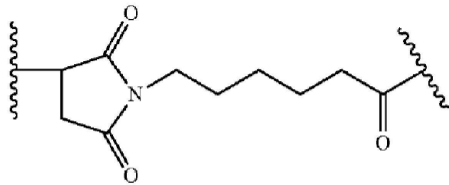
[0030] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 암 치료는 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[Radical cystectomy and pelvic lymph node dissection, RC+PLND]를 더 포함하는, 방법.

- [0031] 구현예 5. 구현예 4에 있어서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 투여받는, 방법.
- [0032] 구현예 6. 구현예 1 또는 구현예 2에 있어서, (b) 대상에 대해 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제 [RC+PLND]를 수행하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0033] 구현예 7. 구현예 6에 있어서, (b)는 (a)를 수행하고 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행되는, 방법.
- [0034] 구현예 8. 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,
- [0035] (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,
- [0036] (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- [0037] (c) 시스플라틴 부적격 대상에게 투여된 ADC 치료 주기 수는 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하는 데 사용된 표준치료[Standard-of-care, SOC] 요법의 주기 수 이하인, 방법.
- [0038] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 시스플라틴을 포함하는, 방법.
- [0039] 구현예 10. 구현예 8에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 (i) 메토틱렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, MVAC], 또는 (ii) 젬시타빈 및 시스플라틴을 포함하는, 방법.
- [0040] 구현예 11. 구현예 8에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 1[PD-1] 또는 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0041] 구현예 12. 구현예 8 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 3 또는 4회인, 방법.
- [0042] 구현예 13. 구현예 8 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 3회인, 방법.
- [0043] 구현예 14. 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하기 위해 신보조제 [Neoadjuvant]를 투여하거나 수술전후 치료를 시행하는 방법으로서, 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,
- [0044] (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,
- [0045] (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- [0046] (c) 대상은 ADC를 사용하는 여러 주기의 치료 후 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND] 수술에 대한 적격성을 유지하는, 방법.
- [0047] 구현예 15. 구현예 14에 있어서, ADC는 수술 전에 신보조제 요법으로서 투여되는, 방법.
- [0048] 구현예 16. 구현예 14에 있어서, ADC는 수술 전 및 후에 투여되는 방법.
- [0049] 구현예 17. 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 대상에 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되,
- [0050] (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,
- [0051] (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격),
- [0052] (c) 유효량의 ADC를 사용한 대상의 치료의 유효성은 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료[SOC] 요법으로 치료받은 시스플라틴 적격 환자에서 관찰된 치료의 유효성과 유사한, 방법.
- [0053] 구현예 18. 구현예 17에 있어서, 치료의 유효성은 적어도 시스플라틴 적격 대상에 대해 SOC를 사용하여 관찰된

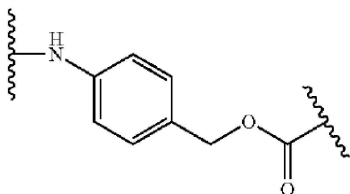
치료의 유효성만큼 유효한, 방법.

- [0054] 구현예 19. 구현예 17 또는 구현예 18에 있어서, 치료의 유효성 척도는 병리학적 완전 관해율[pCRR], 병리학적 병기하향률[pDSR], 무병 생존기간[DFS], 무사례 생존기간[Event-free survival, EFS], 전체 생존기간[Overall survival, OS], 무진행 생존기간[Progression free survival, PFS] 및 관해 지속 기간[Duration of response, DoR] 중 하나 이상인, 방법.
- [0055] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, 시스플라틴 부적격 대상의 pCRR은 적어도 30%인, 방법.
- [0056] 구현예 21. 구현예 19에 있어서, 시스플라틴 부적격 대상의 pDSR은 적어도 50%인 방법.
- [0057] 구현예 22. 구현예 18 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 시스플라틴을 포함하는, 방법.
- [0058] 구현예 23. 구현예 22에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 (i) 메토틱세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴(MVAC), 또는 (ii) 잼시타빈 및 시스플라틴을 포함하는, 방법.
- [0059] 구현예 24. 구현예 18에 있어서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 1[PD-1] 또는 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 포함하는, 방법.
- [0060] 구현예 25. 구현예 24에 있어서, PD-1 억제제는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵인, 방법.
- [0061] 구현예 26. 구현예 24에 있어서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 및 더발루맵으로 이루어진 군에서 선택되는, 방법.
- [0062] 구현예 27. 구현예 1 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역[Complementarity determining region, CDR]의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0063] 구현예 28. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 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 포함하거나,
- [0064] 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 포함하는, 방법.
- [0065] 구현예 29. 구현예 1 내지 27 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열 번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함하거나,
- [0066] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열 번호 19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함하는, 방법.
- [0067] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 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 포함하는, 방법.
- [0068] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.
- [0069] 구현예 32. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')₂, Fv 또는 scFv인, 방법.

- [0070] 구현예 33. 구현예 1 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 항체는 완전 인간 항체인, 방법.
- [0071] 구현예 34. 구현예 1 내지 31 및 구현예 33 중 어느 하나에 있어서, 항체는 IgG1이고, 경쇄는 카파 경쇄인, 방법.
- [0072] 구현예 35. 구현예 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합으로 생산되는, 방법.
- [0073] 구현예 36. 구현예 1 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 항체 또는 항원 결합 단편은 링커를 통해 MMAE의 각각의 단위에 접합되는, 방법.
- [0074] 구현예 37. 구현예 36에 있어서, 링커는 효소 절단형 링커이고, 링커는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하는, 방법.
- [0075] 구현예 38. 구현예 36 또는 37에 있어서, 링커는 $-Aa-Ww-Yy-$ 의 식을 갖고, $-A-$ 는 스트레처 단위이고 a 는 0 또는 1이고, $-W-$ 는 아미노산 단위이고 w 는 0 내지 12 범위의 정수이고, $-Y-$ 는 스페이서 단위이고 y 는 0, 1 또는 2인, 방법.
- [0076] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 스트레처 단위는 하기 화학식 1의 구조를 갖고, 아미노산 단위는 발린-시트룰린이고, 스페이서 단위는 하기 화학식 2의 구조를 포함하는 PAB기인, 방법.
- [0077] [화학식 1]

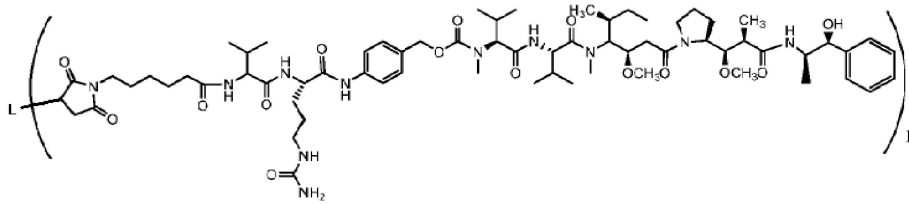


- [0078]
- [0079] [화학식 2]



- [0080]
- [0081] 구현예 40. 구현예 38 또는 39에 있어서, 스트레처 단위는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고, 스페이서 단위는 카바메이트기를 통해 MMAE에 연결되는, 방법.
- [0082] 구현예 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 20개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.
- [0083] 구현예 42. 구현예 1 내지 41 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.
- [0084] 구현예 43. 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.
- [0085] 구현예 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5개 단위의 MMAE를 포함하는, 방법.

[0086] 구현예 45. 구현예 1 내지 42 중 어느 하나에 있어서, ADC는 하기 구조를 갖되,



[0087]

[0088] 위의 구조에서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 방법.

[0089] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, p는 2 내지 8인, 방법.

[0090] 구현예 47. 구현예 45 또는 46에 있어서, p는 3 내지 5인, 방법.

[0091] 구현예 48. 구현예 45 내지 47 중 어느 하나에 있어서, p는 3 내지 4인, 방법.

[0092] 구현예 49. 구현예 45 내지 48 중 어느 하나에 있어서, p는 약 4인, 방법.

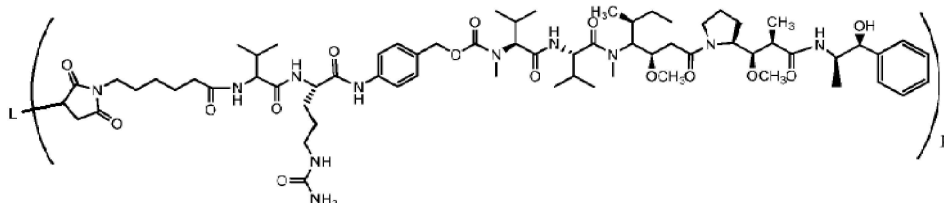
[0093] 구현예 50. 구현예 45 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 항체 약물 접합체의 유효량의 평균 p 값은 약 3.8인, 방법.

[0094] 구현예 51. 구현예 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, ADC는 L-히스티딘, 폴리솔베이트-20[트윈-20(TWEEN-20)] 및 트레할로스 탈수화물을 포함하는 약학적 조성물로 제조되는, 방법.

[0095] 구현예 52. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v)의 트윈-20, 약 5.5%(w/v)의 트레할로스 이수화물 및 염산염을 포함하는 약학적 조성물로 제조되되, 약학적 조성물의 pH는 25 °C에서 약 6.0인, 방법.

[0096] 구현예 53. 구현예 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, ADC는 약 9 mM 히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약학적 조성물로 제조되되, 약학적 조성물의 pH는 25 °C에서 약 6.0인, 방법.

[0097] 구현예 54. 구현예 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, ADC는 하기 구조를 갖되,



[0098]

[0099] 위의 구조에서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 약 3 내지 약 4이고, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상의 체중의 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입에 의해 투여되는, 방법.

[0100] 구현예 55. 구현예 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 대상은 cT2-T4aNOM0 병기 MIBC를 앓는, 방법.

[0101] 구현예 56. 구현예 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 다음 기준 중 하나 이상이 만족되는 경우 대상은 시스플라틴 부적격으로 간주되는, 방법: (a) 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR[여기서 GFR은 콕크로프트-가울트(Cockcroft-Gault) 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[Modification of Diet in Renal Disease equations, MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다], (b) ECOG 수행 상태 2점, (c) NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, (d) NYHA III급 심부전.

[0102] 구현예 57. 구현예 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 대상은 이전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법 및/또는 방사선 요법을 받은 적이 없는, 방법.

[0103] 구현예 58. 구현예 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 대상은 면역 관문 억제제[Immune checkpoint inhibitor,

CPI]를 투여받지 않은, 방법.

- [0104] 구현예 59. 구현예 58에 있어서, CPI는 세포예정사 1[PD-1] 억제제 또는 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제인, 방법.
- [0105] 구현예 60. 구현예 1 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 대상은 CD137 효능제, CTLA-4 억제제, 또는 OX-40 효능제를 투여받지 않은, 방법.
- [0106] 구현예 61. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상의 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg인, 방법.
- [0107] 구현예 62. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 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/kg인, 방법.
- [0108] 구현예 63. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1 mg/kg인, 방법.
- [0109] 구현예 64. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.
- [0110] 구현예 65. 구현예 1 내지 60 중 어느 하나에 있어서, (a)에서 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여되는, 방법.
- [0111] 구현예 66. 구현예 65에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.
- [0112] 구현예 67. 구현예 4 또는 5에 있어서, (a)에서 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여되는, 방법.
- [0113] 구현예 68. 구현예 4, 5, 또는 67 중 어느 하나에 있어서, 방법은 (b) 대상이 RC+PLND를 받은 지 약 8주 후에 대상에게 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 총 6주기 동안 ADC의 유효량을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0114] 구현예 69. 구현예 67 또는 68에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.
- [0115] 구현예 70. 구현예 6 또는 7에 있어서, (a)에서 ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여되는, 방법.
- [0116] 구현예 71. 구현예 5, 7, 또는 70 중 어느 하나에 있어서, (c) (b)를 시행하고 약 8주 후에, 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 총 3주기 동안 ADC의 유효량을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.
- [0117] 구현예 72. 구현예 70 또는 71에 있어서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg인, 방법.
- [0118] 구현예 73. 구현예 8 내지 64 중 어느 하나에 있어서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 인간 대상에게 투여되는, 방법.
- [0119] 구현예 74. 구현예 1 내지 73 중 어느 하나에 있어서, ADC는 정맥내[Intravenous, IV] 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 방법.
- [0120] 구현예 75. 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 암은 근침윤성 요로상피암[MIUC]인, 방법.
- [0121] 구현예 76. 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서, 암은 근침윤성 방광암[MIBC]인, 방법.
- [0122] 구현예 77. 구현예 1 내지 76 중 어느 하나에 있어서, ADC는 엔포투맙 베도틴(Enfortumab vedotin, EV)인, 방법.
- [0123] 구현예 78. 구현예 1 내지 77 중 어느 하나에 있어서, 대상의 전체 생존기간은 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월 또는 적어도 12개월 연장되는, 방법.
- [0124] 구현예 79. 구현예 1 내지 78 중 어느 하나에 있어서, ADC는 단일요법으로서 투여되는, 방법.

도면의 간단한 설명

- [0125] 4. 도면의 간단한 설명

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

도 2는 섹션 6.1. TURBT, 방광암의 경요도 방광절제술에 기재된 임상시험의 전체 시험 설계를 도시한다.

도 3은 섹션 6.1에 기재된 유럽 연구 및 치료기구[European Organization for the Research and Treatment, EORTC] 핵심 삶의 질[Core Quality of Life, QLQ-C-30] 평가(EORTC-QLQ-C-30, 최신 버전, 버전 3)를 도시한다.

도 4는 섹션 6.1에 기재된 EuroQol-5 척도[EuroQol-5 Dimension, EQ-5D-5L]를 도시한다.

도 5는 섹션 6.2에 기재된 방광 및 골반 부위의 해부학적 구조에 대한 MIUC 질환 병기(도 5에 Tis, Ta, T1, T2a, T2b, T3a, T3b, T4a, 및 T4b로 도시됨)를 도시한다(예를 들어, www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html을 참조한다).

도 6은 섹션 6.2. MIBC EV Mono, 근침윤성 방광암 엔포투맙 베도틴 단독요법[Muscle invasive bladder cancer Enfortumab Vedotin monotherapy]으로 치료받은 대상에 기재된 임상시험에서 관찰된 무사례 생존기간[EFS]을 도시한다.

도 7은 섹션 6.3. TURBT, 방광암의 경요도 방광절제술[Trans urethral resection of bladder tumour]에 기재된 임상시험의 전체 시험 설계를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0126] 5. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0127] 본 개시를 더 설명하기 위해, 본 개시가 본원에 제시된 특정 구현예에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 하고, 또한 본원에 사용된 용어는 오직 특정 구현예를 설명하기 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다.

[0128] 5.1 정의

[0129] 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 및 2 (Kontermann 및 Dübel eds., 2d ed. 2010)]에 기재된 널리 이용되는 방법론과 같이, 당업자에 의한 통상적인 방법론을 사용하여 일반적으로 사용되는 것을 포함한다.

[0130] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석하기 위한 목적으로 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 임의의 문서와 충돌하는 경우 하기 제시된 용어에 대한 설명이 우선한다.

[0131] 용어 '항체', '면역글로불린' 또는 'Ig'는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되고 가장 넓은 의미로 사용되고 예를 들어 다음에 기재된 바와 같이, 단클론 항체(효능제, 길항제, 중화 항체, 전장 또는 온전한 단클론 항체 포함), 폴리클로날 또는 단일클로날 특이성을 갖는 항체 조성물, 다클론 또는 일가 항체, 다가 항체, 적어도 두 개의 온전한 항체, 단쇄 항체 및 이의 단편에서 형성된, 다중 특이적 항체(예를 들어, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이중 특이적 항체)를 구체적으로 포함한다. 항체는 인간, 인간화, 키메라 및/또는 친화도 성숙 항체뿐만 아니라 다른 종, 예를 들어 마우스 및 토끼 등에서 유래한 항체일 수 있다. 용어 '항체'는 특정 분자 항원에 결합할 수 있고 두 개의 동일한 폴리펩타이드 쇄 쌍으로 이루어지되, 각각의 쌍은 하나의 중쇄(약 50~70 kDa) 및 하나의 경쇄(약 25 kDa)를 가지고, 각각의 쇄의 각각의 아미노 말단 부분은 약 100 내지 약 130 개 이상 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 각각의 쇄의 각각의 카복시 말단 부분은 불변 영역을 포함하는, 폴리펩타이드 면역글로불린 클래스 내의 B 세포의 폴리펩타이드 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 문헌[Antibody Engineering (Borrebaeck ed. ed., 2d ed. 1995); 및 Kuby, Immunology (3d ed. 1997)]을 참조한다. 구체적인 구현예에서, 특정 분자 항원은 폴리펩타이드 또는 에피토프를 포함하는 본원에 제공된 항체에

의해 결합될 수 있다. 항체는 또한 합성 항체, 재조합 생산된 항체, 카멜화된 항체, 인트라바디(Intrabody), 항-이디오타입[Anti-idiotypic, 항-Id] 항체, 및 전술한 것 중 임의의 것의 기능적 단편(예를 들어, 항원 결합 단편)을 포함하지만, 이에 제한되지는 않으며, 단편이 유래한 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 보유하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩타이드의 일부를 지칭한다. 기능적 단편(예를 들어, 항원 결합 단편)의 비제한적인 예는 단일쇄 Fv[Single-chain Fv, scFv](예를 들어, 단일 특이적, 이중 특이적 등을 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab)₂ 단편, F(ab')₂ 단편, 이황화물 연결된 Fv[Disulfide-linked Fv, dsFv], Fd 단편, Fv 단편, 다이아바디(Diabody), 트라이아바디(Triabody), 테트라바디(Tetrabody), 및 미니바디(Minibody)를 포함한다. 구체적으로, 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 예를 들어 항원 결합 도메인 또는 항원(예를 들어, 항체의 하나 이상의 CDR)에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 포함한다. 이러한 항체 단편은, 예를 들어, 문헌[Harlow 및 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 및 Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 및 Day, Advanced Immunochimistry (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 효능성 항체 또는 길항성 항체일 수 있다.

[0132] 용어 '단클론 항체'는 실질적으로 동종인 항체 집단에서 수득한 항체를 지칭하고, 즉 집단을 이루는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단클론 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대해 유도된 상이한 항체를 포함할 수 있는 다클론 항체 제조와 달리, 각각의 단클론 항체는 항원에서 단일 결정인자에 대해 유도된다.

[0133] '항원'은 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 구조이다. 표적 항원은 폴리펩타이드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐 또는 다른 자연 발생 또는 합성 화합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 표적 항원은 폴리펩타이드이다. 특정 구현예에서, 항원은 세포와 회합되고, 예를 들어 세포, 예를 들어 암 세포상에 또는 내에 존재한다.

[0134] '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.

[0135] 용어 '항원 결합 단편', '항원 결합 도메인', '항원 결합 영역' 및 유사한 용어는 항원과 상호 작용하고 결합체에 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, 다이아바디 및 다이-다이아바디(예를 들어, 문헌[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 미국 특허 번호 제5,837,242호 및 제6,492,123호를 참조한다), 단쇄 항체 분자(예를 들어, 미국 특허 번호 제4,946,778호, 제5,260,203호, 제5,482,858호, 및 제5,476,786호를 참조한다), 이중 가변 도메인 항체(예를 들어, 미국 특허 번호 제7,612,181호를 참조한다), 단일 가변 도메인 항체[Single variable domain antibody, sdAb](예를 들어, 문헌[Woolven et al., 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 및 Streltsov et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49]을 참조한다), 및 항체 단편에서 형성된 다중 특이적 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0136] 용어 '결합하다' 또는 '결합하는'은 예를 들어 복합체를 형성하는 것을 포함하는 분자 간의 상호 작용을 지칭한다. 상호 작용은 예를 들어 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호 작용 및/또는 반 데르 발스(Van der Waal) 상호 작용을 포함하는 비공유 상호 작용일 수 있다. 복합체는 또한 공유 또는 비공유 결합, 상호 작용 또는 힘에 의해 함께 유지되는 두 개 이상의 분자의 결합을 포함할 수 있다. 항체상의 단일 항원 결합 부위와 항원과 같은 표적 분자의 단일 에피토프 간의 전체 비공유 상호 작용의 강도가 해당 에피토프에 대한 항체 또는 기능적 단편의 친화도이다. 일가항원에 대한 결합 분자(예를 들어, 항체)의 결합률(k_{on})에 대한 해리율(k_{off})의 비(k_{off}/k_{on})가 해리 상수 K_D 이며, 이는 친화도와 반비례 관계가 있다. K_D 값이 더 작을수록 항체의 친화도가 더 크다. K_D 값은 항체와 항원의 상이한 복합체에 따라 다르고 k_{on} 및 k_{off} 둘 다에 의존한다. 본원에 제공된 항체에 대한 해리 상수 K_D 는 본원에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 다른 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 하나의 결합 부위에서의 친화도가 항상 항체와 항원 간의 실제 상호 작용 강도를 반영하는 것은 아니다. 다가항원과

같이 여러 반복 항원 결정인자를 포함하는 복합 항원이 여러 결합 부위를 포함하는 항체와 접촉하는 경우, 한 부위에서 항체와 항원의 상호 작용은 제2 부위에서의 반응 확률을 증가시킬 것이다. 다가항체와 항원 간의 이러한 다중 상호 작용 강도를 결합력[Avidity]이라고 한다.

[0137]

본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련하여 '에 결합하는', '에 특이적으로 결합하는'과 같은 용어 및 유사한 용어가 또한 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되고 폴리펩타이드와 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, 옥텟(Octet)[®], 비아코어(Biacore)[®] 또는 당업자에게 알려진 다른 기술에 의해 확인될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 방사선면역검정[Radioimmunoassay, RIA] 및 효소 결합 면역흡착 검정[Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA]과 같은 실험 기술을 사용하여 측정된 바와 같이 임의의 교차-반응성 항원보다 더 큰 친화도로 항원에 결합하는 경우, 항원에 결합하거나 특이적으로 결합한다. 전형적으로 특이적 또는 선택적 반응은 배경 신호 또는 노이즈의 적어도 두 배일 것이고 배경의 10배 초과일 수 있다. 예를 들어, 결합 특이성에 관한 논의에 대해서는 문헌[Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989)]을 참조한다. 특정 구현예에서, '비표적' 단백질에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합 정도는 예를 들어 형광 활성화 세포 분류[Fluorescence activated cell sorting, FACS] 분석 또는 RIA에 의해 측정된 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 관련해서는, 비특이적 상호 작용과 측정 가능하게 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적 결합은 표적, 예를 들어 과량의 비표지된 표적과 유사한 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우에, 탐침에 대한 표지된 표적의 결합이 과량의 비표지된 표적에 의해 경쟁적으로 억제되는 경우 특이적 결합이 나타난다. 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 해리 상수(K_D)가 1,000 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 이하이다. 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 상이한 종(예를 들어, 인간 및 게잡이원숭이 종 간에서)에서 유래한 항원 간에서 보존되는 항원의 에피토프에 결합한다.

[0138]

'결합 친화도'는 일반적으로 분자(예를 들어, 항체와 같은 결합 단백질)의 단일 결합 부위와 그 결합 파트너(예를 들어, 항원) 간 비공유 상호 작용의 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 상호 작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 지칭한다. 그 결합 파트너 Y에 대한 결합 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본원에서 기재된 것을 포함하여 당업계에서 알려진 공통의 방법으로 측정될 수 있다. 저친화도 항체는 일반적으로 항원에 천천히 결합하고, 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 고친화도 항체는 일반적으로 항원에 빠르게 결합하고, 더 오래 결합한 채 유지되는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당업계에 알려져 있고, 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 당업계에 알려진 검정, 예를 들어 결합 검정에 의해 측정될 수 있다. K_D 는 예를 들어 목적 항체의 Fab 버전 및 그 항원으로 수행되는, RIA에서 측정될 수 있다(문헌[Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865-81]). K_D 또는 K_D 값은 또한 예를 들어 옥텟®QK384 시스템을 사용하는 옥텟®에 의한 생물층 간섭측정[Biolayer interferometry, BLI] 또는 표면 플라즈몬 공명[Surface plasmon resonance, SPR] 검정을 사용하거나, 예를 들어 비아코어®TM-2000 또는 비아코어®TM-3000을 사용하는 비아코어®에 의해 측정될 수 있다. '온-율[on-rate]' 또는 '회합 비율' 또는 '회합율' 또는 'kon'은 또한 예를 들어 옥텟®QK384, 비아코어®TM-2000 또는 비아코어®TM-3000 시스템을 사용하여 전술한 동일한 생물층 간섭측정[BLI] 또는 표면 플라즈몬 공명[SPR] 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

[0139]

특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종에서 유래하거나 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면, 나머지 쇄(들)는 또 다른 종에서 유래하거나 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(미

국 특허 번호 제4,816,567호 및 문헌[Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55를 참조한다]).

[0140] 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 CDR에서의 잔기로 대체된 인간 면역글로불린(예를 들어, 수여자 항체)을 포함하는 키메라 항체인 비인간(예를 들어, 쫓과) 항체의 '인간화' 형태의 부분을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 인간 면역글로불린의 하나 이상의 FR 영역 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 더욱이, 인간화 항체는 수여자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 변형은 항체 수행능을 더 개선하기 위해 수행된다. 인간화 항체 중쇄 또는 경쇄는 적어도 하나 이상의 가변 영역을 실질적으로 모두 포함할 수 있고, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR은 비인간 면역글로불린의 CDR에 상응하고 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 FR이다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는, 전형적으로 인간 면역글로불린의 면역글로불린 불변 영역[Constant region, Fc]의 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], 미국 특허 번호 제6,800,738호, 제6,719,971호, 제6,639,055호, 제6,407,213호, 및 제6,054,297호를 참조한다.

[0141] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 '완전 인간 항체' 또는 '인간 항체'의 일부를 포함할 수 있되, 용어는 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되고 인간 가변 영역 및 예를 들어 인간 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 구체적인 구현예에서, 용어는 인간 기원의 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. '완전 인간' 항체는 특정 구현예에서 폴리펩타이드에 결합하고 인간 생식계열 면역글로불린 핵산 서열의 자연 발생 체세포 변이체인 핵산 서열에 의해 암호화되는 항체를 또한 포괄할 수 있다. 용어 '완전 인간 항체'는 카바트(Kabat) 등에 의해 기재된 바와 같이 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 상응하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다 (문헌[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]을 참조한다). '인간 항체'는 인간에 의해 생산되고/되거나 인간 항체를 만드는 임의의 기술을 사용하여 만들어진 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 항체이다. 인간 항체의 이런 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 제외한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리(문헌[Hoogenboom 및 Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581]) 및 효모 디스플레이 라이브러리(문헌[Chao et al., 2006, Nature Protocols 1: 755-68])를 포함하는, 당업계에서 알려진 다양한 기술을 사용하여 생산될 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 및 van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74]에 기재된 방법도 또한 인간 단클론 항체의 제조를 위해 이용 가능하다. 인간 항체는 항원 유발접종에 반응하여 이러한 항체를 생성하도록 변형되었지만 이의 내인성 유전자좌는 불능화된 이식유전자성 동물, 예를 들어 마우스에 항원을 투여함으로써 제조될 수 있다[제노마우스(XENOMOUSE)TM 기술에 관해 문헌[Jakovovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann 및 Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58], 및 미국 특허 번호 제6,075,181호 및 제6,150,584호를 참조한다]. 또한, 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관해, 예를 들어 문헌[Li et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62]을 참조한다.

[0142] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 '재조합 인간 항체'의 일부를 포함할 수 있되, 어구는 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, 재조합, 조합 인간 항체 라이브러리에서 단리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대해 이식유전자성 및/또는 이식 염색체성인 동물(예를 들어 마우스 또는 소)에서 단리된 항체(예를 들어 문헌[Taylor, L. D. et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295]을 참조한다)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 서열에서 유래한 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다(문헌[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]을 참조한다). 그러나 특정 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는 인간 Ig 서열에 대해 이식유전자성인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)되고 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식계열 VH 및 VL 서열에서 유래하고 이와 관련되지만, 생체내 인간 항체 생식계열 레퍼토리 내에 자연적으로

존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0143] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 '단클론 항체'의 일부를 포함할 수 있되, 본원에 사용된 용어는 실질적으로 동종의 항체 집단에서 수득한 항체를 지칭하며, 예를 들어 집단을 이루는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하고, 각각의 단클론 항체는 전형적으로 항원상의 단일 에피토프를 인식한다. 구체적인 구현예에서, 본원에 사용된 바와 같이 '단클론 항체'는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에 의해 생성된 항체이다. 용어 '단클론'은 항체를 만드는 임의의 특정 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시에서 유용한 단클론 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, 미국 특허 번호 제4,816,567호를 참조한다). '단클론 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 라이브러리에서 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단클론 항체의 제조를 위한 다른 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 5th ed. 2002)]을 참조한다.

[0144] 전형적인 4쇄 항체 단위는 두 개의 동일한 경[Light, L]쇄 및 두 개의 동일한 중[Heavy, H]쇄로 이루어진 이중 사량체 당단백질이다. IgG의 경우에, 4쇄 단위는 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L쇄는 한 개의 공유 이황화물 결합에 의해 H쇄에 연결되는 반면, 두 개의 H쇄는 H쇄 아이소유형에 따라 하나 이상의 이황화물 결합에 의해 서로 연결된다. 각각의 H 및 L쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇠내 이황화물 다리를 갖는다. 각각의 H쇄는 N 말단에서, 가변 도메인[VH]에 이어, α와 γ쇄 각각에 대해 세 개의 불변 도메인[CH] 및 μ와 ε 아이소유형에 대해 네 개의 CH 도메인을 갖는다. 각각의 L쇄는 N 말단에 가변 도메인[VL]에 이어 그 다른 단부에 불변 도메인[CL]을 갖는다. VL은 VH와 정렬되고 CL은 중쇄의 제1 불변 도메인[CH1]과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다. VH와 VL의 쌍은 단일 항원 결합 부위를 함께 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 참조한다.

[0145] 용어 'Fab' 또는 'Fab 영역'은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 통상적인 IgG는 일반적으로 Y자형 IgG 구조의 두 개의 아암 중 하나에 각각 있는 두 개의 Fab 영역을 포함한다. 각각의 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 폴리펩타이드상에 있을 수 있고 VL 및 CL 영역은 별도의 폴리펩타이드상에 있을 수 있다. 또는, VH, CH1, VL 및 CL 영역은 모두 동일한 폴리펩타이드상에 있을 수 있고 하기 섹션에서 더 상세히 기재된 바와 같이 상이한 순서로 배향될 수 있다.

[0146] 용어 '가변 영역', '가변 도메인', 'V 영역' 또는 'V 도메인'은 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단에 위치하는 항체의 경쇄 또는 중쇄의 일부를 지칭하고 중쇄에 약 120 내지 130개 아미노산 및 경쇄에 약 100 내지 110개 아미노산의 길이를 가지고, 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[Framework region, FR]으로 불리는 덜 가변적인(예를 들어, 상대적으로 비가변적인) 스트레치로 이루어진다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 주로 β-시트 구조를 채택하는 네 개의 FR을 포함하며, 루프 연결을 형성하고, 일부 경우 β-시트 구조의 일부를 형성하는 세 개의 초가변 영역에 의해 연결된다. 각각의 쇠의 초가변 영역은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고 다른 쇠의 초가변 영역과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다(예를 들어, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)]을 참조한다). 불변 영역은 항체가 항원에 결합하는 데 직접 관여되지 않지만 항체 의존성 세포독성[Antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC] 및 보체 의존성 세포독성[Complement dependent cytotoxicity, CDC]에서 항체의 참여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체 간에서

서열이 광범위하게 상이하다. 구체적인 구현예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

- [0147] 용어 '카바트에 따른 가변 영역 잔기 번호 지정' 또는 '카바트에서와 같은 아미노산 위치 번호 지정' 및 이의 변형은 위의 문헌[Kabat et al.]에서 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 추가적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물(카바트에 따른 잔기 52a) 및 잔기 82 뒤에 세 개의 삽입된 잔기(예를 들어, 카바트에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카바트 번호 지정은 항체 서열의 상동성 영역에서 '표준' 카바트 번호 지정된 서열과의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. 카바트 번호 지정 시스템은 일반적으로 가변 도메인 내의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1~107 및 중쇄의 잔기 1~113)를 지칭하는 경우 사용된다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat et al.,]을 참조한다). 'EU 번호 지정 시스템' 또는 'EU 인덱스'는 일반적으로 번역글로불린 중쇄 불변 영역 내의 잔기를 지칭하는 경우 사용된다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat et al.]에서 보고된 EU 인덱스). '카바트에서와 같은 EU 인덱스'는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 번호 지정을 지칭한다. 예를 들어, AbM, 초티아(Chothia), 콘택트(Contact), IMGT 및 AHon에 의해 다른 번호 지정 시스템이 기재되었다.
- [0148] 항체와 관련하여 사용될 때 용어 '중쇄'는 약 50~70 kDa의 폴리펩타이드 쇄를 지칭하되, 아미노 말단 부분은 약 120 내지 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 다섯 개의 별개의 유형(예를 들어, 아이소유형) 중 하나일 수 있다. 별개의 중쇄는 크기가 상이하여, α , δ 및 γ 는 대략 450개 아미노산을 포함하는 반면, μ 및 ϵ 는 대략 550개 아미노산을 포함한다. 경쇄와 조합될 때, 이들 별개의 유형의 중쇄는 IgG의 네 개 하위클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하는, 각각 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 다섯 개의 잘 알려진 항체 클래스(예를 들어, 아이소유형)를 생성한다.
- [0149] 항체와 관련하여 사용될 때 용어 '경쇄'는 약 25 kDa의 폴리펩타이드 쇄를 지칭하되, 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 두 개의 별개의 유형이 존재한다.
- [0150] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '초가변 영역', 'HVR', '상보성 결정 영역' 및 'CDR'은 상호 교환 가능하게 사용된다. 'CDR'은 번역글로불린(Ig 또는 항체) VH β -시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 세 개의 초가변 영역(H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 VL β -시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 세 개의 초가변 영역(L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다.
- [0151] CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있고 잘 알려진 번호 지정 시스템에 의해 정의되었다. 예를 들어, 카바트 상보성 결정 영역[CDR]은 서열 가변성에 기반하고, 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat et al.]을 참조한다). 대신에 초티아는 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia 및 Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17]을 참조한다). 카바트 번호 지정 규약을 이용하여 번호가 지정될 때 초티아 CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다(이것은 카바트 번호 지정 체계가 H35A와 H35B에서 삽입물을 배치하기 때문이다. 35A와 35B 둘 다 존재하지 않으면, 루프는 32에서 끝난다. 35A만 존재하면, 루프는 33에서 끝난다. 35A와 35B 둘 다 존재하면, 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 카바트 CDR과 초티아 구조적 루프 간의 타협을 나타내고 옥스포드 몰클라(Oxford Molecular)의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다(예를 들어, 문헌[Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann 및 Dübel eds., 2d ed. 2010)]을 참조한다). '콘택트' 초가변 영역은 이용 가능한 복합체 결정 구조의 분석에 기반한다. 개발되어 널리 채택되고 있는 또 다른 범용 번호 지정 시스템은 이뮤노젠틱스(ImmunoGeneTics, IMGT) 인포메이션 시스템(Information System)[®]이다(문헌[Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77]). IMGT는 인간 및 다른 척추동물의 번역글로불린(IG), T세포 수용체[T-cell receptor, TCR] 및 주조직 적합성 복합체(Major histocompatibility complex, MHC)에 특화된 통합 정보 시스템이다. 본원에서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 둘 다의 관점에서 지칭된다. 번역글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 '위치'는 중간에 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 번역글로불린의 CDR 잔기를 전형적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 이식 및 대체하는 데 사용될 수 있다. 추가적인 번호 지정 시스템

(AHon)이 문헌[Honegger 및 Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70]에 의해 개발되었다. 예를 들어 카바트 번호 지정 및 IMGT 고유 번호 지정 시스템을 포함하는, 번호 지정 시스템 간 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat]; 위의 문헌[Chothia 및 Lesk]; 위의 문헌[Martin]; 위의 문헌[Lefranc et al.]을 참조한다). 이들 추가변 영역 또는 CDR 각각에서의 잔기를 하기 표 1에 표시한다.

【표 1】

	카바트	AbM	초티아	콘택트	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 (카바트 번호 지정)	H26--H35B	H26--H32..34	H30--H35B	H27--H38
CDR-H1	H31--H35 (초티아 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

주어진 CDR의 경계는 확인에 사용되는 체계에 따라 다를 수 있다. 따라서, 달리 특정되지 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 위의 본원에 기재된 임의의 알려진 체계에 의해 정의된 바와 같은 상보적 결정 영역을 포괄하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 경우에, 카바트, 초티아 또는 콘택트 방법에 의해 정의된 바와 같은 CDR과 같이 특정 CDR 또는 CDR들의 확인을 위한 체계가 특정된다. 다른 경우에, CDR의 특정 아미노산 서열이 주어진다.

추가변 영역은 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 추가변 영역'을 포함할 수 있다.

용어 '불변 영역' 또는 '불변 도메인'은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여되지 않지만 Fc 수용체와의 상호 작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카복시 말단 부분을 지칭한다. 용어는 항원 결합 부위를 포함하는 면역글로불린의 다른 부분인, 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.

용어 '프레임워크' 또는 'FR'은 CDR의 측면에 있는 이들 가변 영역 잔기를 지칭한다. FR 잔기는 예를 들어 키메라, 인간화, 인간, 도메인 항체, 다이아바디, 선형 항체 및 이중 특이적 항체에 존재한다. FR 잔기는 추가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 이들 가변 도메인 잔기이다.

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 Pro230에서 이의 카복실 말단까지 뻗어 있는 것으로 정의된다. Fc 영역의 C 말단 라이신(EU 번호 지정 시스템에 따른 잔기 447)는, 예를 들어 항체의 중쇄를 암호화하는 핵산을 재조합 유전자 조작하여, 또는 항체의 생산 또는 정제 동안, 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 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, 식세포 작용, 세포 표면 수용체의 하향 조절(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 조합되어야 하고 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 폴리펩타이드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의

아미노산 치환, 예를 들어 약 한 개 내지 약 10개의 아미노산 치환, 또는 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역에서 약 한 개 내지 약 다섯 개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩타이드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 또는 이와 적어도 약 90% 상동성, 예를 들어 이와 적어도 약 95% 상동성을 보유할 수 있다.

[0158] 본원에 사용된 바와 같이, '에피토프'는 당업계에서의 용어이고 결합 분자(예를 들어, 항체)가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 편재된 영역을 지칭한다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체형, 비선형 또는 불연속형 에피토프일 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 항원의 경우에, 에피토프는 폴리펩타이드의 인접 아미노산일 수 있거나('선형' 에피토프), 에피토프는 폴리펩타이드의 두 개 이상의 비인접 영역에서의 아미노산을 포함할 수 있다('입체형', '비선형' 또는 '불연속형' 에피토프). 일반적으로 선형 에피토프는 이차, 삼차 또는 사차 구조에 의존하거나 의존하지 않을 수 있음이 당업자에게 이해될 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결합 분자는 이들이 천연 삼차원 단백질 구조로 접혀 있는지 여부와 상관없이 아미노산기에 결합한다. 다른 구현예에서, 결합 분자는 에피토프를 인식하고 결합하기 위해 특정 형태[Conformation](예를 들어, 구부림, 뒤틀림, 회전 또는 접힘)를 나타내기 위해 아미노산 잔기가 에피토프를 구성해야 한다.

[0159] 용어 '폴리펩타이드' 및 '펩타이드' 및 '단백질'은 본원에서 상호 교환 가능하게 사용되고 임의의 길이의 아미노산 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 변형된 아미노산을 포함할 수 있고, 비아미노산에 의해 중단될 수 있다. 용어는 또한 천연의 또는 중재, 예를 들어, 이황화물 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 예를 들어, 비천연 아미노산뿐만 아니라 당업계에 알려진 다른 변형을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 하나 이상의 아미노산 유사체를 포함하는 폴리펩타이드가 또한 정의 내에 포함된다. 본 개시의 폴리펩타이드는 항체 또는 면역글로불린 슈퍼패밀리의 다른 구성원에 기반할 수 있기 때문에, 특정 구현예에서 '폴리펩타이드'는 단쇄로서 또는 두 개 이상의 회합된 쇄로서 발생할 수 있음이 이해된다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '약학적으로 허용되는'은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물, 보다 구체적으로 인간에서 사용하기 위해 미국 약전, 유럽 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 등재되어 있음을 의미한다.

[0161] '부형제'는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 부형제는 예를 들어 캡슐화 물질 또는 흡수 가속화제와 같은 첨가제, 향산화제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 희석제, 봉해제, 유화제, 연장제, 충전제, 향미제, 보습제, 윤활제, 향료, 보존제, 추진제, 이형제, 멸균제, 감미제, 가용화제, 습윤제 및 이의 혼합물을 포함한다. 용어 '부형제'는 또한 희석제, 보조제[Adjuvant, 예를 들어, 프로인트 보조제(완전 또는 불완전)] 또는 비히클을 지칭할 수 있다.

[0162] 한 구현예에서, 각각의 성분은 약학적 제조물의 다른 성분과 상용할 수 있고, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기 적합하고, 합리적인 유익성/위해성 비에 상응한다는 의미에서 '약학적으로 허용되는' 상태이다. 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 및 Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009]을 참조한다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유동물에 무독성이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 수성 pH 완충 용액이다.

[0163] 약어 'MMAE'는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.

[0164] 문맥상 달리 표시되지 않는 한, 하이픈(-)은 돌출 분자에 대한 부착 지점을 지명한다.

[0165] 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 소름 결합제, 및 성장 인자 수용체 길항제를 포함한다. 또한, 화학치료제는 세포독성제(본원에 정의된 바와 같음), 항체, 생물학적 분자 및 소분자를 포함한다.

[0166] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '보존적 치환'은 당업자에게 알려진 아미노산의 치환을 지칭하고 일반적으로, 생

성된 분자의 생물학적 활성을 변경하지 않고 이루어질 수 있다. 당업자는 일반적으로 폴리펩타이드의 비필수 영역에서의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경하지 않음을 인식한다(예를 들어, 문헌[Watson et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987)]을 참조한다). 이러한 예시적인 치환은 바람직하게는 표 2 및 표 3에 기재된 것들에 따라 이루어진다. 예를 들어, 이러한 변화는 아이소류신(I), 발린(V) 및 류신(L) 중 임의의 것으로 임의의 다른 소수성 아미노산의 치환, 아스파르트산(D)으로의 글루탐산(E)의 치환 및 그 반대, 글루타민(Q)으로의 아스파라진(N)의 치환 및 그 반대, 그리고 세린(S)으로의 트레오닌(T)의 치환 및 그 반대를 포함한다. 특정 아미노산의 환경 및 단백질의 삼차원 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 교환 가능할 수 있다. 상대적으로 소수성인 메싸이오닌(M)은 빈번하게 류신 및 아이소류신, 때로는 발린과 상호 교환될 수 있다. 라이신(K) 및 아르지닌(R)은 아미노산 잔기의 중요한 특징이 그 전하이고 이들 두 아미노산 잔기의 상이한 pK가 상당하지 않은 위치에서 빈번하게 상호 교환 가능하다. 또 다른 변화가 특정 환경에서 '보존적'으로 고려될 수 있다(예를 들어 본원의 표 3, 문헌["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]을 참조한다). 다른 치환도 허용 가능하고 경험적으로 또는 알려진 보존적 치환에 따라 결정될 수 있다.

【표 2】

아미노산 약어

한 개 문자	세 개 문자	전체 이름
F	Phe	페닐알라닌
L	Leu	류신
S	Ser	세린
Y	Tyr	타이로신
C	Cys	시스테인
W	Trp	트립토판
P	Pro	프롤린
H	His	히스티딘
Q	Gln	글루타민
R	Arg	아르지닌
I	Ile	아이소류신
M	Met	메싸이오닌
T	Thr	트레오닌
N	Asn	아스파라진
K	Lys	라이신
V	Val	발린
A	Ala	알라닌
D	Asp	아스파르트산
E	Glu	글루탐산
G	Gly	글리신

[0167]

【표 3】

아미노산 치환 또는 유사성 행렬

GCG 소프트웨어 9.0 블로섬 62(BLOSUM62) 아미노산 치환 행렬(블록 치환 행렬)을 개조함.

값이 더 클수록 관련된 천연 단백질에서 치환이 발견될 가능성이 더 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
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																		

[0168]

[0169]

용어 '상동성' 또는 '상동성인'은 두 개의 폴리뉴클레오타이드 간 또는 두 개의 폴리펩타이드 간의 서열 유사성을 의미하는 것으로 의도된다. 유사성은 비교 목적을 위해 정렬될 수 있는 각각의 서열에서의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 두 개의 폴리펩타이드 서열의 주어진 위치가 동일하지 않은 경우, 그 위치의 유사성 또는 보존성은 예를 들어 표 3에 따라, 위치의 아미노산의 유사성을 평가함으로써 결정될 수 있다. 서열들의 유사성은 이 서열들이 공유하는 일치하거나 상동성인 위치의 수의 함수이다. 이의 서열 유사성 백분율을 결정하기 위한 두 개 서열의 정렬은 예를 들어 문헌[Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley 및 Sons, Baltimore, MD (1999)]에 기재된 것들과 같이, 당업계에 알려진 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 기본 매개변수가 정렬을 위해 사용되며, 이의 예가 하기에 기재된다. 사용될 수 있는 당업계에서 잘 알려진 하나의 정렬 프로그램은 기본 매개변수로 설정된 블라스트(BLAST)이다. 구체적으로, 프로그램은 다음의 기본 매개변수를 사용하는 블라스트N(BLASTN) 및 블라스트P(BLASTP)이다. 유전자 코드 = 표준, 필터 = 없음, 가닥 = 둘 다, 컷오프 = 60, 예상 = 10, 행렬 = 블로섬62, 설명 = 50개 서열, 분류 기준 = 큰 점수, 데이터베이스 = 비중복, 유전자 은행[GenBank] + EMBL + DDBJ + PDB + 유전자 은행 CDS 번역 + 스위스 프로틴(SwissProtein) + SP업데이트(SPupdate) + PIR. 이들 프로그램에 대한 상세사항은 미국 국립생물공학 정보센터[National Center for Biotechnology Information]에서 확인할 수 있다.

[0170]

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 시사하는 것으로 의도된다.

[0171]

두 개 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 간의 동일성 백분율의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 개 서열의 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적 예는 문헌[Karlin 및 Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877]의 알고리즘, 문헌[Karlin 및 Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268]의 변형된 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403]의 N블라스트(NBLAST) 및 X블라스트(XBLAST) 프로그램에 포함된다. 블라스트

트 뉴클레오타이드 검색은 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오타이드 서열을 수득하기 위해, 예를 들어 점수 = 100, 단어 길이 = 12로 설정된 N블라스트 뉴클레오타이드 프로그램 매개변수 세트로 수행될 수 있다. 블라스트 단백질 검색은 본원에 기재된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 수득하기 위해, 예를 들어 점수 50, 단어 길이 = 3으로 설정된 X블라스트 프로그램 매개변수로 수행될 수 있다. 비교 목적으로 갭 포함 정렬을 수득하기 위해 갭 블라스트(Gapped BLAST)가 문헌[Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기재된 바와 같이 이용될 수 있다. 또는, PSI 블라스트(PSI BLAST)가 분자 간 거리가 먼 관계를 검출하는 반복 검색을 수행하기 위해 사용될 수 있다(상동). 블라스트, 갭 블라스트 및 PSI 블라스트 프로그램을 이용하는 경우, 각 프로그램(예를 들어 X블라스트 및 N블라스트)의 기본 매개변수가 사용될 수 있다(예를 들어 월드 와이드 웹에서 미국 국립생물공학정보센터[National Center for Biotechnology Information, NCBI], ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다). 서열 비교에 이용되는 수학적 알고리즘의 또 다른 비제한적 예는 문헌[Myers 및 Miller, 1988, CABIOS 4:11-17]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 얼라인(ALIGN) 프로그램(버전 2.0)에 포함된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 얼라인 프로그램을 이용하는 경우, 램 120(PAM120) 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4가 사용될 수 있다.

[0172] 두 개 서열 간의 동일성 백분율은 갭을 허용하거나 허용하지 않고 전술한 것들과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 동일성 백분율 계산에서는 전형적으로 정확히 일치하는 항목만 계수된다.

[0173] 용어 '세포독성제'는 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 억제 또는 방지하고/하거나 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 용어는 방사성 동위원소, 화학치료제 및 소분자 독소 또는 이의 단편 및/또는 변이체를 포함하는, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소와 같은 독소를 포함하는 것으로 의도된다. 세포독성제의 예는 아우리스타틴(예를 들어, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 오로마이신, 메탄사이노이드, 리신, 리신 A쇄, 콤프레스타틴, 듀오카마이신, 돌라스타틴, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 에티도브로마이드, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 다이하이드록시 안트라신 다이온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소[Pseudomonas exotoxin, PE] A, PE40, 아브린, 아브린 A쇄, 모데신 A쇄, 알파-사르신, 젤로닌, 미토젤린, 레트스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아미신, 사파오나리아 오피시날리스(*Sapaonaria officinalis*) 억제제, 및 글루코코르티코이드 및 다른 화학치료제뿐만 아니라 방사성동위원소, 예컨대 ^{211}At , ^{131}I , ^{125}I , ^{90}Y , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{212}Bi 또는 ^{213}P 및 ^{177}Lu 을 포함하는 Lu의 방사성 동위원소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 항체는 또한 전구약물을 그 활성 형태로 전환시킬 수 있는 항암 전구약물 활성화 효소에 접합될 수 있다.

[0174] 본원에 사용된 바와 같이 용어 '유효량' 또는 '치료 유효량'은 원하는 결과를 초래하기 충분한 본원에 제공된 결합 분자(예를 들어, 항체) 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다.

[0175] 용어 '대상' 및 '환자'는 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 구현예에서, 대상은 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예를 들어 원숭이 및 인간)와 같은 포유동물이다. 구체적인 구현예에서, 대상은 인간이다. 한 구현예에서, 대상은 병태 또는 장애가 있는 것으로 진단된 포유동물, 예를 들어 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상은 병태 또는 장애가 발생할 위험이 있는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0176] '투여하다' 또는 '투여'는 점막, 피내, 정맥내, 근육내 전달 및/또는 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 임의의 다른 물리적 전달 방법과 같이 신체 외부에 존재하는 물질을 환자에게 주사하거나 달리 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.

[0177] 본원에 사용된 용어 '치료하다', '치료' 및 '치료하는'은 하나 이상의 치료제의 투여로 인해 초래되는 질환 또는 병태의 진행, 중증도 및/또는 지속 기간의 감소 또는 완화를 지칭한다. 치료는 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고 환자에게서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 감소, 완화 및/또는 경감이 있었는지 여부를 평가함으로써 결정될 수 있다. 용어 '치료하는'은 질환의 관리 및 완화를 둘 다 포함한다. 용어 '관리하다', '관리하는' 및 '관리'는 반드시 질환의 치유를 초래하지는 않는 치료제에서 유래한 대상이 얻는 유익한 효과를 지칭한다.

[0178] 용어 '방지하다', '방지하는' 및 '방지'는 질환, 장애, 병태, 또는 연관된 증상(들)(예를 들어, 암)의 발병(또는 재발) 가능성 감소를 지칭한다.

[0179] 용어 '암' 또는 '암 세포'는 정상 조직 또는 조직 세포와 구별되는 특징을 보유하는 신생물에서 발견되는 조직

또는 세포를 표시하기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 특징 중에는 역형성 정도, 형태의 불규칙성, 세포 윤곽의 불분명함, 핵 크기, 핵 또는 세포질 구조의 변화, 다른 표현형 변화, 암성 또는 전암성 상태를 시사하는 세포 단백질의 존재, 유사 분열 수 증가 및 전이 능력을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. '암'에 관한 단어는 암종, 육종, 종양, 상피종, 백혈병, 림프종, 용종 및 굳은암종, 형질전환, 신생물 등을 포함한다.

[0180] 본원에 사용된 바와 같이, '국소 진행성' 암은 암이 시작된 곳에서 인근 조직 또는 림프절로 확산된 암을 지칭한다.

[0181] 본원에 사용된 바와 같이, '전이성' 암은 암이 시작된 곳에서 신체의 상이한 부분으로 확산된 암을 지칭한다.

[0182] 본원에 사용된 바와 같이, '거의 유효한'이라는 것은 치료가 SOC 요법의 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 유효하다는 것을 의미한다.

[0183] 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.

[0184] 본 개시 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수형은 문맥상 명확하게 달리 지시하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0185] 용어 '포함하는'과 함께 구현예가 본원에서 기재되는 경우에는 '이루어진' 및/또는 '본질적으로 이루어진'의 용어로 기재된 달리 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.

[0186] 본원에서 'A 및/또는 B'와 같은 어구에서 사용된 바와 같이 용어 '및/또는'은 A 및 B를 둘 다, A 또는 B, A (만), 및 B(만)를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 'A, B 및/또는 C'와 같은 어구에서 사용된 바와 같이 용어 '및/또는'은 각각의 다음의 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).

[0187] 용어 '변이체'는 구체적으로 기재된 단백질(예를 들어 도 1a에 나타난 191P4D12 단백질)의 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 상이한 아미노산 잔기를 갖는 단백질과 같은, 기재된 유형 또는 형식에서의 변이를 나타내는 분자를 지칭한다. 유사체는 변이체 단백질의 예이다. 스플라이스 아이소형 및 단일 뉴클레오타이드 다형성[Single nucleotides polymorphism, SNP]은 변이체의 추가 예이다.

[0188] 본 개시의 '191P4D12 단백질' 및/또는 '191P4D12 관련 단백질'은 본원에서 구체적으로 확인된 것들(도 1a를 참조한다)뿐만 아니라 본원에 개략적으로 설명되거나 당업계에서 쉽게 이용 가능한 방법에 따라 과도한 실험 없이 분리/생성 및 특성 분석할 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 이중 폴리펩타이드의 융합 단백질 또한 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 초과 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 폴리펩타이드 단편 또는 191P4D12 단백질 서열을 지칭한다. 용어 '191P4D12'는 넥틴-4와 상호 교환 가능하게 사용된다.

[0189] 5.2 암을 치료하는 방법

[0190] 근침윤성 요로상피암(MIUC) 또는 근침윤성 방광암(MIBC)을 포함하는 요로상피암 및 방광암은 시스플라틴에 부적격한 환자에서 특히 치료하기 어려운 질환이다. 전형적으로 시스-부적격 MIUC 및 MIBC 환자는 다소 쇠약하고 요로상피암/방광암 이외의 여러 동반 질환을 앓고 있다. 위의 배경기술 섹션에서 언급한 바와 같이, 현재 MIBC 또는 MIUC가 있는 시스플라틴 부적격 환자를 위한 표준 신보조제 치료 옵션이 없다. 대신, 이들 환자는 전형적으로 수술로 직접 치료받는다. 본 개시는 요로상피암 및/또는 방광암, 구체적으로 이 환경에서 시스플라틴에 부적격한 근침윤성 요로상피암(MIUC) 또는 근침윤성 방광암(MIBC) 환자를 치료하기 위한 유효하고 안전한 신보조제 및 수술 전후 방법을 제공한다.

[0191] 예를 들어, 본원에 기재된 결과는 일부 구현예에서 본원에 기재된 유효량의 ADC를 사용하는 대상의 치료의 유효성이 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하는 데 사용된 표준치료(SOC) 요법을 사용하여 치료

받은 시스플라틴 적격 환자(즉, 더 건강한 환자)에서 관찰된 치료의 유효성과 유사하다는 것을 입증한다. 본원에 기재된 결과는 특정 구현예에서 본원에 기재된 ADC를 사용하는 치료의 여러 주기 이후에도 대상이 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND] 수술에 대한 적격성을 유지한다는 것, 즉 방법이 그러한 정도로 충분히 용인되어, 대상이 신보조제 치료 후 수술을 받을 수 있을 만큼 충분히 건강한 상태를 유지하고 있다는 것을 더 입증한다. 마지막으로, 본원에 기재된 결과는 특정 구현예에서 시스플라틴 부적격 대상에게 투여된 본원에 기재된 ADC를 사용하는 치료 주기 수가 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상(즉, 더 건강한 대상)을 치료하는 데 사용된 SOC 요법의 주기 수 이하일 수 있다는 것을 더 입증한다. 본원에 기재된 결과 전에는, 이 환자 집단이 과거에 치료하기 매우 어려운 것으로 증명되었다는 점을 고려하고 현재 시스-부적격 MIBC 및 MIBC 환자에 대한 표준치료가 없다는 점을 고려하는 경우, 본원에 제공된 방법이 유효하고 용인될지 여부에 대한 상당한 불확실성이 있었다. 따라서, 본원에 기재된 방법을 사용하여 수득한 유효성 및 안전성의 수준은 특히 주목할 만하고 놀라웠다.

[0192] **5.2.1 일반 및 선택된 환자에서 암을 치료하는 방법**

[0193] 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 약물 접합체[ADC]를 사용하여 요로상피암을 앓는 대상을 포함하는 대상에서 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0194] 한 양태에서, 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 ADC를 사용하여 인간 대상에서 암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]이다. 일부 구현예에서, 방법은 대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, ADC는 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, ADC는 세포독성제 또는 세포증식억제제의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, ADC는 아우리스타틴제의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있는 적합한 ADC의 추가 예는 섹션 5.3.2에 제공된다. 일부 구현예에서, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하다(시스플라틴 부적격). 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg이다.

[0195] 일부 구현예에서, 투여 단계 후에, 대상은 암 치료의 일부로서 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 받는다(즉, 암 치료는 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 더 포함한다). 일부 구현예에서, 방법은 대상에게 2 또는 3주기의 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상에게 2주기의 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 대상에게 3주기의 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상은 요로상피암 또는 방광암을 앓는다. 일부 구현예에서, 대상은 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 앓는다. 일부 구현예에서, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하다(시스플라틴 부적격).

[0196] 한 양태에서, 방법은 대상에게 3주기의 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 투여하되, 투여 단계 후에, 대상은 암 치료의 일부로서 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 받고, ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 대상은 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 앓고, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격한(시스플라틴 부적격) 단계를 포함한다.

[0197] 한 양태에서, 방법은 (i) 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 유효량의 ADC를 투여하되, ADC는 하나 이상의 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE) 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 단계, (ii) 대상에게 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 수행하는 단계, 및 (iii) (ii) 단계의 약 8주 후, 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 총 6주기 동안 유효량의 ADC를 투여하되, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격한(시스플라틴 부적격) 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, (iii)단계에서, ADC의 유효량은 총 5주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (iii)단계에서, ADC의 유효량은 총 4주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (iii)단계에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (iii)단계에서, ADC의 유효량은 총 2주기 동안 투여된다.

일부 구현예에서, (iii)단계에서, ADC의 유효량은 총 1주기 동안 투여된다.

[0198]

한 양태에서, 방법은 (i) 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 유효량의 ADC를 투여하되, ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 투여 단계 후 대상은 암 치료의 일부로서 RC+PLND를 받는 단계, 및 (ii) 대상이 RC+PLND를 받은 후, 대상이 RC+PLND를 받고 약 8주 후에 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 유효량의 ADC를 대상에게 투여하되, 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격한(시스플라틴 부적격) 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, (ii)단계에서, ADC의 유효량은 총 5주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (ii)단계에서, ADC의 유효량은 총 4주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (ii)단계에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (ii)단계에서, ADC의 유효량은 총 2주기 동안 투여된다. 일부 구현예에서, (ii)단계에서, ADC의 유효량은 총 1주기 동안 투여된다.

[0199]

본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 오(5)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 십(10)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 십일(11)주 내지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십일(11)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십(10)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 구(9)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 팔(8)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 칠(7)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 육(6)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 오(5)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 팔(8)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 구(9)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십(10)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십일(11)주 후에 RC+PLND를 받는다.

[0200]

본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 사(4)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 오(5)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 육(6)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 칠(7)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 팔(8)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 구(9)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 십(10)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 십일(11)주 후에 RC+PLND를 받는다. 일부 구현예에서, 인간 대상은 인간 대상에게 ADC가 투여된 지 약 십이(12)주 후에 RC+PLND를 받는다.

[0201]

일부 구현예에서, 방법은 대상에 대해 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND]를 수행하는 (b)단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 오(5)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 육(6)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 칠(7)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 팔(8)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 구(9)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 십(10)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 십일(11)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 사(4)주 내지 약 십일(11)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, (b)단계는 (a)단계의 약 사(4)주 내지 약 십(10)주 후에 수행된다.

- [0207] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 80%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 85%이다. 일부 구현예에서, 대상 집단은 방법에 의해 치료되고, 치료받은 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 90%이다.
- [0208] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다.
- [0209] 한 양태에서, 인간 대상에서 요로상피암 또는 방광암을 치료하는 방법으로서, 대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 시스플라틴 부적격 대상에게 투여된 ADC 치료 주기 수는 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료[SOC] 요법의 주기수 이하인 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg이다.
- [0210] 한 양태에서, 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 시스플라틴 부적격 대상에게 투여된 ADC 치료 주기 수는 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료[SOC] 요법의 주기 수 이하인 방법이 본원에 제공된다.
- [0211] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 (i) 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC], 또는 (ii) 젬시타빈 및 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC]을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 젬시타빈 및 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 1[PD-1] 억제제 또는 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 i. 시스플라틴, ii. 메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC], iii. 젬시타빈 및 시스플라틴, iv. 세포예정사 1[PD-1] 억제제를 투여하는 단계, 또는 v. 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0212] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 1, 2, 3 또는 4회이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 3 또는 4회이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 4회이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 3회이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 2회이다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격 대상에게 투여되는 ADC 치료 주기 수는 1회이다.
- [0213] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법은 대상에 대해 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND] 수술을 수행하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주

내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 오(5)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십(10)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십일(11)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십일(11)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 칠(7)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 육(6)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 오(5)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 구(9)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십일(11)주 후에 수행된다.

[0214] 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 오(5)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십일(11)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십이(12)주 후에 수행된다.

[0215] 한 양태에서, 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암(MIUC) 또는 근침윤성 방광암(MIBC)을 치료하기 위해 신보조제를 투여하거나 수술 전후 치료를 시행하는 방법으로서, 대상에 유효량의 항체 약물 접합체(ADC)를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 19P4D12 (넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 대상은 ADC를 사용하는 여러 주기의 치료 후 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제(RC+PLND) 수술에 대한 적격성을 유지하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg이다.

[0216] 일부 구현예에서, 방법은 대상에 대해 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제(RC+PLND) 수술을 수행하는 단계를 더 포함한다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 전에 신보조제 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 전 및 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 (i) 수술 전 또는 (ii) 수술 전 및 후에 신보조제 요법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 오(5)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십(10)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십일(11)주 내지 약 십이(12)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십일(11)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 구(9)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 칠(7)주 후에 수행된다. 일부

구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 육(6)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 내지 약 오(5)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 내지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 내지 약 구(9)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 내지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 내지 약 십일(11)주 후에 수행된다.

[0217] 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 사(4)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 오(5)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 육(6)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 칠(7)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 팔(8)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 구(9)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십(10)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십일(11)주 후에 수행된다. 일부 구현예에서, RC+PLND는 ADC가 인간 대상에게 투여된 지 약 십이(12)주 후에 수행된다.

[0218] 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 일(1)주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 이(2)주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 삼(3)주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 사(4)주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 오(5)주 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 이(2) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 삼(3) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 사(4) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 오(5) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 육(6) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 칠(7) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 팔(8) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 구(9) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 십(10) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 십일(11) 개월 후에 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 수술 약 십이(12) 개월 후에 투여된다.

[0219] 근침윤성 방광암[MIBC] 치료의 표준치료[SOC] 요법은 시스플라틴 기반 신보조제 화학요법[NAC][및 근치적 국소 치료(방광절제술 또는 방사선)](예를 들어, 문헌[Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, Eur Urol., 2005, 48(2):202-5]을 참조한다), 가속 또는 용량 집중 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴 [MVAC](예를 들어, 문헌[Choueiri et al., J Clin Oncol, 2014, 32(18):1889-94; Plimack et al., J Clin Oncol., 2014, 32(18):1895-901]을 참조한다), 펄시타빈 및 시스플라틴, 세포예정사 1[PD-1] 억제제(예를 들어, 문헌[Necchi et al., J Clin Oncol., 2018, 36(34):3353-60]을 참조한다), 및 세포 예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제(예를 들어, 문헌[Powles et al., 2018, J Clin Oncol., 36(Suppl 15):Abstract 4506]을 참조한다)를 포함한다. 치료의 유효성의 예시적인 척도는 병리학적 완전 관해율[pCRR], 병리학적 병기하향률[pDSR], 무병 생존기간[DFS], 무사례 생존기간[EFS], 전체 생존기간[OS], 무진행 생존기간[PFS], 및/또는 관해 지속 기간[DoR]을 포함한다. 예를 들어, 근치적 국소 요법만 받은 환자의 OS 45%와 비교하여 시스플라틴 기반 NAC로 치료 받은 환자의 경우 50%의 5년 OS가 관찰되었다(예를 들어, 문헌[Advanced Bladder Cancer Meta-analytic, Eur Urol., 2005, 48(2):202-5]을 참조한다). 가속 또는 용량 집중 MVAC로 치료받은 환자의 경우 약 30% 내지 40%의 환자가 pCR 비율을 달성했고 50%는 병리학적 병기하향을 경험했다(문헌[Choueiri 2014; Plimack 2014]). (PD-1 억제제인) 펄브롤리주맙으로 치료받은 환자의 경우, 치료받은 환자 50명 중 pCR 비율은 42%, PD L1 양성 질환 환자의 pCR 비율은 54.3%, 및 병리학적 병기하향 비율은 65.7%로 관찰되었다(문헌[Necchi 2018]). (PD-L1 억제제인) 아테졸리주맙으로 치료받은 환자의 경우, pCR은 PD-L1 음성 코호트에서는 16%만 관찰된 것에 비해, PD-L1 양성 질환 환자의 40%, 환자의 29%에서 관찰되었다. 총 39%의 환자가 비근침윤성 질환으로 병기가 하향되었다(문헌[Powles 2018]).

[0220] 한 양태에서, 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서, 대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(벡틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 유효량의 ADC를 사용한 대상의 치료의 유효성은 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료[SOC] 요법으로 치료받은 시스플라틴 적격 대상에서 관찰된 치료의 유효성만큼 거의 유효한 방법이 본원에 제공된다.

[0221] 한 양태에서, 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암[MIUC] 또는 근침윤성 방광암[MIBC]을 치료하는 방법으로서,

대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 유효량의 ADC를 사용한 대상의 치료의 유효성은 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료(SOC)요법으로 치료받은 시스플라틴 적격 대상에서 관찰된 치료의 유효성과 동일한 방법이 본원에 제공된다.

[0222] 한 양태에서, 인간 대상에서 근침윤성 요로상피암(MIUC) 또는 근침윤성 방광암(MIBC)을 치료하는 방법으로서, 대상에게 유효량의 항체 약물 접합체[ADC]를 여러 주기로 투여하는 단계를 포함하되, (a) ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12(넥틴-4)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, (b) 대상은 시스플라틴 치료를 받는 데 부적격하고(시스플라틴 부적격), (c) 유효량의 ADC를 사용한 대상의 치료의 유효성은 MIUC 또는 MIBC가 있는 시스플라틴 적격 대상을 치료하기 위해 사용된 표준치료(SOC)요법으로 치료받은 시스플라틴 적격 대상에서 관찰된 치료의 유효성과 유사한 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대상에게 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg이다.

[0223] 일부 구현예에서, 치료의 유효성은 적어도 시스플라틴 적격 대상에 대해 SOC를 사용하여 관찰된 치료의 유효성만큼 유효하다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 병리학적 완전 관해율[pCRR], 병리학적 병기하향률[pDSR], 무병 생존기간[DFS], 무사례 생존기간[EFS], 전체 생존기간[OS], 무진행 생존기간[PFS] 및 관해 지속기간[DoR] 중 하나 이상이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 병리학적 완전 관해율[pCRR]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 병리학적 병기하향률[pDSR]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 무병 생존기간[DFS]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 무사례 생존기간[EFS]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 전체 생존기간[OS]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 무진행 생존기간[PFS]이다. 일부 구현예에서, 치료의 유효성 척도는 관해 지속 기간[DoR]이다.

[0224] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 30%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 35%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 40%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 45%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 75%이다.

[0225] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 30%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 35%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 40%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 45%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 75%이다.

[0226] 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 80%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 85%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 90%이다.

[0227] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도

60%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다.

[0228] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 (i) 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC], 또는 (ii) 젬시타빈 및 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC]을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 젬시타빈 및 시스플라틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 1[PD-1] 억제제 또는 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 i. 시스플라틴, ii. 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신 및 시스플라틴[MVAC], iii. 젬시타빈 및 시스플라틴, iv. 세포예정사 1[PD-1] 억제제, 또는 v. 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 1[PD-1] 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 적격 대상에 대한 SOC 요법은 세포예정사 리간드 1[PD-L1] 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 니볼루맵이다. 일부 구현예에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맵이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 및 더발루맵으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 또는 더발루맵이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아벨루맵이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 더발루맵이다. 일부 구현예에서, (i) PD-1 억제제는 니볼루맵 또는 펌브롤리주맵이거나, (ii) PD-L1 억제제는 아테졸리주맵, 아벨루맵 및 더발루맵으로 이루어진 군에서 선택된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상은 cT2-T4aNOMO 병기 MIBC 병기 MIBC를 앓는다.

[0229] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 유효량은 약 1.25 mg/kg이다.

[0230] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 암은 요로상피암 또는 방광암이다. 일부 구현예에서, 암은 요로상피암이다. 일부 구현예에서, 암은 방광암이다. 일부 구현예에서, 암은 근침윤성 요로상피암[MIUC]이다. 일부 구현예에서, 암은 근침윤성 방광암[MIBC]이다.

[0231] 5.2.1.1 시스플라틴 부적격 환자

[0232] 이전 문단의 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상의 시스플라틴 부적격을 결정하기 위해 다양한 조건이 사용될 수 있다.

[0233] 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR을 포함하거나 이로 이루어지되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD] 또는 24시간 소변 채취에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 NYHA III급 심부전을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 다음 기준 중 하나 이상이 만족되는 경우 대상은 시스플라틴 부적격으로 간주된다. (a) 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR(여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다), (b) ECOG 수행 상태 2점, (c) NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, 및 (d) NYHA III급 심부전. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR을 포함하거나 이로 이루어지되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD], 또는 24시간 소변 채취로 측정된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR을 포함하거나 이로 이루어지되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD], 또는 24시간 소변 채취로 측정된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 NYHA III급 심부전 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR을 포함하거나 이로 이루어지되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD], 또는 24시간 소변 채취로 측정된다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 NYHA III급 심부전을 포함하거나

이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실 및 NYHA III급 심부전을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 ECOG 수행 상태 점수 2점, NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, NYHA III급 심부전, 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR 중 임의의 세 개에 해당할 수 있되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다. 일부 구현예에서, 다음 기준 중 하나 이상이 만족되는 경우 대상은 시스플라틴 부적격으로 간주된다. (a) 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다, (b) ECOG 수행 상태 점수 2점, (c) NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, 및 (d) NYHA III급 심부전. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 ECOG 수행 상태 점수 2점, NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, NYHA III급 심부전, 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR 중 하나 이상에 해당할 수 있되, 여기서 GFR은 콕크로프트-가울트 공식, 신장 질환 방정식의 식이 수정[MDRD] 또는 24시간 소변 채취로 측정된다.

[0234] 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 신장 기능 장애를 포함하거나 이로 이루어진다. 특정 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 신장 기능 장애를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 신장 기능 장애 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 신장 기능 장애, 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 신장 기능 장애, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 신장 기능 장애, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 두 개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 신장 기능 장애, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 세 개 모두를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0235] 신장 기능 장애는 당업계에서 알려져 있고 이용 가능한 다양한 수단에 의해 결정될 수 있다. 이전 문단의 방법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는, 본원에 제공된 방법에 대해 인간 대상의 신장 기능 장애를 결정하기 위해 다양한 구현예가 본원에 제공된다. 한 구현예에서, 신장 기능 장애는 60 mL/분 미만의 크레아티닌 청소율 [Creatinine clearance, CrCl]로 결정된다. 일부 구현예에서, 신장 기능 장애는 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl로 결정된다. 특정 구현예에서, 신장 기능 장애는 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl로 결정된다. 이 문단에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 채취로 측정된다. 이 문단에 제공된 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0236] 따라서, 이전 문단의 방법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상의 시스플라틴 부적격을 결정하기 위해 크레아티닌 청소율에 기반한 일부 특정 조건이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 60 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 60 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 60 mL/분 미만의 CrCl 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 두 개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 세 개 모두를 포함하거나 이로 이루어진다. 이 문단에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 채취로 측정된다. 이 문단에 제공된 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0237] 또는, 이전 문단의 방법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상의 시스플라틴 부적격을 결정하기 위해 크레아티닌 청소율에 기반한 다른 특정 조건이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서,

시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 두 개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 세 개 모두를 포함하거나 이로 이루어진다. 이 문단에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 채취로 측정된다. 이 문단에 제공된 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0238]

유사하게, 이전 문단의 방법을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 본원에 제공된 방법에 대한 인간 대상의 시스플라틴 부적격을 결정하기 위해 크레아티닌 청소율에 기반한 추가적인 특정 조건이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 한 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점 및 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl을 포함하거나 이로 이루어진다. 추가 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl 및 2등급 이상의 청력 상실을 포함하거나 이로 이루어진다. 다른 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 하나를 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 임의의 두 개를 임의의 조합 또는 순열로 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 구현예에서, 시스플라틴 부적격을 결정하기 위한 조건은 ECOG 수행 상태 점수 2점, 15 mL/분 이상 30 mL/분 미만의 CrCl, 및 2등급 이상의 청력 상실 중 세 개 모두를 포함하거나 이로 이루어진다. 이 문단에 제공된 방법의 일부 구현예에서, CrCl은 24시간 소변 채취로 측정된다. 이 문단에 제공된 방법의 다른 구현예에서, CrCl은 콕크로프트-가울트 기준에 의해 추정된다.

[0239]

5.2.1.2 추가적인 환자 인구 통계

[0240]

또한, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다양한 다른 병태를 앓고 있는 인간 대상이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐)를 앓을 수 있다. 다른 구현예에서, 인간 대상은 cT2-T4aNOMO 병기 MIBC를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO를 앓을 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 혼합된 세포 유형을 가질 수 있되, 요로상피암이 우세하다(>50%). 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점일 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 예상 기대 수명이 3개월 이상일 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 그의 비뇨기과 전문의 및/또는 중앙 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 임의의 두 개에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기과 전문의 및/또는 중앙 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 임의의 세 개에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기과 전문의 및/또는 중앙 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 임의의 네 개에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학

이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기와 전문의 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 임의의 다섯 개에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기와 전문의 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 다섯 개 모두에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기와 전문의 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 다음 중 하나 이상에 해당할 수 있다. 요로상피 조직학이 50% 초과로 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행상피세포암종으로 알려짐), 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된 임상 병기 cT2-T4aNOMO, 혼합된 세포 유형이되, 요로상피암이 우세함(>50%), ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점, 예상 기대 수명이 3개월 이상, 및 그의 비뇨기와 전문의 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적절한 것으로 간주.

[0241] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 NMIBC에 대한 방광내 칼메트 게랭균[*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG] 또는 방광내 화학요법을 투여받았을 수 있다.

[0242] 이전 문단의 방법을 포함하여, 본원에 제공된 방법의 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 다양한 다른 병태가 있는 인간 대상이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 절대호중구수[Absolute neutrophil count, ANC]가 1,500/ μ L 이상인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 CrCl이 정상 상한치[Upper limit of normal, ULN]의 1.5배 이하인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 헤모글로빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 CrCl이 30 mL/분 이상인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하인 병태를 앓는다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 aPTT 또는 PTT 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하인 병태를 앓는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 두 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 세 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및

aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 네 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 다섯 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 여섯 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 일곱 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 임의의 여덟 개에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 아홉 개 모두에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 또한 다음 중 하나 이상에 해당한다. 절대 호중구 수[ANC]가 1,500/ μ L 이상, 혈소판 수가 100,000/ μ L 이상, 헤모글로빈이 9.0 g/dL 또는 5.6 mmol/L 이상, CrCl이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 크레아티닌이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, CrCl이 30 mL/분 이상, (i) 혈청 총 빌리루빈이 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, (ii) 총 빌리루빈 수치가 ULN의 1.5배를 초과하는 환자의 경우 직접 빌리루빈이 ULN 이하, 또는 (iii) 길버트병 환자의 경우 혈청 총 빌리루빈이 ULN의 3배 이하, AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)가 ULN의 3배 이하, INR 또는 PT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하, 및 aPTT 또는 PTT가 정상 상한치[ULN]의 1.5배 이하.

[0243] 이전 문단의 방법을 포함하여, 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 특정 병태가 없는 인간 대상이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법이 사용될 수 있는 인간 대상은 이전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법 또는 방사선 요법을 받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 면역 관문 억제제[CPI](예를 들어, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는

PD-L2 억제제, 예컨대 아테졸리주맵, 펌브롤리주맵, 니볼루맵, 더발루맵, 또는 아벨루맵)를 사용한 임의의 치료를 받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 또 다른 자극성 또는 공동 억제성 T세포 수용체에 대한 작용제(예를 들어, CD137 효능제, CTLA-4 억제제 또는 OX-40 효능제)를 사용한 임의의 치료를 받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 영상화에서 결절 질환의 증거를 갖지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 영상화에서 전이성 질환의 증거를 갖지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 임의의 NMIBC 또는 MIBC를 제거하기 위한 방광 부분 절제술을 받지 않았다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 진행 중인 2등급 이상의 감각 또는 운동 신경병증을 앓지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 고용량의 스테로이드(10 mg/일 초과)의 프레드니손 또는 등가물) 또는 다른 면역억제 의약을 필요로 하는 병태를 앓지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 요로상피암에 대해 엔포투맵 베도틴 또는 다른 MMAE 기반 ADC를 사용한 치료를 받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 엔포투맵 베도틴(EV)의 첫 투여 전 3년 이내에 또 다른 침윤성 악성종양의 이력이 없었거나 이전에 진단된 악성종양의 잔존 질환의 임의의 증거가 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 엔포투맵 베도틴의 첫 투여 시점에 활동성 감염(즉, 바이러스성, 박테리아성 또는 진균성)에 대한 전신 항균 치료를 현재 받고 있지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 B형 간염 표면 항원 및/또는 항B형 간염 중심 항체에 대해 양성이다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 활성 C형 간염의 감염 또는 알려진 HIV 감염이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 활성 결핵을 앓지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 엔포투맵 베도틴의 첫 투여 전 6개월 이내에 대뇌 혈관 사례(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정 협심증, 심근경색, 또는 NYHA IV급과 일치하는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 기록된 이력이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 활성 각막염 또는 각막 궤양을 앓지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 지난 2년 동안 전신 치료(즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드 또는 면역억제 약물의 사용)를 필요로 했던 활동성 자가면역 질환을 앓지 않는다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴, 약물유도 폐렴, 특발성 폐렴의 이력, 또는 선별 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거가 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 동종 줄기세포 또는 고형 장기 이식을 받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 시험 약물의 첫 투여 전 30일 이내에 약물화 생백신이 투여받은 적이 없다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 조절되지 않는 당뇨병을 앓지 않되, 조절되지 않는 당뇨병은 달리 설명되지 않는 연관 당뇨병 증상(다뇨증 또는 다음증)과 함께 HbA1c 8% 이상 또는 HbA1c 7% 내지 8% 미만으로 정의된다.

[0244] 본원에 제공된 모든 방법 및 구체적으로 이전 문단에 기재된 방법에서 사용될 수 있는 ADC는 섹션 3, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 및 6에 기재되고, 치료제 투여를 위한 투여 요법 및 약학적 조성물은 이 섹션(섹션 5.2), 하기 섹션 5.4, 5.7 및 6에 기재되고, 치료제를 확인하기 위해 사용될 수 있는 바이오마커, 환자 선택, 이들 방법의 결과 결정 및/또는 이들 방법을 위한 임의의 방법의 기준 역할을 하는 것은 본원에 기재되고 이 섹션(섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2) 및 섹션 6에 예시되고, 바이오마커는 섹션 5.8에 기재된 바 또는 당업계에 알려진 대로 결정될 수 있고, 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 이 섹션(섹션 5.2.1.4를 포함하는 섹션 5.2) 및 섹션 3 및 6에 기재되고, 본원에 기재된 방법의 추가적인 치료 결과 예를 들어, 이 섹션(섹션 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2) 및 섹션 3 및 6에 기재되고 예시된 것들은 본원에 기재된 바이오마커의 개선일 수 있고, ADC를 포함하는 병용요법 및 다른 치료제는 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 5.5에 기재된다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 방법이 전술 및 후술한 환자, 치료제, 투여 요법, 바이오마커, 및 치료 결과의 모든 순열 및 조합을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0245] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질 둘 다를 발현하는 요로상피암을 앓는 대상을 치료하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나 191P4D12 단백질을 발현하는 요로상피암을 앓는 대상을 치료하기 위해 사용된다.

[0246] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질 둘 다를 발현하는 요로상피암을 앓는 대상을 치료하기 위해 사용된다. 한 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나 191P4D12 단백질을 발현하는 요로상피암을 앓는 대상을 치료하기 위해 사용된다.

[0247] 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 RNA 발현은 폴리뉴클레오타이드 혼성화, 서열분석(서열의 상대적 풍부도

[Abundance] 평가) 및/또는 PCR(RT-PCR 포함)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 IHC, 형광-활성화 세포 분류[Fluorescence-activated cell sorting, FACS]에서의 분석, 및/또는 웨스턴 블롯팅에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 한 가지 넘는 방법에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 두 가지 IHC 방법에 의해 결정된다.

[0248] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받을 수 있는 대상은 특정 표현형 또는 유전형 특성이 있다. 일부 구현예에서, 대상은 임의의 순열 및 조합의, 본원에 기재된 표현형 또는 유전형 특성이 있다.

[0249] 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적 및 세포학적 둘 다에 의해 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 표현형 및/또는 유전형 특성의 조직학적 및/또는 세포학적 결정은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된, 가장 최근에 분석된 조직에 기반한 미국 임상 종양학회/미국 병리학자 협회[American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist, ASCO/CAP] 지침에 기재된 대로 수행된다. 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 차세대 서열분석을 포함하는 서열분석(예를 들어, Illumina, Inc의 NGS), DNA 혼성화 및/또는 RNA 혼성화에 의해 결정된다.

[0250] **5.2.1.3** 이전에 관문 억제제[CPI] 치료를 받은 환자의 임의의 제외

[0251] 이 문단 및 이전 문단에 제공된 방법과 같이 이 섹션(섹션 5.2)에 제공된 방법을 포함하여 본원에 제공된 방법의 다양한 양태 또는 구현예에서, 방법은 이전에 임의의 면역 관문 억제제를 사용한 치료를 받은 적이 없는 대상을 지칭할 수 있다(예를 들어, 본원에 제공된 방법을 위한 인간 대상은 이전에 면역 관문 억제제[CPI](예를 들어, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는 PD-L2 억제제, 예컨대 아테졸리주맙, 캄브롤리주맙, 니볼루맙, 더발루맙, 또는 아벨루맙)를 사용한 임의의 치료를 받은 적이 없다).

[0252] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 '면역 관문 억제제' 또는 '관문 억제제'는 하나 이상의 관문 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소시키고, 억제하고, 방해하거나 조절하는 분자를 지칭한다. CTLA-4 및 이의 리간드 CD80 및 CD86, 및 PD-1 및 이의 리간드 PD-L1 및 PD-L2와 같은 수많은 관문 단백질이 알려져 있다(문헌 [Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264]). 다른 예시적인 관문 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. 이들 단백질은 T세포 반응의 공동 자극 또는 억제성 상호작용을 담당하는 것처럼 보인다. 면역 관문 단백질은 생리적 면역 반응의 자기 내성 및 지속 기간 및 진폭을 조절하고 유지시키는 것처럼 보인다. 면역 관문 억제제는 항체를 포함하거나, 항체에서 유래한다.

[0253] 특정 구현예에서, 관문 억제제는 암에서 상향조절되는 관문 단백질에 대한 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 일부 구체적인 구현예에서, 관문 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 관문 단백질에 대한 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 일부 구현예에서, 관문 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 이루어진 군에서 선택되는 억제제 또는 활성화제일 수 있다. 이러한 억제제, 활성화제, 또는 치료제는 하기에 더 제공된다.

[0254] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 한 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항CTLA-4 항체이다. 항CTLA-4 항체의 예는, 이들 모두 그 전문이 본원에 포함된 미국 특허 번호 제5,811,097호, 제5,811,097호, 제5,855,887호, 제6,051,227호, 제6,207,157호, 제6,682,736호, 제6,984,720호, 및 제7,605,238호에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 한 구현예에서, 항CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 알려짐)이다. 또 다른 구현예에서, 항CTLA-4 항체는 이필리무맙(MDX-010 또는 MDX-101으로도 알려짐)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전 인간 단클론 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 예르보이(Yervoy)TM하에 시판된다.

[0255] 특정 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제이다. PD-1/PD-L1 억제제의 예는 이들 모두 그 전문이 본원에 포함된 미국 특허 번호 제7,488,802호, 제7,943,743호, 제8,008,449호, 제8,168,757호, 제8,217,149호, 및 PCT 특허출원 공개번호 WO 제2003042402호, WO 제2008156712호, WO 제2010089411호, WO 제2010036959호, WO 제2011066342호, WO 제2011159877호, WO 제2011082400호, 및 제WO2011161699호에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0256] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 PD-1 억제제이다. 한 구현예에서, PD-1 억제제는 항PD-1 항체이다. 한 구현예에서, 항PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맵(ONO-4538, BMS-936558, 또는 MDX1106으로도 알려짐), 또는 펌브롤리주맵(MK-3475, SCH 900475, 또는 람브롤리주맵으로도 알려짐)이다. 한 구현예에서, 항PD-1 항체는 니볼루맵이다. 니볼루맵은 인간 IgG4 항PD-1 단클론 항체이고, 상표명 오펜디보(Opdivo)TM하에 시판된다. 또 다른 구현예에서, 항PD-1 항체는 펌브롤리주맵이다. 펌브롤리주맵은 인간화 단클론 IgG4 항체이고 상표명 키트루다(Keytruda)TM하에 시판된다. 또 다른 구현예에서, 항PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 단독으로 투여된 CT-011은 재발성 급성 골수성 백혈병[Acute myeloid leukemia, AML]을 치료하는 데 있어서 반응을 나타내지 않았다. 또 다른 구현예에서, 항PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 Fc 감마 수용체 I을 결합시키는 능력이 특이적으로 조작되고, 높은 친화성 및 우수한 표적 특이성으로 PD-1에 대한 독특한 결합 시그니처를 갖는 단클론 항체이다. 한 구현예에서, PD-1 항체는 세미플리맵이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 캄렐리주맵이다. 추가 구현예에서, PD-1 항체는 신틸리맵이다. 일부 구현예에서, PD-1 항체는 티슬렐리주맵이다. 특정 구현예에서, PD-1 항체는 TSR-042이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 PDR001이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 토리팔리맵이다.
- [0257] 특정 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L1 억제제이다. 한 구현예에서, PD-L1 억제제는 항PD-L1 항체이다. 한 구현예에서, 항PD-L1 항체는 MEDI4736(더발루맵)이다. 또 다른 구현예에서, 항PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 알려짐)이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맵[MPDL3280A 및 테센트릭(Tecentriq)[®]로도 알려짐]이다. 추가 구현예에서, PD-L1 억제제는 아벨루맵이다.
- [0258] 한 구현예에서, 관문 억제제는 PD-L2 억제제이다. 한 구현예에서, PD-L2 억제제는 항PD-L2 항체이다. 한 구현예에서, 항PD-L2 항체는 rHlgM12B7A이다.
- [0259] 한 구현예에서, 관문 억제제는 림프구 활성화 유전자-3[Lymphocyte activation gene-3, LAG-3] 억제제이다. 한 구현예에서, LAG-3 억제제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(문헌[Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211]). 또 다른 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.
- [0260] 한 구현예에서, 관문 억제제는 B7 억제제이다. 한 구현예에서, B7 억제제는 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 한 구현예에서, B7-H3 억제제는 항B7-H3 항체인 MGA271이다(문헌[Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834]).
- [0261] 한 구현예에서, 관문 억제제는 T세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3[T-cell immunoglobulin domain and mucin domain 3, TIM3] 억제제이다(문헌[Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94]).
- [0262] 한 구현예에서, 관문 억제제는 OX40(CD134) 효능제이다. 한 구현예에서, 관문 억제제는 항OX40 항체이다. 한 구현예에서, 항OX40 항체는 항OX-40이다. 또 다른 구현예에서, 항OX40 항체는 MEDI6469이다.
- [0263] 한 구현예에서, 관문 억제제는 GITR 효능제이다. 한 구현예에서, 관문 억제제는 항GITR 항체이다. 한 구현예에서, 항GITR 항체는 TRX518이다.
- [0264] 한 구현예에서, 관문 억제제는 CD137 효능제이다. 한 구현예에서, 관문 억제제는 항CD137 항체이다. 한 구현예에서, 항CD137 항체는 우렐루맵이다. 또 다른 구현예에서, 항CD137 항체는 PF-05082566이다.
- [0265] 한 구현예에서, 관문 억제제는 CD40 효능제이다. 한 구현예에서, 관문 억제제는 항CD40 항체이다. 한 구현예에서, 항CD40 항체는 CF-870,893이다.
- [0266] 한 구현예에서, 관문 억제제는 재조합 인간 인터류킨-15[Recombinant human interleukin-15, rhIL-15]이다.
- [0267] 한 구현예에서, 관문 억제제는 VTCN 억제제이다. 한 구현예에서, VTCN 억제제는 FPA150이다.
- [0268] 한 구현예에서, 관문 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 나복시모드이다. 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.
- [0269] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 TIGIT 억제제이다. 특정 구현예에서, TIGIT 억제제는 항TIGIT 항체이다. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 MTIG7192A이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 BMS-986207이다. 또 다른 구현

예에서, TIGIT 억제제는 OMP-313M32이다. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 MK-7684이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 AB154이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 CGEN-15137. 한 구현예에서, TIGIT 억제제는 SEA-TIGIT이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 ASP8374이다. 또 다른 구현예에서, TIGIT 억제제는 AJUD008이다.

[0270] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 VSIR 억제제이다. 특정 구현예에서, VSIR 억제제는 항VSIR 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.

[0271] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 TIM3 억제제이다. 특정 구현예에서, TIM3 억제제는 항TIM3 항체이다. 한 구현예에서, TIM3 억제제는 AJUD009이다.

[0272] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 CD25(IL2RA) 억제제이다. 특정 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 항CD25(IL2RA) 항체이다. 한 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 다클리주맙이다. 또 다른 구현예에서, CD25(IL2RA) 억제제는 바실릭시맙이다.

[0273] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 IFNAR1 억제제이다. 특정 구현예에서, IFNAR1 억제제는 항IFNAR1 항체이다. 한 구현예에서, IFNAR1 억제제는 아니프롤루맙이다. 또 다른 구현예에서, IFNAR1 억제제는 시팔리루맙이다.

[0274] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 CSF1R 억제제이다. 특정 구현예에서, CSF1R 억제제는 항CSF1R 항체이다. 한 구현예에서, CSF1R 억제제는 펙시다티닙이다. 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.

[0275] 일부 구현예에서, 관문 억제제는 HLA를 표적화하는 치료제이다. 특정 구현예에서, HLA를 표적화하는 치료제는 항HLA 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.

[0276] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 면역 관문 억제제는 본원에 기재된 두 개 이상의 관문 억제제(동일하거나 상이한 클래스의 관문 억제제 포함)를 포함한다.

[0277] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받을 수 있는 대상은 포유동물이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받을 수 있는 대상은 인간이다.

[0278] **5.2.1.4 본원에 제공된 방법의 치료 결과**

[0279] 전술한 바와 같이 쇠약하고 요로상피암/방광암(예를 들어, 근침윤성 요로상피암[MIUC] 및 근침윤성 방광암[MIBC]) 이외의 여러 동반 질환을 앓고 있고 면역요법, 이 섹션(섹션 5.2)과 섹션 3 및 6에 기재된 방법을 포함하는 방법 이외의 추가 치료를 용인할 수 없는 시스플라틴 부적격 인간 대상에 대한 좋지 않은 예후에도 불구하고 이들 시스플라틴 부적격 인간 대상에게 유익한 치료 결과를 제공할 수 있다. 한 구현예에서, 인간 대상은 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 완전 관해를 보인다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 본원에 제공된 방법에 의한 치료 후 부분 관해를 보인다.

[0280] 일부 구현예에서, 반응(완전 또는 부분 관해)은 종양 또는 암 부위(병변)를 평가함으로써 결정된다. 완전 관해[Complete response, CR], 부분 관해[Partial response, PR], 진행성 질환[Progressive disease, PD], 및 안정한 질환[Stable disease, SD]을 결정하는 기준은 표 15에 기재된다.

[0281] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 30%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 35%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 40%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 45%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 75%이다.

- [0282] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 30%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 35%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 40%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 45%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 75%이다.
- [0283] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 30%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 35%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 40%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 45%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 적어도 75%이다.
- [0284] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 2개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 3개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 4개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 5개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 6개월의 무병 생존기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 7개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 8개월의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 9개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 10개월의 무병 생존기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 11개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 12개월의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 13개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 14개월의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 적어도 또는 약 15개월의 무병 생존기간을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상의 전체 생존기간은 적어도 2개월, 적어도 4개월, 적어도 6개월, 적어도 8개월, 적어도 10개월, 또는 적어도 12개월 연장된다.
- [0285] 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 2 내지 15개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 2 내지 14개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 2 내지 13개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 2 내지 12개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 3 내지 12개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 3 내지 11개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 4 내지 11개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 4 내지 10개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 5 내지 10개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 추가 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 5 내지 9개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 5 내지 8개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 5 내지 7개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 5 내지 6개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 한 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 6 내지 7개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상은 치료 후 6 내지 8개월 범위의 무병 생존기간을 갖는다.
- [0286] 또한, 일부 구현예에서, 무병 생존기간은 치료받은 집단에서 무병 생존기간 중앙값 또는 평균을 평가함으로써 본원에 제공된 방법에 의해 치료받은 인간 대상 집단에 대해 평가된다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 무병 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 2개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 무병 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 3개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 무병 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 4개월이다. 추가 구현예

[illegible][illegible]

나는 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 23개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 24개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 25개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 26개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 27개월이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 28개월이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 29개월이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간 중앙값 또는 평균은 적어도 또는 약 30개월이다.

[illegible]

의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 14 내지 20개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 15 내지 20개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 16 내지 20개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 17 내지 20개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 18 내지 20개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 19 내지 20개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 20개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 19개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 18개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 17개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 16개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 15개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 14개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 13개월 범위이다. 한 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 12개월 범위이다. 또 다른 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 11개월 범위이다. 추가 구현예에서, 인간 대상의 집단은 본원에 제공된 방법에 의해 치료받되, 치료받은 집단의 전체 생존기간은 9 내지 10개월 범위이다.

[0296] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 80%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 85%이다. 일부 구현예에서, 대상의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 90%이다.

[0297] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 80%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 85%이다. 일부 구현예에서, 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 90%이다.

[0298] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 50%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 55%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 60%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 65%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 70%이다. 일부 구현예에서, ADC를 사용하여 치료받은 대상 집단의 병리학적 병기하향률[pDSR]은 적어도 75%이다.

[0299] 일부 구현예에서, 인간 대상 및 환자는 상호 교환 가능하게 사용된다. 따라서, 당업자는 인간 대상이 본원에 제공된 임의의 방법에서 환자와 상호 교환 가능할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0300] 5.2.2 추가적인 선택 기준에 기반한 환자 집단의 암 치료 방법

[0301] 대상에서 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되되, 암은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 마커 및/또는 특성을 갖는다. 또한, 대상에서 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에 제공되되, 대상은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는다.

[0302] 한 양태에서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 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 기재된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 대상은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는, 대상에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0303] 일부 양태에서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 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 기재된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 암은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 마커 및/또는 특성을 갖는, 대상에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0304] 또 다른 양태에서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 단위에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 대상은 섹션 6에 제공된 바와 같은 임의의 적합한 특성을 갖는, 대상에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가 양태에서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상에게 투여하는 단계를 포함하되, 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 갖는, 대상에서 암을 방지 또는 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0305] 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2와 섹션 3 및 6을 포함하는 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상은 인간 대상이다.

[0306] 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 기재되고, 치료 대상 환자의 선택은 본원에 기재되고 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2와 섹션 3 및 6에 예시되고, 치료제 투여를 위한 투여 요법 및 약학적 조성물은 하기 섹션 5.4, 5.7, 및 섹션 6에 기재되고, 치료제를 사용하기 위해 사용될 수 있는 바이오마커, 환자 선택, 이들 방법의 결과 결정, 및/또는 이들 방법을 위한 임의의 방법의 기준 역할을 하는 것은 본원에 기재되고 섹션 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2와 섹션 3 및 6에 예시되고, 바이오마커는 섹션 5.8에 기재된 바 또는 당업계에 알려진 대로 결정될 수 있고, 본원에 제공된 방법의 치료 결과는 이 섹션(섹션 5.2.1.4를 포함하는 섹션 5.2) 및 섹션 3 및 6에 기재되고, 본원에 제공된 방법의 추가적인 치료 결과, 예를 들어 5.2.1 및 5.2.2를 포함하는 섹션 5.2와 섹션 3 및 6에 기재되고 예시된 것들은 본원에 기재된 바이오마커의 개선될 수 있고, ADC를 포함하는 병용요법 및 다른 치료제는 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 5.5에 기재된다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 방법이 전술 및 후술한 환자, 치료제, 투여 요법, 바이오마커, 및 치료 결과의 모든 순열 및 조합을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0307] 5.3 방법을 위한 항체 약물 접합체

[0308] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법에서 사용된 ADC는 본원에 및/또는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호에 기재된 항191P4D12 ADC이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원의 방법을 위해 제공된 항191P4D12 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 포함하는 본원에 제공된 바와 같은 세포독성제의 하나 이상의 단위(약물 단위 또는 D)에 접합된, 섹션 3, 5.3.1, 및 6을 포함하는 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 직접 또는 링커 단위[Linker unit, LU]를 통해 공유 연결될 수 있다.

[0309] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 하기 화학식,

[0310] [화학식 I]

[0311] $L - (LU-D)_p$

[0312] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 갖되, 식 중,

[0313] L은 항체 단위, 예를 들어 섹션 3, 5.3.1, 및 6에 제공된 바와 같은, 예를 들어, 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원

결합 단편이고,

[0314] (LU-D)는 링커 단위-약물 단위 모이어티이고,

[0315] 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,

[0316] 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,

[0317] p는 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 추가 예를 갖는 1 내지 20의 정수이다.

[0318] 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 구현예에서, p는 약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 일부 구현예에서, p는 약 20이다.

[0319] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 하기 화학식,

[0320] **[화학식 II]**

[0321] $L - (A_a - W_w - Y_y - D)_p$

[0322] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 갖되, 식 중,

[0323] L은 항체 단위, 예를 들어 섹션 3, 5.3.1, 및 6에 제공된 바와 같은 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고,

[0324] $-A_a - W_w - Y_y$ -는 링커 단위[LU]이고,

[0325] $-A$ -는 스트레처 단위이고,

[0326] a는 0 또는 1이고,

[0327] 각각의 $-W$ -는 독립적으로 아미노산 단위이고,

[0328] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,

[0329] $-Y$ -는 자기-희생 스페이서 단위이고,

[0330] y는 0, 1 또는 2이고,

[0331] 각각 예를 들어 섹션 5.3.3에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 및 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같고,

[0332] D는 예를 들어 섹션 5.3.2 및 5.3.4에서의 추가 개시와 함께 섹션 3 및 6 및 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 바와 같은 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 단위이고,

[0333] p는 섹션 3 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)에 제공된 추가 예를 갖는 1 내지 20의 정수이다.

[0334] 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, 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, p 는 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, p 는 약 1이다. 일부 구현예에서, p 는 약 2이다. 일부 구현예에서, p 는 약 3이다. 일부 구현예에서, p 는 약 4이다. 일부 구현예에서, p 는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p 는 약 5이다. 일부 구현예에서, p 는 약 6이다. 일부 구현예에서, p 는 약 7이다. 일부 구현예에서, p 는 약 8이다. 일부 구현예에서, p 는 약 9이다. 일부 구현예에서, p 는 약 10이다. 일부 구현예에서, p 는 약 11이다. 일부 구현예에서, p 는 약 12이다. 일부 구현예에서, p 는 약 13이다. 일부 구현예에서, p 는 약 14이다. 일부 구현예에서, p 는 약 15이다. 일부 구현예에서, p 는 약 16이다. 일부 구현예에서, p 는 약 17이다. 일부 구현예에서, p 는 약 18이다. 일부 구현예에서, p 는 약 19이다. 일부 구현예에서, p 는 약 20이다. 일부 구현예에서, w 가 0이 아닐 경우, y 는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w 가 1 내지 12일 경우, y 는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w 는 2 내지 12이고 y 는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a 는 1이고 w 및 y 는 0이다.

[0335] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 일부 구체적인 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 MMAE이거나, 이를 포함하거나, 이로 이루어진다.

[0336] 복수의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 경우, 약물 부하는 항체 단위당 약물 분자의 평균 수 p 로 나타낸다. 약물 부하는 항체당 1~20개 약물[Drug, D] 범위일 수 있다. 접합 반응의 제조에서 항체당 평균 약물 수는 질량 분광측정, ELISA 검정, 및 HPLC와 같은 통상적 수단으로 특성 분석될 수 있다. p 측면에서 항체 약물 접합체의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p 가 다른 약물 부하를 갖는 항체 약물 접합체로부터의 특정 값인 동종 항체 약물 접합체의 분리, 정제 및 특성 분석은 역상 HPLC 또는 전기 영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 특정 예시적인 구현예에서, p 는 2 내지 8이다.

[0337] 본원에 제공된 방법을 위한 ADC의 추가 구현예는 둘 다 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제 8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재되어 있다.

[0338] 섹션 3, 5.2, 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하는 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 엔포투맵 베도틴이다. 섹션 3, 5.2, 및 6 그리고 이 섹션(섹션 5.3)을 포함하는 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 엔포투맵 베도틴의 바이오시밀러이다.

[0339] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 단일요법으로서 투여된다.

[0340] 5.3.1 항19P4D12 항체 또는 항원 결합 단편

[0341] 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 1a를 참조한다). 19P4D12 단백질을 암호화하는 상응하는 cDNA는 서열 번호 1의 서열을 갖는다(도 1a를 참조한다).

[0342] 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.

[0343] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항넥틴-4 항체는 단클론 항체이다.

[0344] 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')₂, Fv, 또는 scFv이다. 일부 구현예에서, 항체는 완전 인간 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1이고, 경쇄는 카파 경쇄이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합으로 생산된다.

[0345] 일부 구현예에서, 항체는 도 1b 및 1c에 나타난 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.

[0346] 일부 구현예에서, 항넥틴-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 기재된 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(아르지닌)까지의 범위의 아미노산 서열임]에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항넥틴-

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 기재된 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(아르지닌)까지의 범위의 아미노산 서열임]에 기재된 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, 항핵틴-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 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 상보성 결정 영역 [CDR]을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23[서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르지닌)까지의 범위의 아미노산 서열임]에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 항핵틴-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 기재된 중쇄 가변 영역 서열의 상응하는 상보성 결정 영역 1[CDR-H1], CDR-H2 및 CDR-H3의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23[서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 130번째 아미노산(아르지닌)까지의 범위의 아미노산 서열임]에 기재된 경쇄 가변 영역 서열의 상응하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3의 아미노산 서열로 이루어진 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 1e에 나타난 바와 같고 하기에 나열된다.

[0347] 서열 번호 22

[0348] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYNNMNVWRQAPGKGLEWVSYSISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTITVTVSS

[0349] 서열 번호 23

[0350] DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

[0351] 서열 번호 7

[0352] MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYNNMNVWRQAPGKGLEWVSYSISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNLSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0353] 서열 번호 8

[0354] MDMRVPAAQLGLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0355] CDR 서열은 잘 알려진 번호 지정 시스템에 따라 결정될 수 있다. 전술한 바와 같이, CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있고 잘 알려진 번호 지정 시스템에 의해 정의되었다. 예를 들어, 카바트 상보성 결정 영역[CDR]은 서열 가변성에 기반하고, 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat et al.]을 참조한다). 대신에 초티아는 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia 및 Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17]을 참조한다). 카바트 번호 지정 규약을 이용하여 번호가 지정될 때 초티아 CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다(이것은 카바트 번호 지정 체계가 H35A와 H35B에서 삽입물을 배치하기 때문이다. 35A와 35B 둘 다 존재하지 않으면, 루프는 32에서 끝난다. 35A만 존재하면, 루프는 33에서 끝난다. 35A와 35B 둘 다 존재하면, 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 카바트 CDR과 초티아 구조적 루프 간의 타협을 나타내고 옥스포드 몰클라의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된다(예를 들어, 문헌[Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann 및 Dübel eds., 2d ed. 2010)]을 참조한다). '콘택트' 초가변 영역은 이용 가능한 복합체 결정 구조의 분석에 기반한다. 개발되어 널리 채택되고 있는 또 다른 범용 번호 지정 시스템은 이뮤노젠틱스(IMG) 인포메이션 시스템[®]이다(문헌[Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77]).

IMGT는 인간 및 다른 척추동물의 면역글로불린(IG), T세포 수용체[TCR] 및 주조직 적합성 복합체[MHC]에 특화된 통합 정보 시스템이다. 본원에서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 둘 다의 관점에서 지칭된다. 면역글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 '위치'는 중 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 이식 및 대체하는 데 사용될 수 있다. 추가적인 번호 지정 시스템(AHon)이 문헌[Honegger 및 Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70]에 의해 개발되었다. 예를 들어 카바트 번호 지정 및 IMGT 고유 번호 지정 시스템을 포함하는, 번호 지정 시스템 간 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 위의 문헌[Kabat]; 위의 문헌[Chothia 및 Lesk]; 위의 문헌[Martin]; 위의 문헌[Lefranc et al.]을 참조한다). 이들 각각의 초가변 영역 또는 CDR에서의 잔기는 위의 표 1에 표시된다.

- [0356] 일부 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 카바트 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 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 카바트 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0357] 일부 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 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 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0358] 다른 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 초티아 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 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 초티아 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0359] 다른 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 콘택트 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 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 콘택트 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0360] 또 다른 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 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 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0361] 일부 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 카바트 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 카바트 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0362] 일부 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 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 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0363] 다른 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 초티아 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 초티아 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0364] 다른 구현예에서, 항넵틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 콘택트 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 콘택트 번호 지정에 따라 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0365] 다른 구현예에서, 항체인-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 번호 지정에 따라 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 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 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0366] 전술한 바와 같이, 상이한 번호 지정 시스템에 따른 CDR 서열은 예를 들어 항원 수용체 번호 지정 및 수용체 분류[Antigen receptor Numbering And Receptor Classification, ANARCI]에 의해 제공된 것과 같은 온라인 도구를 사용하여 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, ANARCI에 의해 결정된 바와 같은 카바트 번호 지정에 따라 서열 번호 22 내의 중쇄 CDR 서열 및 서열 번호 23 내의 경쇄 CDR 서열이 하기 표 4에 나열된다.

【표 4】

	서열 번호 22의 VH	서열 번호 23의 VL
CDR1	SYNMN(서열 번호 9)	RASQGISGWL(서열 번호 12)
CDR2	YISSSSTIYYADSVKG(서열 번호 10)	AASTLQS(서열 번호 13)
CDR3	AYYYGMDV(서열 번호 11)	QQANSEFPPT(서열 번호 14)

[0367]

[0368] 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 서열이 하기 표 5에 나열된다.

【표 5】

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

[0369]

[0370] 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.

[0371] 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.

[0372] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열 번호 11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열 번호 12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열 번호 13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열 번호 14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함한다.

[0373] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H1, 서열 번호 17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H2, 서열 번호 18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-H3, 서열 번호 19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L1, 서열 번호 20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L2, 및 서열 번호 21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR-L3을 포함한다.

[0374] 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.

[0375] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 22의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0376] 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(시

스테인)까지의 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

- [0377] 일부 구현예에서, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 범위의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다.
- [0378] 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 제한되지는 않는 다른 생물학적 특성을 최적화하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 항체에 더하여, 항체 변이체가 제조될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 항체 변이체는 암호화 DNA에 적절한 뉴클레오타이드 변화를 도입하고/하거나 원하는 항체 또는 폴리펩타이드를 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.
- [0379] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 예를 들어 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 화학적으로 변형된다. 항체 유도체는, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해적 절단, 세포성 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 화학적으로 변형된 항체를 포함할 수 있다. 수많은 화학적 변형들 중 임의의 것은, 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 폼일화, 튜니카마이신의 대사적 합성 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 알려진 기술에 의해 실시될 수 있다. 또한, 항체는 하나 이상의 비고전적 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0380] 변이는 원래 항체 또는 폴리펩타이드와 비교하여 아미노산 서열의 변화를 초래하는 단일 도메인 항체 또는 폴리펩타이드를 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, 예컨대 류신의 세린으로의 대체, 예를 들어 보존적 아미노산 대체일 수 있다. 예를 들어 아미노산 치환을 초래하는 부위 지정 돌연변이 유발 및 PCR 매개 돌연변이유발을 포함하는, 당업자에게 알려진 표준 기술이 본원에 제공된 분자를 암호화하는 뉴클레오타이드 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, 다섯 개 미만의 아미노산 치환, 네 개 미만의 아미노산 치환, 세 개 미만의 아미노산 치환, 또는 두 개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 구체적인 구현예에서, 치환은 하나 이상의 예측된 비필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용되는 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 수행하고 모 항체에 의해 나타나는 활성에 대해 생성된 변이체를 시험함으로써 결정될 수 있다.
- [0381] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기부터 여러 잔기를 포함하는 폴리펩타이드에 이르는 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메싸이오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다.
- [0382] 보존적 아미노산 치환에 의해 생성된 항체가 본 개시에 포함된다. 보존적 아미노산 치환에서, 아미노산 잔기는 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 대체된다. 전술한 바와 같이, 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 패밀리가 당업계에 정의되어 있다. 이들 패밀리는 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르지닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비전하 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라진, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메싸이오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 또는, 돌연변이는 포화 돌연변이유발과 같이 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성을 보유하는 돌연변이체를 확인하기 위해 생물학적 활성에 선별될 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) 치환이 이루어져 결정될 수 있다.
- [0383] 아미노산은 이의 측쇄 특성의 유사성에 따라 다음과 같이 군으로 묶을 수 있다(예를 들어, 문헌[Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)]을 참조한다). (1) 비극성: Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Trp(W), Met(M), (2) 비전하 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). 또는, 자연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성에 기반하여 다음과 같이 군으로 나눌 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) 쇠 배향에 영향을 끼치는 잔기: Gly, Pro, 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0384] 예를 들어, 항체의 적절한 형태를 유지하는 데 관여되지 않는 임의의 시스테인 잔기 또한 분자의 산화 안정성을 개선하고 비정상적 가교를 방지하기 위해 예를 들어, 알라닌 또는 세린과 같은 또 다른 아미노산으로 치환될 수 있다.

[0385] 변이는 올리고뉴클레오타이드-매개(부위 지정) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이유발과 같은 당업계에서 알려진 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 부위 지정 돌연변이유발(예를 들어, 문헌[Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 및 Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500]을 참조한다), 카세트 돌연변이유발(예를 들어, 문헌[Wells et al., 1985, Gene 34:315-23]을 참조한다), 또는 다른 알려진 기술이 항-항MSLN 항체 변이체 DNA를 생성하기 위해 복제된 DNA상에서 수행될 수 있다.

[0386] 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 아스파라지닐 잔기의 각각 상응하는 글루타미닐 및 아스파틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 라이신의 하이드록실화, 세린 또는 트레오닌 잔기의 하이드록실기의 인산화, 라이신, 아르지닌 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노기의 메틸화(예를 들어, 문헌[Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)]을 참조한다), N-말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C 말단 카복실기의 아미드화를 포함한다.

[0387] 본 개시의 범위 내에 포함되는 항체의 다른 유형의 공유 변형은 항체 또는 폴리펩타이드의 천연 글리코실화 패턴 변경(예를 들어, 문헌[Beck et al., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 및 Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80]을 참조한다), 및 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,640,835호, 제4,496,689호, 제4,301,144호, 제4,670,417호, 제4,791,192호, 또는 제4,179,337호에 기재된 방식으로 항체의 다양한 비단백질성 중합체, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene glycol, PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌 중 하나로의 연결을 포함한다.

[0388] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄/경쇄의 이러한 구현예는 하기와 같이 더 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 7에 기재된 중쇄와 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함하되, CDR(CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 서열 번호 7에 기재된 중쇄의 CDR과 동일하다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 8에 기재된 경쇄와 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함하되, CDR(CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3)은 서열 번호 8에 기재된 경쇄의 CDR과 동일하다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 임의의 조합 또는 순열로 이 문단에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 포함한다.

[0389] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 특정 상

동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 23에 기재된 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 더 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역과 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하되, CDR(CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 서열 번호 22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR과 동일하다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 23에 기재된 경쇄 가변 영역과 임의의 제공된 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하되, 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 문단에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0390] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[American Type Culture Collection, ATCC] 수탁 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 포함하되, 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0391] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 이루어진 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하되, 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0392] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하되,

[0393] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고,

[0394] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 기재된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함한다.

[0395] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하되,

- [0396] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 기재된 중쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)을 포함하고,

[0397] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체에 기재된 경쇄 가변 영역 CDR의 아미노산 서열로 이루어진 CDR(CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3)을 포함한다.

[0398] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항넵틴-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하되, 항체는 본원에 제공된 항넵틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항넵틴-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 이루어진 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하되, 항체는 본원에 제공된 항넵틴-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.

[0399] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항넵틴-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 포함하되, 항체는 본원에 제공된 항넵틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항넵틴-4 항체는 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함하되, 항체는 본원에 제공된 항넵틴-4 항체의 원하는 기능적 특성을 보유한다.

[0400] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하되,

[0401] (a) 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고,

[0402] (b) 경쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0403] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역 및 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 더 제공된다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 미국 유형 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 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 배양물 수집처[ATCC] 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리

리도마에 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 문단에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 가변 영역 및 임의의 상동성 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0404] 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하되,

[0405] (a) 중쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고,

[0406] (b) 경쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0407] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 특정 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄 및 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 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 더 제공된다. 일부 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 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 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 번호 PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 미국 유형 배양물 수집처(ATCC) 수탁 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 문단에 제공된 바와 같은 임의의 상동성 경쇄 및 임의의 상동성 중쇄를 포함한다.

[0408] 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 191P4D12의 VC1 도메인에 결합하지만 C1C2 도메인에는 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 위치한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 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 101

번째 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 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 WO 제2012/047724호에서 결정 및 기재되었다.

[0409] 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 상호 작용을 파괴할 191P4D12의 에피토프에 결합한다.

[0410] 본원에 제공된 유전자 조작된 항체는 (예를 들어, 항체의 특성을 개선하기 위해) VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 변형이 이루어진 것들을 포함한다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 '역돌연변이'시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 거친 항체는 항체가 유래한 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래한 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 메싸이오닌으로 '역돌연변이')될 수 있다. 이러한 '역돌연변이된' 항체가 또한 본 개시에 포함되는 것으로 의도된다.

[0411] 프레임워크 변형의 또 다른 유형은 T세포 에피토프를 제거하여 항체의 잠재적 면역원성을 감소시키기 위해 프레임워크 영역 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시키는 것이 관여된다. 이 접근법은 '탈면역화'로도 지칭되고 카(Carr) 등의 미국 특허 공개 번호 제2003/0153043호에 더 상세히 기재되어 있다.

[0412] 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 세포독성과 같은 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해, Fc 영역 내 변형을 포함하도록 유전자 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. 각각의 이들 구현예가 하기에서 더 상세히 기재되어 있다.

[0413] 한 구현예에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 변경되도록, 예를 들어 증가 또는 감소하도록 변형된다. 이 접근법은 보드머(Bodmer) 등의 미국 특허 번호 제5,677,425호에 더 기재된다. 예를 들어, 경쇄 및 중쇄의 조립을 용이하게 하거나 항191P4D12 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 CH1의 힌지 영역에 있는 시스테인 잔기의 수가 변경된다.

[0414] 또 다른 구현예에서, 항191P4D12 항체의 생물학적 반감기를 감소시키기 위해 항체의 Fc 힌지 영역이 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스태필로코커스 단백질 A[Staphylococcal protein A, SpA] 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역으로 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 도입된다. 이 접근법은 워드(Ward) 등의 미국 특허 번호 제6,165,745호에 더 상세히 기재되어 있다.

[0415] 또 다른 구현예에서, 항191P4D12 항체는 이의 생물학적 반감기를 증가시키기 위해 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 돌연변이는 워드의 미국 특허 번호 제6,277,375호에 기재된 바와 같이 도입될 수 있다. 또는, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 프레스타(Presta) 등의 미국 특허 번호 제5,869,046호 및 제 6,121,022호에 기재된 바와 같이, IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 두 개 루프로부터 수득한 구체 수용체 결합 에피토프를 포함하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변형될 수 있다.

[0416] 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 잔기에서 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 성분일 수 있다. 이 접근법은 둘 다 윈터 등의 미국 특허 번호 제5,624,821호 및 제5,648,260호에 더 상세히 기재되어 있다.

[0417] 항191P4D12 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 제한되지는 않는다. 또한, 두 개 이상의 191P4D12 에피토프에 특이적인 이중 특이적 항체는 당업계에 일반적으로 알려진 방법을 사용하여 생성된다. 동종이량체 항체는 또한 당업계에 알려진 가교 기술에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, 문헌[Wolff et al., Cancer Res. 53: 2560-2565]).

[0418] 또 다른 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 항191P4D12 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 이루어지고 Ha22-2(2,4)6.1의 경쇄는 서열 번호 8 서열의 23번째 D 잔기부터 236번째 C 잔기까지의 범위의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0419] Ha22-2(2,4)6.1로 지명된 항체를 생성하는 하이브리도마는 2010년 8월 18일자로 미국 유형 배양물 수집처(ATCC, P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108)에 [페더럴 익스프레스(Federal Express)를 통해] 발송되었고 수탁 번호 PTA-11267이 부여되었다.

[0420] 항벡틴-4 항체의 추가 구현예는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재되어 있다.

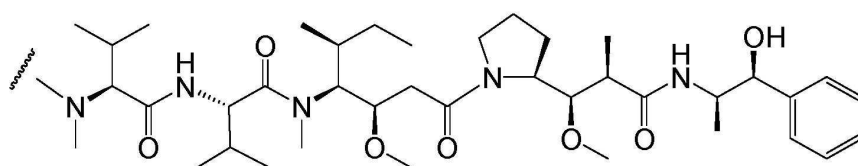
[0421] 5.3.2 세포독성제(약물 단위)

[0422] 본원에 제공된 방법에서 사용된 ADC가 세포독성제에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하기 때문에, 본 개시는 방법에서 사용하기 위한 ADC의 일부로서 세포독성제에 대한 다양한 구현예를 더 제공한다. 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 튜블린 파괴제이거나, 이로 이루어지거나, 이를 포함한다. 한 구현예에서, 세포독성제는 튜블린 파괴제이다. 일부 구현예에서, 튜블린 파괴제는 돌라스타틴, 아우리스타틴, 헤미아스텔린, 빈카 알칼로이드, 메이탄사이노이드, 에리블린, 콜히친, 플로카불린, 포뮬신, 에포싸일론, 크립토포신, 및 탁세인으로 이루어진 군에서 선택된다. 한 구체적인 구현예에서, 튜블린 파괴제는 아우리스타틴이다. 추가적인 구체적인 구현예에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F[Monomethyl auristatin F, MMAF], AFP, 또는 아우리스타틴 T이다. 또 다른 구체적인 구현예에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)이다.

[0423] 섹션 5.2에 제공된 방법을 포함하는 본원에 제공된 방법의 다양한 구현예에서, 방법을 위해 본원에 제공된 임의의 ADC의 일부로서의 세포독성제는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재된 세포독성제를 포함하거나, 이로 이루어지거나, 이로부터 선택된 임의의 제제이다.

[0424] 일부 구현예에서, 아우리스타틴은 MMAE이다(여기서 물결선은 항체 약물 접합체의 링커에 대한 공유 부착을 표시함).

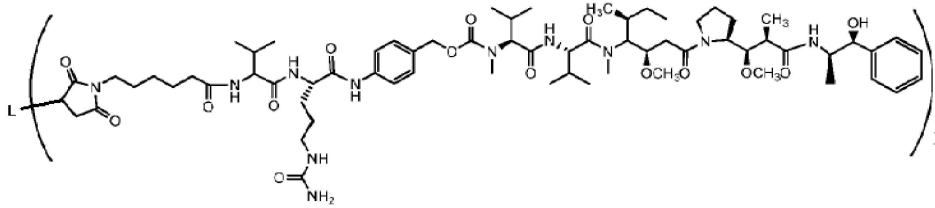
[0425] MMAE



[0426] 일부 구현예에서, MMAE 및 링커 성분(본원에 더 기재됨)을 포함하는 예시적인 구현예는 하기 구조를 갖는다[식

[0427]

중, L 은 항체(예를 들어 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)를 나타내고 p 는 1 내지 12 범위임].



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

전형적으로, 펩타이드 기반 약물 단위는 두 개 이상의 아미노산 및/또는 펩타이드 단편 간에 펩타이드 결합을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 펩타이드 결합은 예를 들어 펩타이드 화학 분야에서 잘 알려진 액상 합성 방법(문헌[E. Schröder 및 K. Lübke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press]을 참조한다)에 따라 제조될 수 있다. 아우리스타틴/돌라스타틴 약물 단위는 US 5635483; US 5780588; 문헌[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.

세포독성제의 추가 구현에는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 제W02020/117373호)에 기재되어 있다.

5.3.3 링커

전형적으로, 항체 약물 접합체는 약물 단위(예를 들어, MMAE)와 항체 단위(예를 들어, 항19IP4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 사이에 링커 단위를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 단위를 방출하도록, 세포내 조건하에서 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 엔도솜 또는 소포 내)에 존재하는 절단제에 의해 절단 가능하다. 링커는 예를 들어 리소좀 또는 엔도솜 단백질을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 세포내 펩티데이스 또는 프로테이스 효소에 의해 절단되는 펩타이드 링커일 수 있다. 예를 들어, 암성 조직에서 고도로 발현되는, 싸이올-의존적 프로테이스 카텝신-B에 의해 절단형 링커[예를 들어, Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커(서열 번호 15)]가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 링커는 적어도 두 개의 아미노산 길이 또는 적어도 세 개의 아미노산 길이이다. 다른 구현예에서, 절단형 링커는 pH 민감성이고, 즉 특정 pH 값에서 가수분해에 민감하다. 전형적으로, pH 민감성 링커는

산성 조건하에 가수분해 가능하다. 예를 들어, 리소솜에서 가수분해 가능한 산-불안정 링커(예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 싸이오세미카바존, 시스-아코니틱 아이드, 오쏘에스터, 아세탈, 케탈 등)가 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 링커는 환원 조건하에서 절단 가능하다(예를 들어, 이황화물 링커). 예를 들어 SATA(N-석신이미딜-S-아세틸싸이오아세테이트), SPDP(N-석신이미딜-3-(2-피리딜다이싸이오)프로피오네이트), SPDB(N-석신이미딜-3-(2-피리딜다이싸이오)뷰티레이트) 및 SMPT(N-석신이미딜-옥시카보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-다이싸이오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것들을 포함하는, 다양한 이황화물 링커가 당업계에 알려져 있다.

[0434] '링커 단위' [LU]는 약물 단위와 항체 단위를 연결하여 항체 약물 접합체를 형성하기 위해 사용될 수 있는 이중 기능성 화합물이다. 일부 구현예에서, 링커 단위는 하기 화학식을 갖되,

[0435] $-A_a-W_w-Y_y-$

[0436] 식 중, -A-는 스트레처 단위이고,

[0437] a는 0 또는 1이고,

[0438] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이고,

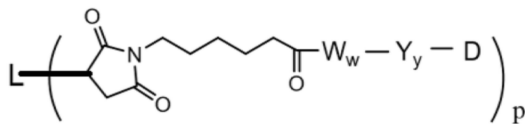
[0439] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,

[0440] -Y-는 자기-희생 스페이서 단위이고,

[0441] y는 0, 1 또는 2이다.

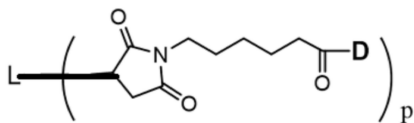
[0442] 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, w가 1 내지 12인 경우, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 1이고, w 및 y는 0이다. 링커 및 각각의 스트레처 단위, 아미노산 단위, 및 스페이서 단위는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재되어 있다.

[0443] 항체 약물 접합체의 구현예는 하기를 포함할 수 있되,



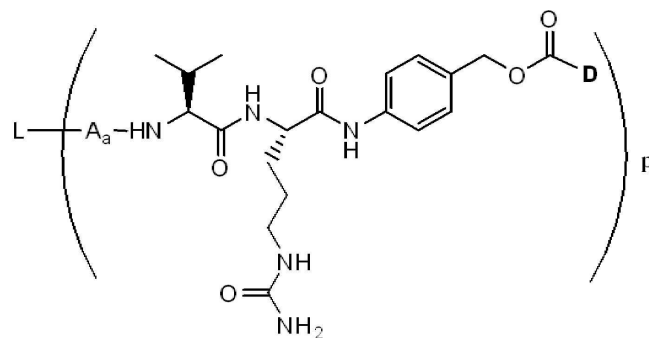
[0444]

[0445] 식 중, w 및 y는 각각 0, 1 또는 2이고,

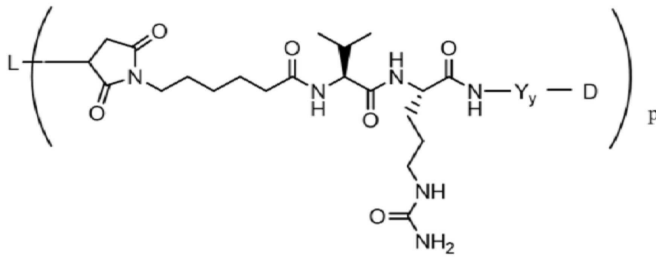


[0446]

[0447] 식 중, w 및 y는 각각 0이고,

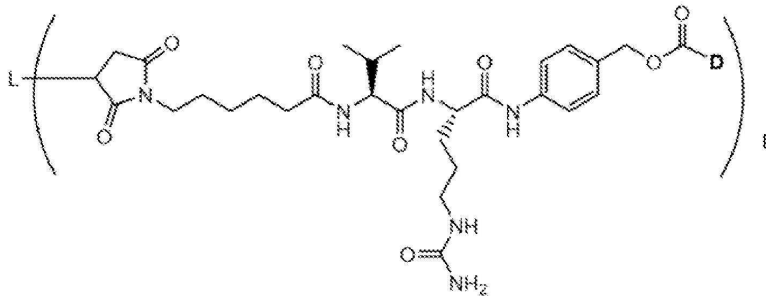


[0448]



[0449]

및



[0450]

5.3.4 약물 부하

[0451]

약물 부하는 p 로 표시되고 분자 내 항체당 약물 단위의 평균 수이다. 약물 부하는 항체당 1~20 약물 단위[Drug unit, D] 범위일 수 있다. 본원에 제공된 ADC는 다양한 약물 단위, 예를 들어 1 내지 20개와 결합된 항체 또는 항원 결합 단편의 집합을 포함한다. 결합 반응으로부터의 ADC 조제물에서 항체당 약물 단위의 평균 수는 질량 분광측정 및 ELISA 검정과 같은 통상적인 수단에 의해 특성 분석될 수 있다. p 의 측면에서 ADC의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p 가 다른 약물 부하를 갖는 ADC로부터의 특정 값인 동종 ADC의 분리, 정제, 및 특성 분석은 전기 영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0452]

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, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 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.

[0453]

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.

[0454]

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.

[0455] 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, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 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.

[0456] 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 포함할 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 단위에 연결될 수 있는 유리 및 반응성 시스테인 싸이올기를 많이 포함하지 않고, 실제로 항체에서 대부분의 시스테인 싸이올 잔기는 이황화물 다리로 존재한다. 특정 구현예에서, 부분 또는 전체 환원 조건하에 다이싸이오트레이톨 [Dithiothreitol, DTT] 또는 트라이카보닐에틸포스핀 [Tricarbonyl ethylphosphine, TCEP]과 같은 환원제로 항체가 환원되어 반응성 시스테인 싸이올기를 생성할 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 라이신 또는 시스테인과 같은 반응성 친핵성 그룹을 노출시키기 위한 변성 조건에 적용된다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위는 항체 단위상의 라이신 잔기를 통해 접합된다. 일부 구현예에서, 링커 단위 또는 약물 단위는 항체 단위상의 시스테인 잔기를 통해 접합된다.

[0457] 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.

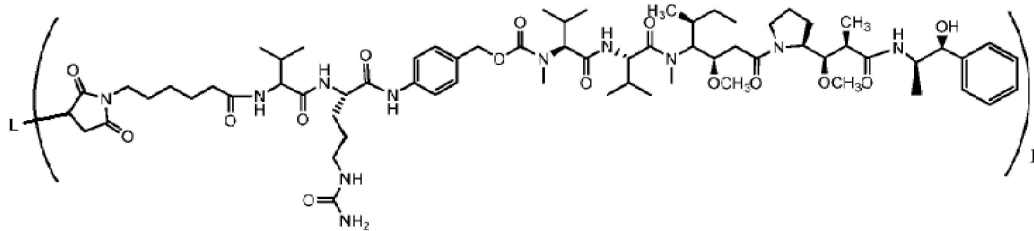
[0458] ADC의 부하(약물/항체 비)는 상이한 방식으로, 예를 들어 (i) 항체에 비해 몰 과량의 약물-링커 중간체 또는 링커 시약을 제한하여, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하여, (iii) 시스테인 싸이올 변형을 위한 부분적인 또는 제한적인 환원 조건에 의해, (iv) 시스테인 잔기의 수 및 위치가 링커-약물 부착[예컨대, 본원 및 (그 전 문이 본원에 참조로서 포함된) WO 제2006/034488호에 개시된 바와 같이 제조된 싸이오Mab 또는 싸이오Fab]의 수 및/또는 위치의 제어를 위해 변형되도록 항체의 아미노산 서열을 제조합 기술에 의해 유전자 조작하여 제어될 수 있다.

[0459] 하나 초과 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 상호 작용 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다(예를 들어, 문헌[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]을 참조한다). 특정 구현예에서, 단일 부하 값을 갖는 동종 ADC는 전기 영동 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물에서 분리될 수 있다.

[0460] 항체 약물 접합체를 제조, 선별 및 특성 분석하는 방법은 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제8,637,642호에 기재된 바와 같이 당업자에게 알려져 있다.

[0461] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 항체 약물 접합체는 미국 특허 번호 제8,637,642호에 기재된 방법에 따라 제조되고 하기 화학식을 갖는 AGS-22M6E이다.



[0462]

[0463] 식 중, L은 Ha22-2(2,4)6.1이고 p는 1 내지 20이다.

[0464] 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 구현예에서, 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.

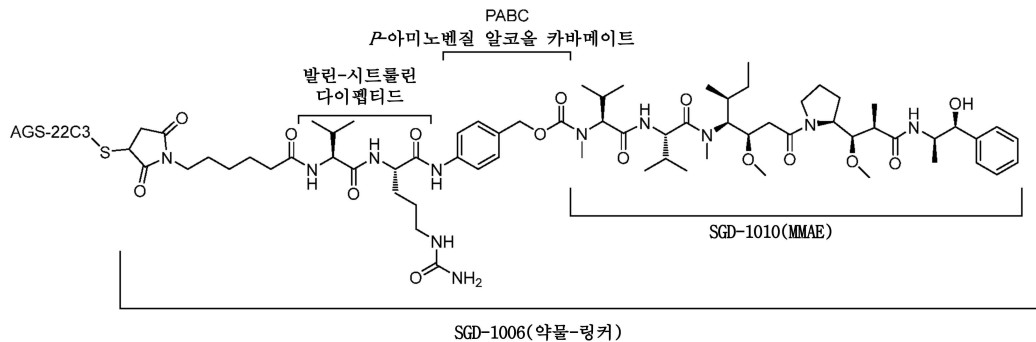
[0465] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 사용된 ADC는 엔포투맵 베도틴이다. 엔포투맵 베도틴은 프로테이스 절단 가능 링커를 통해 미세소관 파괴제(MMAE)에 접합된 완전 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1_k) 항체로 이루어진 ADC이다(문헌[Challita-Eid PM et al., Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]). 엔포투맵 베도틴은 세포 표면의 191P4D12 단백질에 결합하여 ADC-191P4D12 복합체의 내재화를 초래한 다음, 리소좀 구획으로 이동하여 링커의 단백질분해 절단을 통해 MMAE가 방출됨으로써 항종양 활성을 유도한다. MMAE의 세포내 방출은 이후 튜불린 중합체화를 파괴하여 G2/M기 세포 주기 정지 및 아포토시스 세포사를 초래한다(문헌[Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65]).

[0466] 전술한 바 및 미국 특허 번호 제8,637,642호에 기재된 바와 같이, AGS-22M6E는 쥐와 하이브리도마 세포주에서 유래한 ADC이다. 엔포투맵 베도틴은 AGS-22M6E ADC의 차이나이즈 햄스터 난소[Chinese hamster ovary, CHO] 세포주 유래 등가물이고 인간 치료를 위해 사용되는 예시적인 생성물이다. 엔포투맵 베도틴은 AGS-22M6E와 동일한 아미노산 서열, 링커 및 세포독성 약물을 가지고 있다. 엔포투맵 베도틴과 AGS-22M6E의 유사성은 191P4D12에 대한 결합 친화도, 시험관내 세포독성, 및 생체내 항종양 활성과 같은 광범위한 분석적 및 생물학적 특성 분석 시험을 통해 확인되었다.

[0467] 한 구현예에서, 본원에 제공된 ADC는 EV, PADCEV, AGS-22M6E, AGS-22C3E, ASG-22C3E로도 알려진 엔포투맵 베도틴이다. 엔포투맵 베도틴은 항191P4D12 항체를 포함하되, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 7의 아미노산 잔기 20번 내지 아미노산 잔기 466번을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 아미노산 잔기 23번 내지 아미노산 잔기 236번을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0468] 엔포투맵 베도틴은 프로테이스 절단 가능 말레이미도카프로일 발린-시트룰린(vc) 링커(SGD-1006)를 통해 소분자 미세소관 파괴제인 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 완전 인간 항넥틴-4 IgG1 카파 단클론 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 쇠간 이황화물 결합을 포함하는 시스테인 잔기에서 일어난다. 분자량은 대략 152 kDa이다.

[0469] 엔포투맵 베도틴은 하기 구조식을 갖는다.



[0470]

[0471] 대략 4개의 MMAE 분자가 각각의 항체 분자에 부착된다. 엔포투맵 베도틴은 항체와 소분자 성분의 화학적 접합에 의해 생성된다. 항체는 포유동물(차이니스 햄스터 난소) 세포에서 생성되고 소분자 성분은 화학적 합성에 의해 생성된다.

[0472] 엔포투맵 베도틴 주사는 정맥내 사용을 위해 단위 투여 바이알에 멸균, 보존제 무함유, 흰색 내지 회백색 동결 건조 분말로 제공된다. 엔포투맵 베도틴은 바이알당 20 mg 및 바이알당 30 mg으로 제공되고 멸균 주사용수, 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 각각의 바이알은 2 mL(20 mg) 및 3 mL(30 mg) 회수를 가능하게 한다. 재구성된 용액 1 mL마다 10 mg의 엔포투맵 베도틴, 히스티딘(1.4 mg), 히스티딘 염산염 일수화물(2.31 mg), 폴리솔베이트 20(0.2 mg) 및 트레할로스 이수화물(55 mg)을 함유하고 pH 6.0이다.

[0473] 5.4 약학적 조성물

[0474] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 방법에서 사용된 ADC는 '약학적 조성물'로 제공된다. 이러한 약학적 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 하나 이상의 추가적인 제제와 병용하여 또는 별도로 제공된다. 또한, 이러한 하나 이상의 추가적인 제제 및 하나 이상의 약학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 추가적인 제제(들)는 치료학적으로 허용되는 양으로 존재한다. 약학적 조성물은 본원에 제공된 방법 및 용도에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약학적 조성물은 본원에 제공된 치료 방법 및 용도를 실행하기 위해 대상에 생체외 또는 생체내 투여될 수 있다. 본원에 제공된 약학적 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 상용할 수 있도록 제형화될 수 있고 예시적인 투여 경로가 본원에 기재된다.

[0475] 일부 구현예에서, 암 또는 종양을 조절하는 항체 약물 접합체의 약학적 조성물이 제공된다.

[0476] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC를 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 다양한 질환 및 장애(예를 들어, 암)의 치료 또는 방지에서 사용될 수 있는 본원에 개시되거나 당업자에게 알려진 다른 치료 활성제 또는 화합물을 더 포함할 수 있다. 위에 기재된 바와 같이, 추가적인 치료 활성제 또는 화합물은 별도의 약학적 조성물(들)에 존재할 수 있다.

[0477] 약학적 조성물은 전형적으로 치료 유효량의 적어도 하나의 본원에 제공된 항체 약물 접합체 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 제형화제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 추가적인 제제를 더 포함한다.

[0478] 한 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 치료 유효량의 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.

- [0479] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 항체 약물 접합체는 위의 섹션 5.3에 기재된 항체 약물 접합체에서 선택된다.
- [0480] 특정 구현예에서, 약학적 조성물은 0.1~100 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 1 내지 20 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 5 내지 15 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 8 내지 12 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 9 내지 11 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.6 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.7 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.8 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 9.9 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.1 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.2 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.4 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다.
- [0481] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 L-히스티딘, 트윈-20, 및 트레할로스 이수화물 또는 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 염산(HCl) 또는 석신산을 더 포함한다.
- [0482] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물에서 유용한 L-히스티딘의 농도는 5 내지 50 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 10 내지 40 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35 mM 범위이다.
- [0483] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 30 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 25 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35 mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 16 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 17 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 18 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 19 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 20 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 21 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 22 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 23 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 24 mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 25 mM이다.
- [0484] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물에서 유용한 트윈-20의 농도는 0.001 내지 0.1%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트윈-20의 농도는 0.0025 내지 0.075%(v/v) 범위이다. 한 구현예에서, 트윈-20의 농도는 0.005 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트윈-20의 농도는 0.0075 내지 0.025%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트윈-20의 농도는 0.0075 내지 0.05%(v/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트윈-20의 농도는 0.01 내지 0.03%(v/v) 범위이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.01%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.015%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.016%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.017%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.018%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.019%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.02%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.021%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.022%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.023%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.024%(v/v)이다. 한 특정 구현예에서, 트윈-20의 농도는 약 0.025%(v/v)이다.
- [0485] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물에서 유용한 트레할로스 이수화물의 농도는 1% 내지 20%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 2% 내지 15%(w/v) 범위이다. 한 구현예에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 3% 내지 10%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 9%(w/v) 범위이다. 또 다른 구현예에서, 트레할로스 이수화물의 농도는 4% 내지 8%(w/v) 범위이다. 또 다른

구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0495] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약학적 조성물은 석신산을 포함하고, 약학적 조성물은 15 °C 내지 27 °C에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

[0496] 일부 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 또는 약 5%(w/v) 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 HCl 또는 석신산을 더 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0497] 일부 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0498] 일부 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

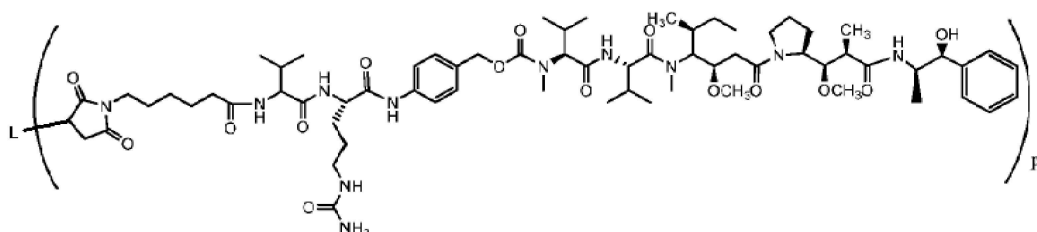
[0499] 다른 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 석신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0500] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 석신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0501] 일부 구체적인 구현예에서, ADC는 (i) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 염산염을 포함하되, 약학적 조성물의 pH는 25 °C에서 약 6.0인 약학적 조성물, 또는 (ii) 약 9 mM 히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하되, 약학적 조성물의 pH는 25 °C에서 약 6.0인 약학적 조성물로 제조된다.

[0502] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 것은,

[0503] (a) 하기 구조를 포함하되,



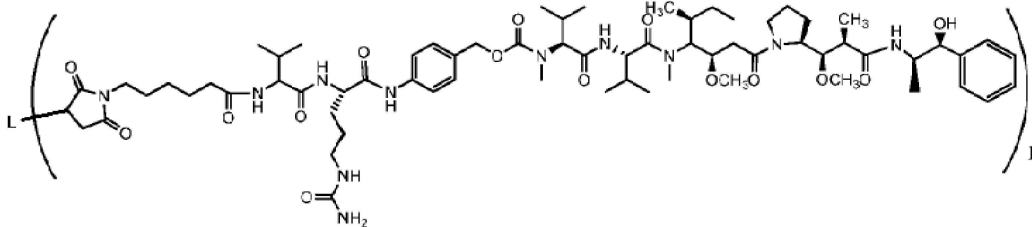
[0504]

[0505] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10인 항체 약물 접합체, 및

[0506] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 HCl을 포함하는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하되, 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0507] 또 다른 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은,

[0508] (a) 하기 구조를 포함하되,



[0509]

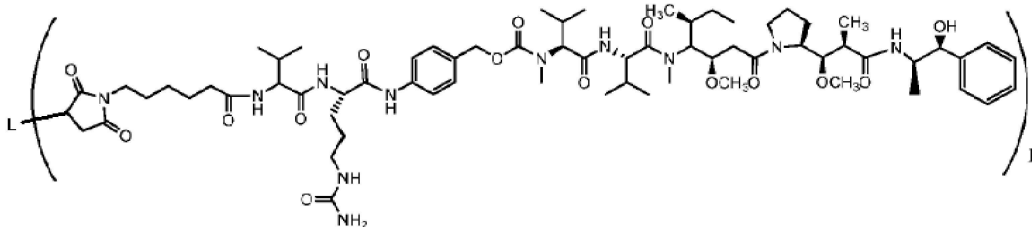
[0510] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10인 항체 약물 접합체, 및

[0511] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 석신산을 포함하는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하되,

[0512] 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0513] 또 다른 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은,

[0514] (a) 하기 구조를 포함하되,



[0515]

[0516] 식 중, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 항넥틴-4 항체 또는 이의 항원 결합 단편)을 나타내고 p는 1 내지 10인 항체 약물 접합체, 및

[0517] (b) 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) 트윈-20, 약 5.0%(w/v) 수크로스, 및 HCl을 포함하는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하되,

[0518] 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25 °C에서 약 6.0이다.

[0519] 특정 수치(및 이의 수치 범위)가 제공되지만, 특정 구현예에서, 예를 들어 상기 수치(또는 수치 범위)의 2%, 5%, 10%, 15% 또는 20% 내의 수치 값이 또한 고려됨이 이해된다.

[0520] 비히클 중 기본 용매는 수성 또는 비수성 성질일 수 있다. 또한, 비히클은 약학적 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 멸균성 또는 안정성을 변형하거나 유지하기 위한 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용되는 비히클은 수성 완충액이다. 다른 구현예에서, 비히클은 예를 들어 염화소듐 및/또는 구연산소듐을 포함한다.

[0521] 본원에 제공된 약학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 항체 약물 접합체 및/또는 추가적인 제제의 방출 속도를 변형하거나 유지하기 위한 다른 약학적으로 허용되는 제형화제를 포함할 수 있다. 이러한 제형화제는 지속 방출 제형을 제조하는 당업자에게 알려진 물질들을 포함한다. 약학적으로 및 생리학적으로 허용되는 제형화제에 관한 추가 참조를 위해, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435~1712페이지, 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 참조한다. 투여에 적절한 추가적인 약학적 조성물은 당업계에 알려져 있고 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 적용 가능하다.

- [0522] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 액체 형태이다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 동결건조된다.
- [0523] 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 상용할 수 있도록 제형화될 수 있다. 따라서, 약학적 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 기재된다.
- [0524] 약학적 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. 주사 가능한 무균 제조물은 또한, 예를 들어, 1,3-뷰테인 다이올 중의 용액과 같은, 비독성인 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 주사 가능한 무균 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 희석제, 용매 및 분산 매질은 물, 링거 용액, 등장성 염화소듐 용액, 크레모폴(Cremophor) EL™(BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산염 완충 식염수[Phosphate buffered saline, PBS], 에탄올, 폴리올(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이의 적합한 혼합물을 포함한다. 또한, 멸균된 고정유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적으로 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 혼합 고정유가 사용될 수 있다. 더욱이, 올레산과 같은 지방산은 주사 가능 제조물에서의 용도를 발견한다. 특정 주사 가능 제조물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴)를 포함시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0525] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 이식에 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.
- [0526] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 용액, 현탁액, 유화제, 마이셀, 리포솜, 마이크로스피어, 나노시스템, 및 주사 전 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약학 과학 분야의 당업자에게 알려진 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어, 위의 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy]을 참조한다).
- [0527] 한 구현예에서, 비경구 투여를 위해 의도된 약학적 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 제한되지는 않는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0528] 한 구현예에서, 적합한 수성 비히클은 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 염화소듐 주사, 링거 주사, 등장성 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 비수성 비히클은 식물성 기원의 신전유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 박하유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유 및 코코넛 오일의 중쇄[Medium-chain] 트라이글리세라이드, 및 야자유를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 수혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-뷰테인다이올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, *N*-메틸-2-피롤리돈, *N,N*-다이메틸아세트아마이드, 및 다이메틸 설펍사이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0529] 한 구현예에서, 적합한 항균제 또는 보존제는 페놀, 크레졸, 머큐리알, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 사이메로살, 벤잘코늄 염화물(예를 들어, 벤제토늄 염화물), 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 등장화제는 염화소듐, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 항산화제는 바이셀파이트 및 소듐 메타바이셀파이트를 포함하는 본원에 기재된 것들이다. 적합한 국소 마취제는 프로카인 염산염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 현탁제 및 분산제는 소듐 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리바이닐피롤리돈을 포함하는 본원에

기재된 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트 80, 및 트라이에탄올아민 올레이트를 포함하는 본원에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 pH 조정제는 수산화소듐, 염산, 구연산, 및 락트산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 착화제는 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 설포부틸에터- β -사이클로텍스트린, 및 설포부틸에터 7- β -사이클로텍스트린[캡티솔(CAPTISOL)[®]], 사이텍스(CyDex), 렌넥사(Lenexa), 케이엑스(KS)]을 포함하는 사이클로텍스트린을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0530] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 단회 또는 다회 투여량 투여를 위해 제형화될 수 있다. 단회 투여량 제조물은 앰플, 바이알, 또는 주사기에 포장된다. 다회 투여량 비경구 제조물은 정균 또는 정진균 농도의 항미생물제를 포함할 수 있다. 모든 비경구 제조물은 당업계에 알려지고 실행되는 바와 같이 멸균이어야 한다.
- [0531] 한 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될 동결건조된 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 현탁액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성될 멸균 건조 불용성 생성물로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 유화제로 제공된다.
- [0532] 한 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 지연-, 지속, 펄스화-, 제어, 표적- 및 프로그래밍-방출 형태를 포함하는 즉시 또는 변형 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다.
- [0533] 물을 첨가하여 수성 현탁액을 제조하기 적합한 분산성 산제 및 과립은 분산제 또는 수화제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 유효 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제는 본원에 예시된다.
- [0534] 약학적 조성물은 또한 이식물, 리포솜, 하이드로젤, 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. 주사 가능 약학적 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연하는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코브산, 싸이메로살 등에 의해 달성될 수 있다.
- [0535] 본원에 제공된 약학적 조성물은 -80 °C, 4 °C, 25 °C 또는 37 °C에서 보관될 수 있다.
- [0536] 동결건조된 조성물은 본원에 제공된 액체 약학적 조성물을 냉동 건조시킴으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 동결건조된 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 제조물은 용액, 유화제 및 다른 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이다. 이들은 또한 재구성되어 고체 또는 젤로 제형화될 수 있다.
- [0537] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 동결건조 제조물의 제조는 동결건조를 위해 제형화된 벌크 용액의 배치[Batch] 처리, 무균 여과, 바이알 충전, 냉동건조기 চে임버에서의 바이알 냉동, 이어서 동결건조, 마개 처리 및 캡핑이 관여된다.
- [0538] 동결건조기는 동결건조된 제형을 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어 버티스 제네시스 모델 EL(VirTis Genesis Model EL) 파일럿 장치가 사용될 수 있다. 이 장치는 세 개의 작업 선반(약 0.4제곱미터의 총 사용 가능 선반 영역)이 있는 চে임버, 외부 응축기 및 기계적 진공 펌핑 시스템을 포함한다. 계단식 기계적 냉각을 통해 선반을 -70 °C 이하로, 그리고 외부 응축기를 -90 °C 이하로 냉각할 수 있다. 선반 온도 및 চে임버 압력은 각각 +/- 0.5 °C 및 +/- 2 마이크로 Torr(milliTorr)으로 자동 제어되었다. 장치에는 커패시턴스 압력계 진공 게이지, 피라니(Pirani) 진공 게이지, 압력 변환기(0부터 1 대기압까지 측정하기 위해), 및 상대 습도 센서가 장착되었다.
- [0539] 동결건조된 분말은 본원에 제공된 항체 약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 유도체를 적합한 용매에 용해시켜 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 멸균 상태이다. 당업자에게 알려진 표준 조건하에서 용액의 후속의 멸균 여과에 이은 동결 건조를 통해 원하는 제형이 제공된다. 한 구현예에서, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각각의 바이알은 단회 투여량 또는 다회 투여량의 항체 약물 접합체를 포함할 것이다. 동결건조된 분말은 약 4 °C 내지 실온과 같은 적절한 조건하에 보관될 수 있다.

- [0540] 이 동결건조 분말의 주사용수로의 재구성을 통해 비경구 투여용 제형물이 제공된다. 재구성을 위해, 동결건조된 분말은 멸균수 또는 다른 적합한 부형제에 첨가된다. 이러한 양은 구체적인 필요성에 따라 경험적으로 결정되고 조정될 수 있다.
- [0541] 예시적인 재구성 절차는 다음과 같이 예시된다. (1) 5 mL 또는 3 mL 주사기에 18 또는 20게이지 바늘을 끼우고 주사기에 주사용수[Water for Injection, 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 뽕죽한 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.
- [0542] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물은 건조 멸균 동결건조 분말 또는 무수 농축물로 방수 밀봉된 용기에 공급되고, 예를 들어 대상에게 투여하기 위한 적절한 농도로 물 또는 식염수를 사용하여 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 투여량으로 방수 밀봉 용기에 건조 멸균 동결건조 분말로서 공급된다. 동결건조된 항체 약물 접합체는 이의 원래 용기에서 2 내지 8 °C에서 보관될 수 있고, 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 약학적 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.
- [0543] 약학적 조성물에 대한 추가적인 구현예는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제 8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재된다.
- [0544] **5.5 병용요법을 위한 방법**
- [0545] 화학요법 또는 방사선 또는 둘 다와 병용되는 본원에 제공된 약학적 조성물을 사용하여 종양 세포의 성장을 억제하는 방법은 본 발명의 약학적 조성물을 화학요법 또는 방사선 요법을 개시하기 전, 동안 또는 그 후에 뿐만 아니라 이의 임의의 병용(즉, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 개시하기 전에 및 동안, 전에 및 후에, 동안 및 후에, 또는 전에, 동안 및 후에) 투여하는 단계를 포함한다. 치료 프로토콜 및 구체적인 환자 필요성에 따라, 방법은 가장 유효한 치료를 제공하고 궁극적으로 환자의 수명을 연장할 방식으로 수행된다. 이러한 병용요법에 대한 추가적인 구현예는 모두 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제 8,637,642호 및 국제 출원 번호 PCT/US2019/056214(공개 번호 WO 제2020/117373호)에 기재된다.
- [0546] **5.6 면역 관문 억제제의 용량**
- [0547] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물을 사용하여 치료받은 환자는 관문 억제제로 치료받은 적이 없다. 관문 억제제의 배제량은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0548] **5.7 방법을 위한 ADC의 투여량**
- [0549] 일부 구현예에서, 암의 방지 및/또는 치료에 효과적인 본원에 제공된 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본원에 제공된 항체 약물 접합체) 또는 약학적 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0550] 일부 구현예에서, 이 섹션(섹션 5.7)에 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맵 베도틴(EV)이다.
- [0551] 따라서, 약 0.1 µg/mL 내지 약 450 µg/mL, 및 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 약학적 조성물 중 항체 약물 접합체의 투여량은 암의 방지 및/또는 치료를 위해 인간에게 투여될 수 있다. 제조물

에서 이용되어야 하는 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 대상에서 암의 중증도에 따라 달라지고 진료의의 판단 및 각각의 환자의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.

[0552] 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유래한 용량-반응 곡선에서 추정될 수 있다.

[0553] 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약학적 조성물의 경우, 환자에게 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량은 전형적으로 대상의 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예컨대 대상의 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 0.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 0.75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 1.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 2 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 2.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 3.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 4 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 4.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 5.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 6.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 7 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 7.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 8 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상의 체중의 약 8.5 mg/kg이다.

[0554] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 기준선에서 환자의 실제 체중에 기반하여 투여되고, 용량은 환자의 체중이 이전 주기의 기준선에서 10% 이상 변화하거나, 용량 조절 기준이 충족되지 않는 한 변하지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용될 것이고, 이러한 경우, 용량은 체중 100 kg을 기반으로 계산될 것이다. 일부 구현예에서, 최대 용량은 1.00 mg/kg 용량 수준을 받은 환자의 경우 100 mg이고, 1.25 mg/kg 용량 수준을 받은 환자의 경우 125 mg이다.

[0555] 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 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 약학적 조성물로 제조된 항체 약물 접합체는 암을 치료하기 위해 5회, 4회, 3회, 2회 또는 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약학적 조성물은 약 1~12회 투여되되, 용량은 필요에 따라, 예를 들어, 주별, 격주별, 월별, 격월별, 삼 개월별 등, 의사에 의해 결정된 바와 같이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 더 낮은 용량(예를 들어, 0.1~15 mg/kg)이 더 자주(예를 들어, 3~6회) 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 더 높은 용량(예를 들어, 25~100 mg/kg)이 덜 자주(예를 들어, 1~3회) 투여될 수 있다.

[0556] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 시간 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 매 2주 주기(예를 들어, 약 14일)로 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 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0557] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 시간 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 매 3주 주기(예를 들어, 약 21일)로 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 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0558] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 일정 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 매 4주 주기(예를 들어, 약 28일)로 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 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0559] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 시간 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 매월(예를 들어, 약 30일)간격으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12회 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0560] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 시간 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 격월(예를 들어, 약 60일)간격으로 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0561] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단위 용량은 암을 방지 및/또는 치료하기 위해 시간 기간(예를 들어, 1년)에 걸쳐 삼 개월(예를 들어, 약 120일)간격으로 1, 2, 3, 또는 4회 환자에게 투여되되, 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 이들의 조합(즉, 각각의 용량의 월간 용량은 동일할 수도 있고 동일하지 않을 수도 있음)으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0562] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 용량에 대한 환자에게 투여되는 경로는 비강내, 근육내, 정맥내[Intravenous, IV], 또는 이들의 조합이지만, 본원에 기재된 다른 경로도 허용 가능하다. 각각의 용량은 동일한 투여 경로에 의해 투여될 수 있거나 투여되지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 다수의 투여 경로를 통해 다른 용량의 하나 이상의 추가적인 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0563] 일부 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 대상의 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 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[0564] 일부 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 대상의 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 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 매 3주 주기로 투여된다.

- [0565] 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주입에 의해 투여된다.
- [0566] 일부 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 대상의 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 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 매 3주 주기로 2회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 또 다른 암 치료제를 사용하여 치료하는 동안 또는 치료 후 질환 진행 또는 재발을 보인 요로상피암 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 또 다른 암 치료제를 사용하여 치료하는 동안 또는 치료 후 질환 진행 또는 재발을 보인 요로상피암 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.
- [0567] 다른 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 대상의 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 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 매 4주 주기로 3회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 28일(4주) 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 28일(4주) 주기의 1일 차 및 8일 차 및 15일 차에 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 또 다른 암 치료제를 사용하여 치료하는 동안 또는 치료 후 질환 진행 또는 재발을 보인 요로상피암 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.
- [0568] 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 추가 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1 내지 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 0.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 0.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 0.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 1.75 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 2.0 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 2.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 약 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0569] 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 0.25 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 2.5 mg/kg, 또는 대상의 체중의 0.75 내지 1.25 mg/kg의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 1 내지 10 mg/kg의 용량으로 투여된다. 특정 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 1 내지 5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, ADC는 대상의 체중의 1 내지 2.5 mg/kg의 용량으로 투여된다. 추가 구현예에서,

[illegible]

[0573]

제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.1 mg/kg 내지 2 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.1 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.2 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.25 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.3 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.4 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.5 mg/kg만큼 제1 용량 미만이다. 제

[illegible]

[0574]

제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.25 내지 약 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.5 내지 약 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 10 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 5 mg/kg, 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 2.5 mg/kg, 또는 대상의 체중의 약 0.75 내지 약 1.25 mg/kg이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1 내지 약 10 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1 내지 약 5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1 내지 약 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1 내지 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 0.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 0.75 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1.0 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 1.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량

은 대상의 체중의 약 1.75 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 2.0 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 2.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 약 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0575] 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.25 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 0.25 내지 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 2.5 mg/kg, 대상의 체중의 0.5 내지 1.25 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 10 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 5 mg/kg, 대상의 체중의 0.75 내지 2.5 mg/kg, 또는 대상의 체중의 0.75 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1 내지 10 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1 내지 5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1 내지 2.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1 내지 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 0.75 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1.0 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1.5 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 1.75 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 2.0 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 2.25 mg/kg의 용량이다. 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 대상의 체중의 2.5 mg/kg의 용량이다.

[0576] 제1 용량 및 제2 용량을 요구하는 방법들을 포함하는, 본원에 제공된 다양한 방법의 특정 구현예에서, ADC의 제2 용량은 ADC의 제1 용량과 동일하다.

[0577] 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 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 제1 용량은 IV 주사에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, ADC의 제1 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 IV 주사 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맵 베도틴(EV)이다.

[0578] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 매 4주 주기에 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기에 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기에 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기에 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기에 3회 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맵 베도틴(EV)이다.

[0579] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입

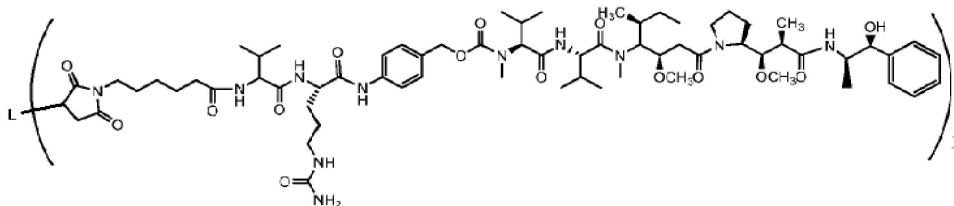
에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.

[0580] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC는 매 4주 주기에 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기에 IV 주사 또는 주입에 의해 3회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기에 IV 주사 또는 주입에 의해 3회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기에 3회 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기에 IV 주사 또는 주입에 의해 3회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.

[0581] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC의 제1 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여되고, ADC의 제2 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 IV 주사 또는 주입에 의해 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.

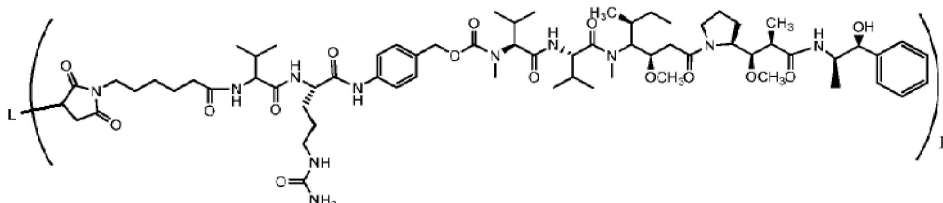
[0582] 다른 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 대상의 체중의 약 1 mg/kg, 1.25 mg/kg, 1 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 매 28일 주기로 3회 약 30분에 걸쳐 투여된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 매 28일 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 약 30분에 걸쳐 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 정맥내[IV] 주사 또는 주입에 의해 면역 관문 억제제를 각각의 4주 주기에 1회 이상 투여하는 단계를 더 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기 내에 3회 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기의 1일 차, 8일 차 및 15일 차에 투여된다. 일부 구현예에서, 이 문단에서 기재된 다양한 투여량에 대한 방법의 ADC는 엔포투맙 베도틴(EV)이다.

[0583] 본원에 제공된 방법의 한 보다 구체적인 구현예에서, ADC는 하기 구조를 갖되,



[0584] 상기 구조에서, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 약 3 내지 약 4이고, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 매 4주 주기의 1일 차, 8일 차, 및 15일 차에 약 30분에 걸쳐 IV 주사 또는 주입에 의해 투여된다.

[0586] 본원에 제공된 방법의 한 보다 구체적인 구현예에서, ADC는 하기 구조를 갖되,



[0587]

[0588] 상기 구조에서, L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 약 3 내지 약 4이고, 항체는 서열 번호 7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 8의 23번째 아미노산(아스파르트산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, ADC는 대상의 체중의 약 1.25 mg/kg의 용량으로 투여되고, 용량은 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입에 의해 투여된다.

[0589] 5.8 바이오마커를 결정하는 방법

[0590] 본 개시는 본원에 제공된 임의의 마커의 발현이 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 결정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 마커의 발현은 마커 유전자에서 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. 또한, 특정 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 마커 유전자의 발현과 상관관계가 있는 하나 이상의 유전자의 발현에 의해 결정될 수 있다.

[0591] 전술한 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 당업계에 알려져 있다. 일부 구현예에서, 다양한 마커 유전자의 mRNA 수준을 결정하기 위해 다양한 PCR 또는 qPCR 방법이 적용되거나 개조된다. 정량적 PCR[Quantitative PCR, qPCR](실시간 PCR로도 지칭됨)은 정량적 측정뿐만 아니라 시간 및 오염 감소를 제공하기 때문에 일부 구현예에서 적용되고 개조된다. 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 증가한 후 반응이 안정기에 도달하기 전에 생성되고 측정될 때 신호전달 기전(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 양을 측정할 수 있게 한다. mRNA 발현 수준을 결정하기 위해 qPCR이 적용될 때 qPCR 분석 전에 mRNA를 DNA로 역전사하는 추가 단계가 수행된다. PCR 방법의 예는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 문헌[Wong et al., BioTechniques 39:75-85 (2005); D'haene 등, Methods 50:262-270 (2010)]에서 찾을 수 있다. PCR 검정의 예는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제6,927,024호에서도 찾을 수 있다. RT-PCR 방법의 예는 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제7,122,799호에서도 찾을 수 있다. 형광 원 위치 PCR 방법은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된 미국 특허 번호 제7,186,507호에 기재되어 있다.

[0592] 한 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 교환 가능하게 지칭됨]이 결정된다. 마커 유전자에 대한 평균 Ct 값은 다음 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- ΔCt 가 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 지침(문헌[Bustin et al., The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments, Clinical Chemistry 55:4 (2009)])을 참조한다.

[0593] 노던 블롯팅 및 원 위치 혼성화(문헌[Parker & Barnes, Methods in Molecular Biology 106:247-283 (1999)]), RNase 보호 검정(문헌[Hod, Biotechniques 13:852- 854 (1992)]), 마이크로어레이(문헌[Hoheisel et al., Nature Reviews Genetics 7:200-210 (2006); Jaluria et al., Microbial Cell Factories 6:4 (2007)]), 및 증합효소 연쇄 반응(PCR)(문헌[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 당업계에 알려진 다른 일반적으로 사용되는 방법도 사용될 수 있다. RNA 원 위치 혼성화[In situ hybridization, ISH]는 세포 및 조직 맥락을 보존하면서 순환 종양 세포[Circulating tumor cell, CTC]와 같은 세포 또는 조직 구획 내 특정 RNA 서열, 예를 들어 메신저 RNA[Messenger RNA, mRNA], 긴 비코딩 RNA[long non-coding RNA, lncRNA] 및 마이크로RNA[MicroRNA, 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[Double stranded DNA, dsDNA], 단일 가닥 DNA[Single stranded DNA, ssDNA], 단일 가닥 상보적 RNA[Single

stranded complimentary RNA, sscRNA], 메신저 RNA(mRNA), 마이크로 RNA(miRNA), 리보솜 RNA, 미토콘드리아 RNA 및/또는 합성 올리고뉴클레오타이드일 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, 문헌[Stoler, Clinics in Laboratory Medicine 10(1):215-236 (1990); In situ hybridization. A practical approach, Wilkinson, ed., IRL Press, Oxford (1992); Schwarzscher and Heslop-Harrison, Practical in situ hybridization, BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford (2000)]을 참조한다). 따라서, RNA ISH는 세포 및 조직 내에서 공간적-시간적 가시화뿐만 아니라 유전자 발현의 정량을 제공한다. 이는 연구 및 진단에서 폭넓게 적용된다(문헌[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 네 개 내지 다섯 개의 표적 서열의 다중화를 제공할 수 있다.

[0594] 또는, 마커 유전자의 발현에 대한 프록시로서 샘플 중 마커 유전자의 RNA 전사체는 서열분석 기술에 의해 결정될 수 있다. 서열분석 기반 유전자 발현 분석을 위한 대표적인 방법은 유전자 발현의 연속 분석[Serial Analysis of Gene Expression, SAGE] 및 대량 병렬 서명 서열분석[Massively parallel signature sequencing, MPSS]에 의한 유전자 발현 분석을 포함한다.

[0595] 일부 구현예에서, 마커 유전자의 발현은 총 전사 RNA 풀에서 마커 유전자의 RNA 전사체(예를 들어, mRNA 포함)의 상대적 풍부도에 의해 결정될 수 있다. 이러한 마커 유전자의 RNA 전사체의 상대적 풍부도는 RNA-seq로 알려진 차세대 서열분석에 의해 결정될 수 있다. RNA-seq 절차의 한 예에서, 상이한 원천(혈액, 조직, 세포)에서의 RNA는 정제되고, 임의로 농축되고[예를 들어, 올리고(dT) 프라이머로], cDNA로 전환되고, 단편화된다. 수백만 개 또는 심지어 수십억 개의 짧은 서열 판독이 무작위로 단편화된 cDNA 라이브러리에서 생성된다. 모두 그의 전문이 본원에 참조로서 포함된 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 참조한다. 마커 유전자의 각각의 mRNA 전사체의 발현 수준은 정규화 시 맵핑된 단편의 총 수에 의해 결정되며, 이는 그 풍부도 수준과 정비례한다. 킬로베이스 백만 개당 판독[Reads Per Kilobase Million, RPKM], 킬로베이스 백만 개당 단편[Fragments Per Kilobase Million, FPKM] 및/또는 킬로베이스 백만 개당 전사체[Transcripts Per Kilobase Million, TPM]를 포함하는, 몇몇 정규화 체계가 알려져 있고 유전자 발현을 결정하기 위한 매개변수로서 RNA 전사체의 풍부도 사용을 용이하게 하기 위해 사용된다. 간단히 말해서 RPKM은 다음과 같이 계산될 수 있다. 샘플 중 총 판독 수를 계수하고 그 수치를 '백만 개당' 배율 인수인 1,000,000으로 나눈다. 판독 수를 서열분석 깊이에 대해 정규화하는 '백만 개당' 배율 인수로 나누어 백만 개당 판독 수[Reads per million, RPM]를 수득한다. RPM 값을 킬로베이스 단위의 유전자 길이로 나누어 RPKM을 수득한다. FPKM은 단편이 판독을 대체하는 것을 제외하고는 RPKM과 밀접한 관련이 있다. RPKM은 모든 판독이 서열분석된 단일 단편에 상응하는 단일 말단 RNA-seq용으로 만들어졌다. FPKM은 두 개의 판독이 단일 단편에 상응할 수 있거나, 쌍 중 하나의 판독이 매핑되지 않은 경우 하나의 판독이 단일 단편에 상응할 수 있는, 쌍이 있는 말단 RNA-seq용으로 만들어졌다. TPM은 RPKM 및 FPKM과 매우 유사하며 다음과 같이 계산된다. 판독 수를 킬로베이스 단위의 각 유전자 길이로 나누어 킬로베이스당 판독 수[Reads per kilobase, RPK]를 얻고, 샘플 중 모든 RPK 값을 계수하고 이 수치를 1,000,000으로 나누어 '백만 개당' 배율 인수를 수득하고, RPK 값을 '백만 개당' 배율 인수로 나누어 TPM을 수득한다. 모두 그의 전문이 본원에 참조로서 포함된 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 참조한다.

[0596] 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.

[0597] 진술한 바와 같이, 마커 유전자의 발현은 대상에서의 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 인간에서 단리되거나 추출된 조직 분획이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 포유동물, 특히 인간에서 단리 또는 추출된 세포 집단이다. 일부 구현예에서, 조직 샘플은 생검에서 수득한 샘플이다. 특정 구현예에서, 샘플은 인간 대상을 포함하는 대상의 다양한 기관에서 수득할 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 암을 앓는 대상의 기관

에서 수득한다. 일부 구현예에서, 샘플은 암을 앓는 대상에서 암을 갖는 기관에서 수득한다. 다른 구현예에서, 샘플, 예를 들어 참조 샘플은 환자 또는 제2 인간 대상에서의 정상 기관에서 수득한다.

- [0598] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 조직은 방광, 요관, 유방, 폐, 결장, 직장, 난소, 나팔관, 식도, 자궁 경부, 자궁내막, 피부, 후두, 골수, 침샘, 신장, 전립선, 뇌, 척수, 태반, 부신, 췌장, 부갑상선, 뇌하수체, 고환, 갑상선, 비장, 편도선, 흉선, 심장, 위, 소장, 간, 골격근, 말초 신경, 중피 또는 눈에서의 조직을 포함한다.
- [0599] 본원에 제공된 방법의 추가 구현예에서, 다양한 마커 유전자의 발현은 면역조직화학[IHC] 검정, 면역블롯팅 검정, FACS 검정 및 ELISA를 포함하는 당업계에 알려진 다양한 면역검정에 의해 검출될 수 있다.
- [0600] 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 가시화한다. 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 다클론 항혈청 및 단클론 항체와 같은 일차 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 일차 항체와 접촉된다. 앞서 상세히 논의한 바와 같이 항체는 항체 자체상의 직접적 표지, 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 바이오틴과 같은 합텐 표지 또는 홀스래디쉬 퍼옥시데이스 또는 알칼리성 포스파테이스와 같은 효소에 의해 검출될 수 있다. 또는, 비표지 일차 항체는 일차 항체에 특이적인 항혈청, 다클론 항혈청 또는 단클론 항체를 포함하는 표지된 이차 항체와 함께 사용된다. IHC 프로토콜 및 키트는 당업계에 잘 알려져 있고 시판 중이다. 슬라이드 제조 및 IHC 처리를 위한 자동화 시스템이 시판 중이다. 라이카 본드 오토스테이너(Leica BOND Autostainer) 및 라이카 본드 리파인 디텍션(Leica Bond Refine Detection) 시스템은 이러한 자동화 시스템의 한 예이다.
- [0601] 일부 구현예에서, IHC 검정은 간접적 검정에서 표지된 이차 항체와 함께 비표지 일차 항체로 수행된다. 간접적 검정은 조직 샘플 중 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 검출을 위해 두 개의 항체를 이용한다. 먼저, 비접합 일차 항체가 조직(제1층)에 적용되었으며, 이는 조직 샘플 중 표적 항원과 반응한다. 다음으로, 효소 표지된 이차 항체가 적용되며, 이는 일차 항체의 항체 아이소유형(제2층)을 특이적으로 인식한다. 이차 항체는 일차 항체와 반응한 다음 기질-발색원 적용이 뒤따른다. 제2층 항체는 발색원 3,3'-다이아미노벤지딘(3, 3'-diaminobenzidine, DAB)과 반응하여 반응 부위에서 갈색 침전물을 생성하는, 퍼옥시데이스와 같은 효소로 표지될 수 있다. 이 방법은 신호 증폭 시스템을 통한 잠재적 신호 증폭으로 인해 민감하고 다용도이다.
- [0602] 특정 구현예에서 검출 민감도를 증가시키기 위해 신호 증폭 시스템이 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 '신호 증폭 시스템'은 결합된 일차 또는 이차 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 몇 가지 유형의 신호 증폭 시스템이 존재한다. 이들 시스템/접근은 상호 배타적이지 않고 부가 효과를 위해 조합하여 사용될 수 있다.
- [0603] 매크로표지 또는 매크로표지화 시스템은 공통 스캐폴드에 부착되거나 통합된 수십(예를 들어, 피코빌리단백질) 내지 수백만(예를 들어, 형광 미소구체)개의 표지 모음이다. 스캐폴드는 항체와 같은 표적 특이적 친화도 시약에 결합될 수 있고, 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 채 중합체-접합 이차 항체가 사용되었다. 중합체 기술은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 50개 이상의 이차 항체가 부착될 수 있는 텍스트란의 HRP 효소-표지 불활성 '척추' 분자를 이용하여 시스템을 더욱 민감하게 만든다.
- [0604] 효소 표지화 시스템에 기반한 신호 증폭 시스템은 홀스래디쉬 퍼옥시데이스[Horseradish peroxidase, HRP] 또는 알칼리성 포스파테이스와 같은 효소의 촉매 활성을 이용하여 원 위치에서 표적 단백질 또는 핵산 서열의 고밀도 표지화를 일으킨다. 한 구현예에서, 타이라마이드가 HRP의 신호를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 시스템에서 HRP는 표지된 타이라마이드 유도체를 반응성이 크고 수명이 짧은 타이라마이드 라디칼로 효소적으로 전환한다. 그런 다음, 표지된 활성 타이라마이드 라디칼은 HRP-항체-표적 상호 작용 부위 부근의 잔기(주로 단백질 타이로신 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 또

는 100배 증폭될 수 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 타이라마이드상의 표지는 형광단, 효소, 합텐, 방사성 동위원소 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[Enzyme-Labeled Fluorescence, ELF] 신호 증폭이 알칼리성 포스파테이스에 대해 이용 가능하되, 알칼리성 포스파테이스는 약한 청색 형광 기질(ELF 97 포스페이트)을 효소적으로 절단하여 이를 비경쟁적으로 큰 스토크스(Stokes) 이동 및 우수한 광안정성을 나타내는 밝은 황록색 형광 침전물로 전환한다. 타이라마이드 기반 신호 증폭 시스템 및 ELF 신호 증폭 둘 다 예를 들어 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)(Waltham, MA USA 02451)에서 시판 중이다.

[0605] 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.

[0606] 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 전기 영동에 의해 분리되고(그러나 그래야 하는 것은 아님) 막(일반적으로 나이트로셀룰로스 또는 PVDF 막)상으로 옮겨진다. IHC 검정과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 다클론 항혈청 및 단클론 항체와 같은 일차 항체 또는 항혈청이 마커 유전자의 발현을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 막은 항체-항원 결합이 발생하기 충분한 시기 동안 특정 표적에 대한 일차 항체와 접촉되고 결합된 항체는 일차 항체 자체상의 직접적 표지, 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 바이오틴과 같은 합텐 표지, 홀스래디쉬 퍼옥시데이스 또는 알칼리성 포스파테이스와 같은 효소에 의해 검출될 수 있다. 다른 구현예에서, 비표지 일차 항체는 일차 항체에 특이적인 표지된 이차 항체와 함께 전술한 바와 같은 간접적 검정에서 사용된다. 본원에서 기재된 바와 같이, 이차 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 당업계에 잘 알려져 있으며 시판 중이다. 면역블롯팅을 위한 자동화 시스템, 예를 들어 웨스턴 블롯팅을 위한 아이바인드 웨스턴(iBind Western) 시스템(ThermoFisher, Waltham, MA USA 02451)이 시판 중이다. 면역블롯팅은 웨스턴 블롯, 세포-내 웨스턴 블롯 및 도트 블롯을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 도트 블롯은 단백질 샘플이 전기 영동으로 분리되지 않고 막상에 직접 스폿팅되는 단순화된 절차이다. 세포 내 웨스턴 블롯에는 본원에 기재된 바와 같이 마이크로타이터 플레이트에 세포를 분주하고, 세포를 고정/투과화하고, 일차 표지된 일차 항체 또는 비표지 일차 항체에 이어 표지된 이차 항체로 후속 검출하는 것이 관여된다.

[0607] 다른 구현예에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 형광-활성화 세포 분류[FACS] 검정을 포함하는 유세포 분석법 검정에서 본원에 기재된 항체를 사용하여 검출될 수 있다. IHC 또는 면역블롯팅 검정과 유사하게, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물을 특이적으로 표적화하는 다클론 항혈청 및 단클론 항체와 같은 일차 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 일차 항체로 염색되고 결합된 항체는 일차 항체상의 직접적 표지, 예를 들어 일차 항체상의 형광 표지 또는 바이오틴과 같은 합텐 표지에 의해 검출될 수 있다. 다른 구현예에서, 표지되지 않은 일차 항체는 일차 항체에 특이적인 형광 표지된 이차 항체와 함께 전술한 바와 같이 간접적 검정에서 사용된다. FACS는 각각의 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, 플루오로크롬-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 있고 문헌[Teresa S. Hawley 및 Robert G. Hawley in Flow Cytometry Protocols, Humana Press, 2011 (ISBN 1617379506, 9781617379505)]에 기재된다.

[0608] 다른 구현예에서, 마커 유전자에 의해 암호화된 단백질 생성물의 발현 수준은 또한 효소 면역 검정[Enzyme Immune Assay, EIA] 또는 ELISA와 같은 면역검정을 사용하여 검출될 수 있다. EIA 및 ELISA 검정 둘 다 예를 들어 혈액, 혈장, 혈청 또는 골수를 포함하는 광범위한 조직 및 샘플을 검정하기 위해 당업계에 알려져 있다. 광범위한 ELISA 검정 형식이 이용 가능하며 예를 들어 그의 전문이 본원에 참조로서 포함된, 미국 특허 번호 제 4,016,043호, 제4,424,279호 및 제4,018,653호를 참조한다. 이들은 비경쟁적 유형의 모든 단일 부위 및 두 개 부위 또는 '샌드위치' 검정, 뿐만 아니라 전통적 경쟁적 결합 검정에서 포함한다. 이들 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 비표지 항체는 고체 기질 상에 고정화되고 시험될 샘플은 결합된 분자와 접촉하게 된다. 인큐베이션의 적합한 기간 이후, 항체-항원 복합

체의 형성을 가능하게 하는 데 충분한 일정한 기간 동안, 검출 가능한 신호를 생산할 수 있는 리포터 분자로 표지된, 항원에 특이적인 제2 항체는 그런 다음, 첨가되고 인큐베이션되어, 항체-항원-표지된 항체의 또 다른 복합체의 형성에 충분한 시간을 가능하게 한다. 임의의 미반응된 물질은 세정제거되고, 항원의 존재는 리포터 분자에 의해 생산된 신호의 관찰에 의해 결정된다. 결과는 시각적 신호의 단순한 관찰에 의해 정성적일 수 있거나 알려진 양의 표적 단백질을 포함하는 대조군 샘플과 비교하여 정량될 수 있다.

[0609] EIA 또는 ELISA 검정의 일부 구현예에서, 효소는 제2 항체에 접합된다. 다른 구현예에서, ELISA 검정 형식의 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 형광 표지된 이차 항체가 효소 표지된 이차 항체 대신에 사용될 수 있다. 특정한 파장의 광을 이용한 조명으로 활성화된 경우, 형광색소-표지된 항체는 분자내 여기성의 상태를 유도하는, 광 에너지를 흡수하고, 이어서 광학 현미경으로 시각적으로 검출 가능한 특징적인 색상으로 광을 방출시킨다. EIA 및 ELISA에서와 같이 형광 표지된 항체는 제1 항체-표적 단백질 복합체에 결합할 수 있다. 이에 결합되지 않은 시약을 세척 제거한 다음, 남은 삼차 복합체는 적절한 파장의 광에 노출되고, 관찰된 형광은 목적 표적 단백질의 존재를 표시한다. 면역형광 및 EIA 기술은 둘 다 당업계에 매우 잘 확립되어 있고 본원에 개시되어 있다.

[0610] 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 생성하고, 이는 표적 단백질을 검출하기 위해 이용될 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 검사 또는 분광학 검사를 사용하여 쉽게 검출 및/또는 정량될 수 있다. 홀스래디쉬 퍼옥시데이스, 알칼리성 포스파테이스, β -갈락토시데이스, 글루코스 옥시데이스 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 이러한 효소는 당업자에게 잘 알려져 있다(문헌[Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego (1996)]을 참조한다). 잘 알려진 발색 또는 형광 기질을 갖는 다른 효소는 다양한 펩티다이스를 포함하고, 발색 또는 형광 펩타이드 기질은 단백질 분해 절단 반응을 검출하기 위해 이용될 수 있다. α - 및 β -갈락토시데이스, β -글루쿠로니데이스, 6-포스포- β -D-갈라토사이드 6-포스포갈락토하이드롤레이스, β -글루오시데이스, α -글루코시데이스, 아밀레이스, 뉴라미니데이스, 에스테레이스, 리페이스 등의 사용을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 발색 및 형광 기질의 사용은 박테리아 진단에서도 잘 알려져 있고(문헌[Manafi et al., Microbiol. Rev. 55:335-348 (1991)]), 알려진 발색 또는 형광 기질을 가진 이러한 효소는 본 개시의 방법에서 사용하기 위해 용이하게 개조될 수 있다.

[0611] 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 다양한 발색 또는 형광 기질이 당업자에게 잘 알려져 있고 시판 중이다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위해 이용될 수 있는 예시적인 기질은 홀스래디쉬 퍼옥시데이스에 대한 3,3'-다이아미노벤지딘(DAB), 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(3,3',5,5'-tetramethylbenzidine, TMB), 클로로나프톨(4-CN)(4-클로로-1-나프톨), 2,2'-아자이노-비스(3-에틸벤조싸이아졸린-6-설폰산)[2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid), ABTS], α -페닐렌다이아민 이염산염[o-phenylenediamine dihydrochloride, OPD] 및 3-아미노-9-에틸카바졸(3-amino-9-ethylcarbazole, AEC), 알칼리성 포스파테이스에 대한 5-브로모-4-클로로-3-인돌릴-1-포스페이트(5-bromo-4-chloro-3-indolyl-1-phosphate BCIP), 나이트로블루 테트라졸륨(nitroblue tetrazolium, NBT), 패스트 레드(Fast Red TR/AS-MX) 및 p-나이트로페닐 포스페이트(p-Nitrophenyl Phosphate, PNPP), β -갈락토시데이스에 대한 1-메틸-3-인돌릴- β -D-갈락토피라노사이드 및 2-메톡시-4-(2-나이트로바이닐)페닐 β -D-갈락토피라노사이드, β -글루코시데이스에 대한 2-메톡시-4-(2-나이트로바이닐)페닐 β -D-글루코피라노사이드 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 형광 기질은 알칼리성 포스파테이스에 대한 4-(트리플루오로메틸)움벨리페릴 포스페이트, 포스파테이스에 대한 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(2-아미노-2-메틸-1,3-프로판다이올), 4-메틸움벨리페릴 포스페이트 비스(사이클로헥실암모늄) 및 4-메틸움벨리페릴 포스페이트, 홀스래디쉬 퍼옥시데이스에 대한 콰타블루(QuantaBlu)TM 및 콰타레드(QuantaRed)TM, β -갈락토시데이스를 위한 4-메틸움벨리페릴 β -D-갈락토피라노사이드, 플루오레세인 다이(β -D-갈락토피라노사이드) 및 나프토플루오레세인 다이(β -D-갈락토피라노사이드), β -글루코시데이스에 대한 3-아세틸룸벨리페릴 β -D-글루코피라노사이드 및 4-메틸움벨리페릴- β -D-글루코피라노사이드, 및 α -갈락토시데이스에 대한 4-메틸움벨리페릴- α -D-갈락토피라노사이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 검출 가능한 신호를 생성하기 위한 예시적 효소 및 기질은 또한 예를 들어 미국 공개 제2012/0100540호에 기재된다. 발색 또는 형광 기질을 포함하는 다양한 검출 가능한 효소 기질이 잘 알려져 있고 시판 중이다(Pierce, Rockford IL; Santa Cruz Biotechnology, Dallas TX; Invitrogen, Carlsbad CA; 42 Life Science; Biocare). 일반적으로 기질은 표적 핵산 부위에 침착되는 침착물을 형성하는 생성물로 전환된다. 다른 예시적인 기질은 HRP-그린(Green)(42 Life Science), 베타조이드(Betazoid) DAB, 카다시안(Cardassian) DAB, 로물린(Romulin) AEC, 바이오케어(Biocare)(Concord CA; biocare.net/products/detection/chromogens)의 바조란 퍼플(Bajoran Purple), 비나

그린(Vina Green), 딥 스페이스 블랙(Deep Space Black)TM, 워프 레드(Warp Red)TM, 볼칸 패스트 레드(Vulcan Fast Red) 및 페란지 블루(Ferangi Blue)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0612] 면역검정의 일부 구현예에서, 검출 가능한 표지는 일차 항체에 직접 커플링되거나 비표지 일차 항체를 검출하는 이차 항체를 가질 수 있다. 발색 또는 형광 표지를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 예시적인 검출 가능한 표지는 당업자에게 잘 알려져 있다(문헌[Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, San Diego (1996)]을 참조한다) 표지로서 유용한 예시적인 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-나이트로벤즈-2-옥사-1,3-다이아졸(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole, NBD), 플루오레세인 및 이의 유도체, 단실(5-다이메틸아미노나프탈렌-1-설포닐)과 같은 나프탈렌, 7-아미노-4-메틸쿠마린-3-아세트산(7-amino-4-methylcoumarin-3-acetic acid, AMCA), 7-다이에틸아미노-3-[(4'-(아이오도아세틸)아미노)페닐]-4-메틸쿠마린(DCIA), 알렉사(Alexa) 플루오르 염료(Molecular Probes) 등과 같은 쿠마린 유도체, 4,4-다이플루오로-4-보라-3a,4a-다이아자-s-인다센(BODIPYTM) 및 이의 유도체(Molecular Probes; Eugene Oreg.), 캐스케이드 블루(Cascade BlueTM) 및 8-메톡시피렌-1,3,6-트라이설포산 등을 포함하는 이의 유도체와 같은 피렌 및 설포화 피렌; 피리딜옥사졸 유도체 및 다폭실 유도체(Molecular Probes), 루시퍼 옐로(Lucifer Yellow)(3,6-다이설포페이트-4-아미노-나프탈이미드) 및 이의 유도체, 사이다이(CyDye)TM 형광 염료(Amersham/GE Healthcare Life Sciences; Piscataway NJ) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 발색단은 페놀프탈레인, 말라카이트 그린, 나이트로페닐과 같은 나이트로방향족, 다이아조 염료, 답실(4-다이메틸아미노아조벤젠-4'-설포닐) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0613] 현미경 검사 또는 분광학 검사와 같은 당업자에게 잘 알려진 방법이 결합된 일차 또는 이차 항체와 연관된 발색 또는 형광 검출 가능 신호를 가시화하기 위해 이용될 수 있다.

[0614] 이 섹션(섹션 5.8)에 제공된 방법은 당업계에 알려진 다양한 암 모델과 함께 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 마우스 이종이식 암 모델이 사용된다. 간략하게, T-24 및 UM-UC-3 세포는 ATCC에서 구입하고 권장 배지 조건을 사용하여 배양된다. T-24 h넥틴-4(인간 넥틴-4) 및 UM-UC-3 넥틴-4 세포는 pRCDCMEP-CMV-h넥틴-4 EF1-Puro 작제물을 사용하여 인간 넥틴-4를 포함하는 렌티바이러스로 모세포를 형질도입하여 생성하고 푸로마이신을 사용하여 선택한다. T-24 넥틴-4(클론 1A9) 세포를 누드 마우스에 이식하고 투관침을 통해 계대하여 약 200 mm³ 종양 부피에 도달하도록 둔 다음 복강내[Intraperitoneal, IP] 단회 투여 엔포투맵 베도틴(3 mg/kg) 또는 비결합 ADC(3 mg/kg)를 사용하여 치료군당 7마리 동물을 치료한다. 이 모델을 사용한 추적관찰 ICD 시험은 RNA-seq, 흐름, 면역조직화학[IHC] 및 루미넥스(Luminex)에 의한 하류 분석을 위해 처리 5일 후 종양 채취가 관여된다. 종양을 포르말린에 고정하고 FFPE 조직 블록으로 제조한다. 블록은 4 μm로 절단하고 F4/80, CD11c를 사용하여 면역조직화학을 수행한다. 면역조직화학적으로 염색된 슬라이드 구획을 라이카 AT2(Leica AT2) 디지털 전체 슬라이드 스캐너로 스캔하고 영상은 넥틴 4, CD11c 및 F4/80 염색용 맞춤형 알고리즘을 사용하여 비지오팜(Visiopharm) 소프트웨어로 분석한다. 알고리즘은 염색 강도 및 배경 염색에 기반하여 최적화한다. 양성 염색 백분율을 넥틴 4에 대해 계산하고 mm² 당 양성 세포를 F480 및 CD11c에 대해 계산한다.

[0615] 종양 구획을 세포 용해 완충액 2[R&D 시스템스(R&D Systems)®, 카탈로그 번호 895347]에서 용해시킨다. 종양 샘플에서의 사이토카인 및 케모카인은 밀리플렉스 맵(MILLIPLEX MAP) 마우스 사이토카인/케모카인 자기 비드 패널[밀리포어(Millipore)]을 사용하여 측정하고 루미넥스 맥픽스(LUMINEX MAGPIX) 시스템에서 판독한다.

[0616] RNA-seq 분석을 위해 급속 냉동 종양에서의 RNA를 제조업체의 프로토콜에 따라 트라이졸 플러스 RNA(TRIZOL Plus RNA) 정제 키트(Life Technologies)를 사용해서 단리하여 고품질 RNA(평균 RNA 무결성 수 8 초과)를 수득한다. RNA 선택 방법은 폴리(A) 선택 및 일루미나(Illumina)의 mRNA 라이브러리 제조 키트를 사용하고 Hi-Seq 2 x 150 bp, 단일 인덱스(Illumina)에서 판독한다. 서열 판독을 인간 및 마우스 트랜스크립토에 매핑하고 백만 개 당 총 판독 수를 결정한다.

[0617] 본 개시는 일반적으로 다수의 구현예를 설명하기 위해 확인적인 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 양태들이 그럼에도 불구하고 본원에 개시된다.

[0618] 본 개시를 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최선의 방식을 포함하여, 본 개시의 특정 구현예가 본원에 기

재된다. 전술한 설명을 읽을 때, 개시된 구현예의 변형은 당업계에서 일하는 개인에게 명백해질 수 있고, 당업자는 이들 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 개시가 본원에 구체적으로 기재된 것과 달리 실시되고, 본 개시가 관련 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본원에 첨부된 청구범위에 인용된 요지 사안의 모든 변형 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 달리 지시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 전술한 요소의 임의의 조합이 본 개시에 포괄된다.

[0619] 본 명세서에서 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호 및 다른 참고문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 표시된 것처럼 그의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0620] 본 개시의 다수의 구현예가 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 개시의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다.

[0621] 6. 실시예

[0622] 하기는 시험에서 사용된 다양한 방법 및 재료에 대한 설명이고, 본 발명을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제공되고, 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하는 것을 의도하지 않고, 그들은 이하 실험이 수행되었고 수행될 수 있는 모든 실험임을 나타내고자 의도하지 않는다. 현재 시제로 기술된 예시적인 설명은 반드시 수행될 필요는 없고, 오히려 설명이 본 발명의 교시와 연관된 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있음이 이해되어야 한다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 수행되었지만, 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다.

[0623] 6.1 실시예 1 - 근침윤성 요로상피암(MIUC)을 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 신보조제 엔포투맵 베도틴(ASG-22CE) 단독요법에 이어서, 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제(RC+PLND)에 대한 1b/2상 시험. (코호트 H)

[0624] 6.1.1 임상시험에 사용된 약물

[0625] 엔포투맵 베도틴은 미세소관 파괴제 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 공유 연결된 넥틴-4 표적화된 단클론 항체(AGS-22C3)이다. 엔포투맵 베도틴은 다음 세 개의 기능적 하위 단위로 이루어진다.

- [0626] • 완전 인간 IgG1K 항체(AGS-22C3),
- [0627] • 미세소관 파괴제 MMAE,
- [0628] • MMAE를 AGS-22C3에 공유 부착하는 프로테이스-절단 가능 말레이미도카프로일-발린-시트룰린(vc) 링커.

[0629] 엔포투맵 베도틴은 넥틴-4의 V 도메인에 결합한다(문헌[Challita-Eid et al., Cancer Res (2016); 76(10): 3003-13]). 추정되는 작용 기전에서 약물은 세포 표면의 넥틴-4 단백질에 결합하고 내재화되어 vc 링커의 단백질 분해 절단 및 MMAE의 세포내 방출을 유발한다. 유리 MMAE는 이후 튜블린 중합체화를 파괴하고 유사분열 정지를 초래한다.

[0630] 6.1.2 시험 요약

[0631] 6.1.2.1 개요

[0632] (i) 시험 약물의 이름

[0633] 엔포투맵 베도틴(ASG-22CE)

[0634] (ii) 개발상

[0635] 1b/2상

[0636] (iii) 시험 명칭

[0637] 근침윤성 요로상피암(MIUC)을 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 신보조제 엔포투맵 베도틴(ASG-22CE) 단독요법에 이어서, 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제(RC+PLND)에 대한 1b/2상 시험.

[0638] (iv) 시험 목적(들)

[0639] 일차

- [0640] • 신보조제 엔포투맵 베도틴 단독요법의 항종양 활성을 중앙 병리학 검토에 의해 근치적 방광절제술[RC] 및 골반 림프절 절제[PLND]로 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pTON0)이 부재한 것으로 정의된 병리학적 완전 관해[pCR] 비율로 측정하여 평가하기 위해.
- [0641] 이차
- [0642] • 시험자가 시험 요법에 대한 무사례 생존기간[EFS]을 평가하기 위해
- [0643] • 중앙 병리학 검토에 의해 RC+PLND의 검사된 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 미만 및 N0 종양이 있는 환자로 정의되는 병리학적 병기하향[pDS] 비율을 평가하기 위해
- [0644] • 시험자가 무병 생존기간[DFS]을 평가하기 위해
- [0645] • 전체 생존기간[OS]을 평가하기 위해
- [0646] • 엔포투맵 베도틴 단독요법의 안전성과 내약성을 평가하기 위해
- [0647] • 치료 관련 이상 사례[Adverse event, AE]로 인해 지연된 계획된 RC+PLND의 백분율을 평가하기 위해
- [0648] 추가
- [0649] • 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해
- [0650] • 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커와 임상 결과 측정과의 잠재적 연관성을 평가하기 위해
- [0651] • PK 및 ATA 발병률을 평가하기 위해
- [0652] • 환자가 보고한 경험 및 환자가 보고한 내약성을 평가하기 위해
- [0653] (v) 시험 집단
- [0654] 적격 환자는 ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점인 조직학적으로 확인된 근침윤성 방광암[MIBC][우세한 요로상피형(즉, 50% 초과)]을 앓는 18세 이상의 환자를 포함하며, 이들은 치유 의도의 RC+PLND에 적격한 것으로 간주되고 이를 받는 것에 동의한다.
- [0655] 적격 환자는 병리학 및 영상화 검토를 통해 cT2 T4aN0M0의 임상 병기를 보유해야 한다. 환자는 선별 시 흉부의 정맥[IV] 조영술과 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 포함한 컴퓨터 단층촬영[Computed tomography, CT]을 사용한 영상화가 필요하다.
- [0656] 영상화(이전 문장에 기재된 대로)는 등록 28일 전에 실시해야 한다(문헌[American Joint Commission on Cancer, sixth edition]). 진단용 경요도 방광종양 절제술[Transurethral resection of a bladder tumor, TURBT]의 연관 병리학 보고서가 있는 종양 샘플은 등록 전에 이용 가능해야 하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 결정되어야 한다. 환자는 적절한 혈액학적 및 장기 기능 검사를 받아야 한다.
- [0657] 적격 환자는 다음 기준 중 최소 1개로 인해 등록 당시 시스플라틴 기반 화학요법에 부적격해야 한다. 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR, ECOG 수행 상태 2점, NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상의 청력 상실, 또는 NYHA III 급 심부전. 환자는 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법 또는 방사선 요법을 받은 적이 없어야 한다. 환자는 전에 비근침윤성 방광암[NMIBC]에 대해 방광내 칼메트 게랭균[BCG] 또는 방광내 화학요법을 받은 적이 있을 수 있다.
- [0658] (vi) 계획된 환자의 수
- [0659] 대략 20명의 환자가 이 시험에 등록된다.
- [0660] (vii) 시험 설계
- [0661] 이 시험은 신보조제 및 수술 전후 환경에서 MIBC를 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 단독요법으로서 엔포투맵 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된다. 시험 설계는 도 2에서 도시된다.
- [0662] 엔포투맵 베도틴 단독요법을 사용한 치료는 MIBC 환자에서 평가된다. 이 시험에는 cT2-T4aN0M0 MIBC 환자 대략

20명이 등록한다. 모든 환자는 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입에 의해 투여되는 신보조제 엔포투맵 베도틴(1.25 mg/kg)으로 치료받는다.

[0663] 안전성은 SMC에 의해 지속적으로 모니터링된다. SMC가 권장하고 시험의뢰자의 승인이 있는 경우 엔포투맵 베도틴의 용량을 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용될 것이다.

[0664] 모든 환자는 첫 치료제 투여 전 90일 이내에 경요도 방광중양 절제술(TURBT)을 받아야 하고, 진단용 TURBT의 조직은 등록 전에 이용 가능하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 간주되어야 한다. 모든 환자는 임상 병기 결정을 위해 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용하여 기준선 TURBT 후 방사선학적 선별 평가를 받는다.

[0665] 신보조제 치료 후, 질환 진행을 배제하기 위해 RC+PLND 전, 4주 전에 동일한 방사선학적 방식을 통해 병기 재결정을 수행하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다. 수술은 미국 비뇨기과 협회[American Urological Association, AUA]/미국 임상 종양 학회[American Society of Clinical Oncology, ASCO]/미국 방사선 종양 학회[American Society for Radiation Oncology, ASTRO]/비뇨기과 종양 학회[Society of Urologic Oncology, SUO] 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC+PLND로 이루어진다(문헌[Chang 2017]). 치유 의도가 있는 RC+PLND는 신보조제 치료의 마지막 투여 후 4 내지 12주 사이에 발생해야 한다.

[0666] RC+PLND를 거부하는 임의의 환자는 시험 일정에 따라 질환 평가가 추적관찰된다.

[0667] pCR은 일차 평가변수이고, RC+PLND에서 검사한 조직에 생존 가능한 종양(pT0N0)이 부재한 것으로 정의된다. pCR은 치유 의도가 있는 RC+PLND 후 종양 병리학 검토를 통해 평가된다. RC 후 병기 재결정은 첫 번째 추적관찰 질환 평가 스캔(RC+PLND 후 12주)에서 동일한 방사선학적 방식을 통해 수행된다. 시험의 첫 2년 동안 추적관찰은 RC+PLND부터 질환 진행/재발, 환자 사망 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 12주(± 14일)에 수행된다. 시험 2년 후에는 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24주(± 14일)로 줄어든다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행해야 한다.

[0668] RC+PLND 전에 확인된 치유 의도의 수술을 배제하는 방사선학적 질환 진행, 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선학적 질환이 있는 환자에 대한 RC+PLND 수행 실패, RC+PLND 시점에 남아 있는 총 잔존 질환, 방사선학적으로 평가되고/되거나 생검(국소 병리학 검토)으로 확인된 RC 이후의 국소 또는 원격 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망은 EFS 사례로 간주된다. EFS 사례가 발생한 것으로 밝혀졌지만 아직 살아있는 환자는 장기 추적관찰로 전환되어야 한다.

[0669] RC+PLND 후, 잔여 질환의 증거 및/또는 병리학적으로 결절 양성 질환이 있는 환자는 현지 지침 또는 표준치료[SOC]에 따라 관리된다. EFS 사례가 없지만 RC + PNLND 후 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 임상시험계획에 정의된 일정에 따라 계속된다.

[0670] 장기 추적관찰 동안 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 매 24주(± 14일)에 연락을 받는다.

[0671] 추가적인 임상시험 영상화(예를 들어, 요로조영술)의 결과는 전자 CRF[Electronic CRF, eCRF]에 보고되어야 한다.

[0672] (viii) 시험약, 용량, 및 투여 방식

[0673] 엔포투맵 베도틴은 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대략 30분에 걸쳐 1.25 mg/kg을 IV 주입으로 투여된다.

[0674] 주입 관련 반응[Infusion-related reaction, IRR]이 부재한 경우, 대략 30분의 주입 기간을 달성하기 위해 모든 환자의 주입 속도를 계산해야 한다. 엔포투맵 베도틴은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴은 다른 의약과 혼합되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴 투여 사이에는 적어도 1주(7일)의 간격이 있어야 한다.

[0675] 엔포투맵 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상 변화하거나 용량 조정 기준을 충족하는 경우 용량을 다시 계산해야 한다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용된다. 이러한 경우 복용량은 체중 100 kg을 기반으로 계산될 것이다. 이 시험에서 허용되는 최대 용량은 125 mg이다.

[0676] 표 6은 근침윤성 방광암에 대한 엔포투맵 베도틴의 단계 하향 용량 수준을 보여준다.

용량 수준	엔포투맵 베도틴 용량 (mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[0677]

[0678] (ix) 치료 지속 기간

[0679] 환자는 3주기의 엔포투맵 베도틴 단독요법에 이어, RC+PLND를 받는다. 수술은 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC + 양측 PLND로 이루어진다.

[0680] 시험은 마지막 환자 등록 후 5년이 경과하거나 장기 추적관찰에 남아 있는 환자가 없는 경우 중 먼저 발생하는 것의 시점에 종료된다. 또한, 임상시험의뢰자는 임의의 시점에 시험을 종료할 수 있다.

[0681] (x) 유효성 평가

[0682] 초기 병기 결정은 주로 진단용 TURBT의 병리학적 소견을 바탕으로 결정되고 현지 실험실에서 검토되고, RECIST 버전 1.1에 따른 방사선 촬영 시험의 병기 결정 영상화로 보완된다. 환자는 임상 병기 결정을 위해 선별 시(등록 전 28일 전) IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용한 영상화가 필요하다. 환자는 반응 평가를 위해 시험 전반에 걸쳐 동일한 영상화 방식을 받아야 한다.

[0683] 시험 치료제의 첫 투여 전 90일 이내에 환자의 진단용 TURBT에서 채취한 종양 조직 샘플은 중앙 병리학 검토를 위해 발송된다. RC+PLND의 조직 샘플도 병리학적 반응 평가의 중앙 병리학 검토를 위해 전송될 것이다. 종양 반응은 병리학 검토 분석에 의해 치유 의도가 있는 RC+PLND 후에 평가된다. 병리학적 병기 결정 정보는 TNM 분류, 조직학, 림프절 수, 및 수술 절제면을 포함한다.

[0684] 또한 개요의 시험 설계 하위 섹션에 요약된 대로 연속 영상화를 사용하여 질환 재발에 대해 환자를 추적한다. 질환 재발은 RECIST 버전 1.1(시험자 평가)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행에 따라 결정된다. 가능한 경우 질환 진행 당시 선택적 종양 생검을 사용하여 질환 진행을 기록할 수도 있다.

[0685] 치료 관련 AE로 인한 치유 의도가 있는 계획된 RC+PLND(시험 치료제의 마지막 투여 후 12주 초과로 정의됨)의 지연이 기록된다.

[0686] (xi) 약동학 및 ATA 평가

[0687] PK 및 ATA에 대한 혈액 샘플은 시험 전반에 걸쳐 특정 시점에 채취된다. 검증되거나 적절한 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장 내 엔포투맵 베도틴 ADC, 총 항체[Total antibody, TAb], 및 MMAE의 농도를 측정한다. 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사산물과 같은 다른 엔포투맵 베도틴 관련 종의 가능한 분석을 위해 PK 샘플을 채취하고 보관한다.

[0688] (xii) 바이오마커 평가

[0689] 말초 혈액, 소변, 및 종양 생검은 임상시험계획에 특정된 시점에 채취된다. 반응, 저항성, 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적 및 예후적 바이오마커는 시험 치료제로 치료하기 전 및 치료 동안 모니터링된다. RC+PLND에서 수득한 종양 샘플을 사용하여 임상 작용 및 저항성 기전을 특성 분석한다.

[0690] 신규한 바이오마커를 확인하려면 진단용 TURBT 표본 및 RC+PLND의 종양 조직이 필요하다(미세 바늘 흡인은 적절하지 않음). 추가 치료 후 생검이 SOC의 일부로 수행되는 경우, 샘플은 치료제에 대한 반응 바이오마커와 작용 및 저항성 기전을 더 확인하는 데 사용될 수도 있다.

[0691] 종양 조직의 바이오마커 평가에는 유전자 발현[Gene expression, GE] 및 돌연변이 부담 측정, 종양 미세환경[Tumor microenvironment, TME] 및 종양 하위 유형의 특성 분석 및 약물 효과가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 검정에는 넥틴-4 및 PD-L1에 대한 면역조직화학[IHC]과 RNA 및 DNA의 차세대 염기서열 분석[Next Generation Sequencing, NGS]이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 혈액 샘플의 바이오마커 평가에는 순환 혈액 세포 하위 집단의 기준선 및 약물 유발 변화 측정, 면역검정 및 순환 질환 지표가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 혈액 및 소변 검정은 순환 종양 DNA, 효소 결합 면역흡착 검정[ELISA]과 같은 단백질체 방법론, 종양 저항성 또는 요법 저항성의 마커로서 면역검정, 및 면역 세포 하위집합

및 사이토카인의 풍부도를 포함하는 면역 기능의 마커를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않을 수 있다.

[0692] 선택적인 조직 샘플 제출의 다른 조직(예를 들어, 피부)에 대해 약물 및 의약품, 핵산, 및 단백질의 조직 수준을 포함하는 바이오마커를 분석하여 치료제에 대한 저항성 또는 민감성 기전과의 가능한 연관성뿐만 아니라 치료제와 연관된 역학적 변화를 조사할 수도 있다. 분석 방법은 IHC, DNA 및 RNA의 NGS, T세포 수용체 베타 체 서열 분석, 중합효소 연쇄 반응, 유세포 분석법, 및 면역검정을 포함한다.

[0693] (xiii) 안전성 평가

[0694] 안전성 평가는 안전성 감시 과정을 통해 수집된 정보를 기반으로 하며 중대한 이상 사례[Serious adverse event, SAE], 병용 의약, 신체검사 결과, 심장 모니터링, 및 실험실 검사를 포함하는 기록된 AE의 데이터를 포함할 것이다. 안전성은 SMC에 의해 시험 과정 동안 모니터링된다.

[0695] (xiv) 통계적 방법

[0696] (a) 핵심 안전성 평가변수 분석

[0697] 안전성 분석은 AE의 유형, 발생률, 중증도, 중대성, 및 관련성과 실험실 이상의 유형, 발생률 및 중증도를 평가한다. 특별 관심 대상 AE[AE of special interest, AESI]의 발생률, 기간 및 해결 방법이 요약된다.

[0698] (b) 주요 유효성 평가변수 분석

[0699] 관찰된 병리학적 완전 관해율[pCRR] 및 95% CI는 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법론을 사용하여 코호트별로 제공될 것이다.

[0700] (c) 샘플 크기

[0701] 대략 20명의 환자가 등록될 수 있다.

[0702] 샘플 크기는 공식적인 가설 검사를 위한 검정력 계산을 기반으로 하지 않지만 95% CI를 특징으로 하는 pCRR 추정치의 정밀도를 기반으로 선택된다.

[0703] 예시 목적을 위해 하기 표 7은 pCRR이 30% 또는 40%이고 샘플 크기가 환자 20명이라고 가정하는 양면 95% CI를 요약한다.

【표 7】

pCRR	95% 정확한 CI(n=20)	95% 정확한 CI(n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

[0704]

[0705] 6.1.3 목적

[0706] 일차 목적

[0707] 일차 목적은 중앙 병리학 검토에 의해 RC 및 PLND에서 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pT0N0)이 부재한 것으로 정의되는 pCR 비율에 의해 측정된 신보조제 및 수술 전후 엔포투맵 베도틴 단독요법 또는 신보조제 엔포투맵 베도틴의 항종양 활성을 평가하는 것이다.

[0708] 이차 목적은 다음을 포함한다.

- [0709] • 시험자가 시험 요법에 대한 EFS를 평가하기 위해,
- [0710] • 중앙 병리학 검토에 의해 RC+PLND의 검사된 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 미만 및 N0 종양이 있는 환자로 정의되는 병리학적 병기하향[pDS] 비율을 평가하기 위해,
- [0711] • 시험자가 DFS를 평가하기 위해,
- [0712] • OS를 평가하기 위해,

- [0713] • 엔포투맙 베도틴 단독요법의 안전성과 내약성을 평가하기 위해, 그리고
- [0714] • 치료 관련 AE로 인해 지연된 계획된 RC+PLND의 백분율을 평가하기 위해.

[0715] **추가 목적은 다음을 포함한다.**

- [0716] • 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해,
- [0717] • 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커, 및 임상 결과 측정과의 잠재적 연관성을 평가하기 위해,
- [0718] • PK 및 ATA 발병률을 평가하기 위해, 그리고
- [0719] • 환자가 보고한 경험 및 환자가 보고한 내약성을 평가하기 위해.

[0720] **평가변수**

[0721] **일차 평가변수**

[0722] 이 시험의 주요 유효성 평가변수는 중앙 병리학 검토에 의한 pCR 비율이다.

[0723] **이차 평가변수**

- [0724] • 시험자 평가에 의한 EFS,
- [0725] • 중앙 병리학 검토에 의한 pDS 비율
- [0726] • 시험자 평가에 의한 DFS,
- [0727] • OS,
- [0728] • AE의 유형, 발생률, 중증도, 중대성, 및 관련성,
- [0729] • 실험실 이상 유형, 발생률, 및 중증도, 및
- [0730] • 치료 관련 AE로 인해 지연된(마지막 치료제 투여 후 12주 이후) 계획된 RC+PLND의 백분율.

[0731] **추가 평가변수**

- [0732] • 넥틴-4 발현 상태와 반응의 관계를 포함하는 임상 활성의 탐색적 바이오마커
- [0733] • 엔포투맙 베도틴, MMAE, 및 TAb의 선택된 혈장 또는 혈청 PK 매개변수
- [0734] • 엔포투맙 베도틴에 대한 ATA 발병률
- [0735] • 종료 인터뷰에 의해 평가된 환자 경험

[0736] 6.1.4 시험 계획

[0737] 6.1.4.1 시험 설계 요약

[0738] 이 시험은 신보조제 및 수술 전후 환경에서 MIBC를 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 단독요법으로서 엔포투맙 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된다.

[0739] 엔포투맙 베도틴 단독요법을 사용한 치료는 MIBC 환자에서 평가된다. 시험에는 cT2-T4aNOMO MIBC 환자 대략 20 명이 등록한다. 모든 환자는 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입에 의해 투여되는 신보조제 엔포투맙 베도틴(1.25 mg/kg)으로 치료받는다.

[0740] 안전성은 SMC에 의해 지속적으로 모니터링된다. SMC가 권장하고 시험의뢰자가 승인하는 경우 엔포투맙 베도틴의 용량을 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용된다. 근침윤성 방광암에 대한 엔포투맙 베도틴의 단계 하향 용량 수준은 하기 표 8에 예시된다.

【표 8】

용량 수준	엔포투맵 메도틴 용량(mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[0741]

[0742]

모든 환자는 첫 치료제 투여 전 90일 이내에 TURBT를 받아야 하고, 진단용 TURBT의 조직은 등록 전에 이용 가능하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 간주되어야 한다. 모든 환자는 임상 병기 결정을 위해 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용하여 기준선 TURBT 후 방사선학적 선별 평가를 받는다. CT 요로조영술 또는 MRI 요로조영술은 임상시험계획에 특정된 MIBC 환자에 대한 복부 및 골반 스캔 요구 사항을 충족하기 위해 허용되는 영상화 방법이다.

[0743]

신보조제 치료 후, 질환 진행을 배제하기 위해 RC+PLND 전, 4주 전에 동일한 방사선학적 방식을 통해 병기 재결정을 수행하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다. 수술은 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC+PLND로 이루어진다(문헌[Chang 2017]). 치유 의도가 있는 RC+PLND는 신보조제 치료의 마지막 투여 후 4 내지 12주 사이에 발생해야 한다.

[0744]

RC+PLND를 거부하는 임의의 환자는 평가 일정에 따라 질환 평가가 추적관찰된다.

[0745]

pCR은 일차 평가변수이고, RC+PLND에서 검사한 조직에 생존 가능한 종양(pT0N0)이 부재한 것으로 정의된다. pCR은 치유 의도가 있는 RC+PLND 후 중앙 병리학 검토를 통해 평가된다. RC 후 병기 재결정은 첫 번째 추적관찰 질환 평가 스캔(RC+PLND 후 12주)에서 동일한 방사선학적 방식을 통해 수행된다. 시험의 첫 2년 동안 추적관찰은 RC+PLND부터 질환 진행/재발, 환자 사망 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 12주($\pm$ 14일)에 수행된다. 시험 2년 후에는 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24주($\pm$ 14일)로 줄어든다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행해야 한다.

[0746]

RC+PLND 전에 확인된 치유 의도의 수술을 배제하는 방사선학적 질환 진행, 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선학적 질환이 있는 환자에 대한 RC+PLND 수행 실패, RC+PLND 시점에 남아 있는 총 잔존 질환, 방사선학적으로 평가되고/되거나 생검(국소 병리학 검토)으로 확인된 RC 이후의 국소 또는 원격 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망은 EFS 사례가 있는 것으로 간주된다. EFS 사례가 발생한 것으로 밝혀졌지만 아직 살아있는 환자는 장기 추적관찰로 전환된다.

[0747]

RC+PLND 후, 잔여 질환의 증거 및/또는 병리학적으로 결절 양성 질환이 있는 환자는 현지 지침 또는 표준치료[SOC]에 따라 관리된다. EFS 사례가 없지만 RC + PLND 후 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 임상시험계획에 정의된 일정에 따라 계속된다.

[0748]

장기 추적관찰 동안 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 매 24주($\pm$ 14일)에 연락을 받는다.

[0749]

추가적인 임상시험 영상화(예를 들어, 요로조영술)의 결과는 전자 CRF[eCRF]에 보고되어야 한다.

[0750]

6.1.4.2 시험 설계에 대한 논의 및 근거

[0751]

이 시험은 신보조제 MIBC 환경에서 엔포투맵 메도틴 단독요법에 대한 안전성 및 유효성 데이터를 제공한다. 이들 환자에 대해 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 엔포투맵 메도틴 1.25 mg/kg IV 투여의 용량 수준이 결정되었다. SMC가 권장하고 임상시험의뢰자가 동의한 경우 용량 감량이 가능하다.

[0752]

SMC는 시험 전반에 걸쳐 안전성을 모니터링한다. 안전성 평가변수는 치료 요법의 안전성을 평가하는 데 적절하다. 시험의 이 구성 요소(중앙 검토에 의한 pCR 비율)의 주요 유효성 평가변수는 항종양 활성의 직접적인 척도이다. 이는 기준선, RC 전뿐만 아니라, 보조제 및 RC 후 단계에서 조영제 강화 영상화로 보완된다. 이 시험에서 pCR 비율의 중요성을 더 평가하기 위해 EFS, DFS, 및 OS를 이차 평가변수로서 평가했다.

[0753]

(i) 치료군에 환자를 배정하는 방법

[0754]

이 시험에는 환자를 순차적으로 등록한다.

- [0755] (ii) 맹검
- [0756] 이는 공개 라벨, 단일 아암 시험이다.
- [0757] **6.1.5 시험 집단**
- [0758] **6.1.5.1 선정 기준**
- [0759] 환자는 요로상피 조직학이 50% 이상 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행세포암종으로 알려짐)를 앓고 있어야 한다.
- [0760] • 임상 병기 cT2-T4aNOMO는 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, 등록 후 28일 내에 IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된다.
- [0761] • 요로상피암이 50% 초과로 우세한 경우에 한해 혼합 세포 유형이 적격하다.
- [0762] • 형질세포양 종양 및/또는 신경내분비 종양 환자는 성분 백분율에 관계없이 부적격하다.
- [0763] • 방광에서 기원하지 않은 요로상피 종양(예를 들어, 상부 요로 종양, 요도 종양)은 부적격하다.
- [0764] • 단축에서 10 mm 미만의 림프절은 정상으로 간주된다.
- [0765] 환자는 시스플라틴에 부적격해야 한다. 다음 기준 중 적어도 하나를 충족하는 경우, 환자는 시스플라틴 부적격으로 간주될 것이다.
- [0766] • 30 mL/분 이상 60 mL/분의 GFR(코크로프트-가울트 공식, MDRD 또는 24시간 소변으로 측정).
- [0767] • ECOG 수행 상태 2점.
- [0768] • NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실.
- [0769] • NYHA III급 심부전.
- [0770] • 등록에 적합한 환자는 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법, 또는 방사선 요법을 받은 적이 없어야 한다. 환자는 전에 NMIBC에 대해 방광내 칼메트 게랭균[BCG] 또는 방광내 화학요법을 받은 적이 있을 수 있다.
- [0771] 최소 연령 18세.
- [0772] ECOG 수행 상태 0, 1, 또는 2점.
- [0773] 시험자가 평가한 예상 기대 수명 3개월 이상.
- [0774] 시험 치료제의 첫 투여 90일 전에 수행된 진단용 TURBT의 연관 병리학 보고서가 있는 종양 샘플은 등록 전에 이용 가능해야 하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 결정되어야 한다. 참고: 제출된 TURBT 생검에는 질환 병기 확인을 위해 배뇨근이 포함되어야 한다.
- [0775] 환자는 비뇨기과 의사 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적격하다고 간주되어야 하고 AUA/ASTRO/ASCO/SUO 지침에 따라 치유 의도의 표준 RC+PLND(해당되는 경우 전립선 절제술 포함)를 받는 데 동의해야 한다.
- [0776] 하기 표 9에 정의된 대로 적절한 기관 기능을 가지고 있다. 표본은 시험 치료 시작 전 7일 이내에 채취되어야 한다.

【표 9】

신체계	실험실 값
혈액학적:	
ANC	1,500/ μ L 이상
혈소판	100,000/ μ L 이상
헤모글로빈	9.0 g/dL 이상 또는 5.6 mmol/L 이상 ^a
신장:	
측정된 또는 계산된 ^b $1.5 \times \text{ULN}$ 이하의 CrCl 및/또는 크레아티닌. 현지 지침에서 평가를 둘 다 요구하는 경우 크레아티닌 수준과 크레아티닌 청소율 둘 다 적용 가능하다. (CrCl 대신 GFR를 사용할 수도 있음)	크레아티닌 수준이 있는 참가자의 경우 30 mL/분 이상 $1.5 \times$ 임상시험실시기관 ULN 및/또는 크레아티닌 수준 미만 $1.5 \times$ 정상 상한치 [ULN] 이하
간:	
혈청 총 빌리루빈	$1.5 \times \text{ULN}$ 이하 또는 총 빌리루빈 수준이 $1. \times \text{ULN}$ 초과인 참가자의 경우, ULN 이하의 직접 빌리루빈 길버트병 환자의 경우 $3 \times \text{ULN}$ 이하
AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)	$3 \times \text{ULN}$ 이하
응고:	
INR 또는 PT aPTT 또는 PTT	PT 또는 aPTT가 항응고제의 의도된 사용 치료 범위 내에 있는 한, 참가자가 항응고제 요법을 받고 있지 않은 한, $1.5 \times \text{ULN}$ 이하

참고: 표 9는 치료에 대한 적격성 정의 실험실 값 요구 사항을 포함한다. 실험실 값 요구 사항은 특정 화학요법의 투여에 대한 현지 규정 및 지침에 따라 개조되어야 한다.

ALT(SGPT) = 알라닌 아미노전이효소 [Alanine aminotransferase] (혈청 글루탐산 피루브 아미노전이효소), ANC = 절대 호중구 수 [Absolute neutrophil count], aPTT = 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 [Activated partial thromboplastin time], AST(SGOT) = 아스파테이트 아미노전이효소 [Aspartate aminotransferase] (혈청 글루탐산 옥살로아세트산 아미노전이효소), CrCl = 크레아티닌 청소율 [Creatinine clearance], GFR = 사구체 여과율 [Glomerular filtration rate]

^a기준은 에리스로포이에틴 의존성 없음 및 지난 2주 이내에 농축 적혈구 [packed red blood, pRBC] 수혈 없음을 충족해야 한다.

^b크레아티닌 청소율 [CrCl]은 콕크로프트-가울트 방법, 신장 질환 방정식의 식이 수정 [MDRD], 또는 24 시간 소변 채취를 사용하여 임상시험실시기관 표준에 따라 계산해야 한다.

가임 여성 대상은 여성으로 출생한 임의의 자로서, 초경을 경험하고 외과적 불임(예를 들어, 자궁적출술, 양쪽 난관절제술, 양쪽 난소절제술)을 경험하지 않았거나 폐경을 완료하지 않았다. 폐경은 다른 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 원인의 부재하에 45세 초과인 사람에서 12개월의 무월경으로 임상적으로 정의된다. 가임 여성 대상은 다음 조건을 충족해야 한다.

- 시험 동안 및 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 임신을 시도하지 않는 데 동의한다.

- 1일 차 전 3일 이내의 소변 또는 혈청 임신 검사(최소 민감도 25 mIU/mL 또는 베타 인간 융모 생식샘 자극호르몬[Beta human chorionic gonadotropin, β -hCG]의 등가 단위) 결과가 음성이어야 한다. 임신 상태 결과가 음성인 검증 문서 및 위양성 결과가 있는 여성 대상이 참여하기에 적격하다.

- 이성애적 활동이 있는 경우 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법을 일관되게 사용해야 한다.

- 여성 대상은 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 모유 수유 또는 난자 기증을 하지 않는 것에 동의해야 한다.

- [0784] 자녀의 아버지가 될 수 있는 남성 대상은 남성으로 출생한 임의의 자로서, 고환이 있고 외과적 불임(예를 들어, 정관절제술, 이후 시술이 효과적이었음을 입증하는 임상검사)을 경험하지 않았다. 자녀의 아버지가 될 수 있는 남성 대상은 다음 조건을 충족해야 한다.
- [0785] • 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 정자를 기증해서는 안 된다. 남성 대상은 시험 치료로 인한 생식 기능 및 생식력에 대한 부정적인 위험에 대한 정보를 제공받을 것이다. 남성 대상은 치료 전에 생식력 보존 및 정자 동결 보존에 대한 정보를 찾으려 조언을 받아야 한다.
- [0786] • 선별에서 시작하여 시험 기간 내내 계속해서, 그리고 계속해서 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법을 일관되게 사용해야 한다.
- [0787] • 임신 또는 모유 수유 파트너(들)가 있는 남성 대상은 임신 지속 기간 동안 또는 파트너가 시험 기간 전체에 걸쳐 모유 수유를 하는 시간 동안, 및 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 정액에 대한 이차 노출을 방지하기 위해 두 가지의 피임 옵션 중 하나를 일관되게 사용해야 한다.
- [0788] 환자는 서면 사전 동의를 제공해야 한다.
- [0789] 6.1.5.2 제외 기준
- [0790] 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선 요법 및/또는 방사선 요법을 받은 적이 있다.
- [0791] 전에 임의의 CPI 치료를 받은 적이 있다. CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맵, 엠브롤리주맵, 니볼루맵, 더발루맵, 또는 아벨루맵을 포함하지만 이에 제한되지는 않음)로 정의된다.
- [0792] 전에 또 다른 자극성 또는 공동 억제성 T세포 수용체(CD137 효능제, CTLA 4 억제제, 또는 OX-40 효능제를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)에 대한 작용제로 임의의 치료를 받은 적이 있다.
- [0793] 영상화에서 결절 질환의 증거.
- [0794] 영상화에서 결절 질환의 증거.
- [0795] 임의의 NMIBC 또는 MIBC를 제거하기 위해 방광 부분 절제술을 받은 적이 있다.
- [0796] 진행 중인 2등급 이상의 감각 또는 운동 신경병증.
- [0797] 고용량의 스테로이드(10 mg/일 초과)의 프레드니손 또는 등가물) 또는 다른 면역억제제 의약이 필요한 병태를 앓는 환자는 제외된다. 활동성 자가면역 질환이 부재한 경우 흡입형 또는 국소 스테로이드가 허용된다.
- [0798] 요로상피암에 대해 엔포투맵 베도틴 또는 다른 MMAE 기반 ADC를 사용한 이전의 치료.
- [0799] 시험 약물의 첫 투여 전 3년 이내에 또 다른 침윤성 악성종양의 이력 또는 이전에 진단된 악성종양으로 인한 잔존 질환의 임의의 증거가 있는 대상. 비흑색종 피부암 또는 임의의 유형의 상피내암종(완전 절제술을 수행한 경우)을 앓는 대상은 허용된다.
- [0800] 시험 진입 적어도 1년 전에 근치적 의도로(외과적으로 또는 방사선 요법으로) 치료받은 전립선암의 이력(T2NXMX 이하 글리슨 점수 7점 이하)은 허용 가능하다. 단, 대상이 전립선암이 없는 것으로 고려되고, 다음 기준이 충족되는 경우에 한한다.
- [0801] • 근치적 전립선 절제술을 경험한 참가자는 1년 초과 동안 및 선별 시 검출 불가능한 PSA를 가져야 한다.
- [0802] • 방사선을 받은 참가자는 (1개월 초과 간격으로 측정된 적어도 세 개의 값에 기반하여) 1년 초과 PSA 배가 시간 및 생화학적 재발에 대한 피닉스 기준을 충족하지 않는 총 PSA 값(즉, 최저치 초과 2.0 ng/mL 미만)을 가져야 한다.
- [0803] 1년 초과 PSA 배가 시간(1개월 초과 간격으로 측정된 최소 세 개 값 기준)으로 적극적 감시를 받고 있는 치료되지 않은 저위험 전립선암(글리슨 점수 6점 이하) 참가자도 적격하다.
- [0804] 엔포투맵 베도틴 첫 투여 당시 활동성 감염(바이러스, 박테리아 또는 진균)에 대해 현재 전신 항균 치료를 받고 있다. 일상적인 항균 예방은 허용된다.
- [0805] B형 간염 표면 항원 및/또는 항B형 간염 핵심 항체가 양성인 환자, PCR 검정 결과가 음성인 환자에게는 보편적

인 예방 조치나 선제적 접근법을 사용하는 것이 허용된다. 접근법은 항암 요법을 받는 환자에 대한 지역 또는 국가 지침에 따라 선택된다.

[0806] 활성 C형 간염 감염 또는 알려진 HIV 감염. C형 간염 감염의 완치 치료를 받은 대상은 12주 이상의 지속된 바이러스 반응에 대해 기록된 경우 허용된다. 현지 보건당국이 의무화하지 않는 한 HIV 검사가 필요하지 않다.

[0807] 활성 결핵을 앓는 환자.

[0808] 엔포투맙 베도틴의 첫 투여 전 6개월 이내에 대뇌 혈관 사례(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정 협심증, 심근경색, 또는 NYHA IV급(부록 E를 참조한다)과 일치하는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 기록된 이력.

[0809] 활성 각막염 또는 각막 궤양 환자. 표층 점상 각막염 환자는 시험자의 견해에 따라 장애가 적절히 치료받고 있다면 허용된다.

[0810] 지난 2년 동안 전신 치료(즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제 약물 사용)가 필요했던 활동성 자가면역 질환이 있다. 대체 요법(예를 들어, 싸이룩신, 인슐린, 또는 부신 또는 뇌하수체 부전을 위한 생리학 적 코르티코스테로이드 대체 요법)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않고, 허용된다.

[0811] 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴, 약물유도 폐렴, 특발성 폐렴의 이력, 또는 선별 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거.

[0812] 이전의 동종 줄기세포 또는 고형 장기 이식.

[0813] 시험 약물의 첫 투여 전 30일 이내에 약독화 생백신 투여. 생백신의 예는 홍역, 볼거리, 풍진, 수두 [Varicella]/대상포진(수두[Chicken pox]), 황열병, 광견병, BCG, 및 장티푸스 백신이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 계절성 인플루엔자 주사용 백신은 일반적으로 사멸된 바이러스 백신이므로 허용된다. 그러나 비강 내 인플루엔자 백신[예를 들어, 플루미스트(FluMist)®]은 약독화 생백신이므로 허용되지 않는다.

[0814] 시험자의 의견으로 환자가 계획된 치료 및 추적관찰을 받거나 견딜 수 있는 능력을 손상시킬 수 있는 다른 기저 병태, 시험 요구 사항에 협조하는 데 방해가 될 임의의 알려진 정신 질환 또는 약물 남용 장애.

[0815] 제어되지 않은 당뇨병을 앓는 환자. 제어되지 않은 당뇨병은 이외에 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상(다뇨증 또는 다음다갈증)과 함께 HbA1c 8% 이상 또는 HbA1c 7% 내지 8% 미만으로 정의된다.

[0816] 6.1.6 치료

[0817] 6.1.6.1 투여된 치료제

[0818] 이 시험의 환자는 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입으로 엔포투맙 베도틴 1.25 mg/kg을 투여받을 것이다. 수술은 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC + 양측 PLND로 이루어질 것이다.

[0819] SMC가 권장하고 시험의뢰자가 승인하는 경우 엔포투맙 베도틴을 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용될 것이다.

[0820] 6.1.6.2 임상시험용 시험약물

[0821] (i) 설명

[0822] 엔포투맙 베도틴은 항체의 시스템인 잔기에 대한 MMAE 및 링커 하위 단위 둘 다를 포함하는 화학적 중간체의 접합에 의해 생성된다. 생성되는 ADC는 항체당 평균 3.8개의 약물 분자를 포함한다. 엔포투맙 베도틴 의약품은 IV 투여를 위해 재구성해야 하는 멸균, 방부제 무함유, 백색 내지 회백색의 동결건조된 분말이다. 엔포투맙 베도틴은 30 mg 단위 투여 바이알에 공급된다.

[0823] (ii) 용량 및 투여

[0824] 엔포투맙 베도틴은 RC+PLND 이전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 약 30분에 걸쳐 1.25 mg/kg을 IV 주입으로 투여될 것이다.

[0825] IRR이 부재한 경우, 대략 30분의 주입 기간을 달성하기 위해 모든 환자의 주입 속도를 계산해야 한다. 엔포투맙 베도틴은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여되어서는 안 된다. 엔포투맙 베도틴은 다른 의약과 혼합되어서는 안 된다. 엔포투맙 베도틴 투여 사이에는 적어도 1주(7일)의 간격이 있어야 한다.

- [0826] 엔포투맵 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상 변화하거나 용량 조정 기준을 충족하는 경우 용량을 다시 계산해야 한다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용된다. 이러한 경우 복용량은 체중 100 kg을 기반으로 계산될 것이다. 이 시험에서 허용되는 최대 용량은 125 mg이다.
- [0827] 엔포투맵 베도틴을 투여하는 동안과 주입 후 처음 3주기 동안 적어도 60분 동안 환자를 관찰해야 한다. 최적의 환자 치료와 일치하는 모든 지원 조치는 임상시험실시기관 표준에 따라 시험 전반에 걸쳐 제공되어야 한다.
- [0828] 주입 부위의 발적, 부종, 통증, 및 감염을 투여 도중 및 투여 후 언제든지 면밀히 모니터링해야 한다. 투여 시 또는 주입 후 발적이나 불편감을 즉시 보고하도록 환자에게 조언해야 한다. 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, 임상시험실시기관 표준에 따라 화학요법제의 투여 및 혈관 외 유출을 방지하기 위해 취한 예방조치에 대한 임상시험실시기관 지침을 따를 것이다. 엔포투맵 베도틴 혈관 외 유출의 경우, 의료 모니터/임상시험의뢰자와 상담 및 추가 논의가 있을 때까지 병용 약물(들)을 보류해야 한다.
- [0829] (iii) **엔포투맵 베도틴의 용량 수정**
- [0830] 독성의 유형과 중증도에 따라 1 또는 2회 용량 수준(표 8을 참조한다)만큼 환자 내 용량 감소가 허용될 것이다. 용량 감소가 필요한 환자는 독성이 시험 약물 중단을 필요로 하지 않고 기준선으로 돌아왔거나 1등급 이하인 경우, 한 개 용량 수준으로 다시 증량할 수 있다(즉, 0.75 mg/kg으로 감소한 환자는 1 mg/kg으로만 재증량할 수 있다). 독성이 재발하는 경우 재증량은 허용되지 않을 것이다. 2등급 이상의 각막 AE가 있는 환자는 용량을 재증량하는 것이 허용되지 않을 것이다.
- [0831] 엔포투맵 베도틴 연관 독성에 대한 용량 수정 권장사항을 표 10 및 표 11에 제시한다.
- [0832] 다른 엔포투맵 베도틴 연관 독성에 대한 환자 내 용량 감소 또는 일시적 중단은 의료 모니터 및 임상시험 실시기관 시험자의 재량에 따라 허용된다. 환자별로 DLT를 포함하는 독성에 대한 용량 감소가 허용될 수 있다. DLT 평가 기간은 제1 치료 주기이다. DLT 평가 기간에 DLT를 경험한 환자는 적절하게 관리된 독성으로 임상적 유의성이 입증되지 않고 의료 모니터의 승인이 없는 한, 추가 치료를 받아서는 안 된다. 후속 용량 수준은 임상시험 실시기관 시험자와 논의하여 의료 모니터에 의해 정의된다. 관찰된 AE의 유형과 중증도를 고려하여 결정을 내릴 것이다.
- [0833] 이전에 용량 감소가 없고 치료에 반응하는 환자에 대한 일시적 투여 중단은 환자의 독성으로 인해 달리 영구적인 중단이 필요하지 않은 경우 의료 모니터의 승인을 받아 3주 초과하여 투여를 중단할 수 있다. 환자는 투여 지연 동안 다른 임상시험용 약물, 방사선요법(증상이 있고 진행되지 않는 비표적 뼈 병변에 대한 완화적 방사선요법 제외) 또는 전신 항종양 요법을 받지 않을 수 있다. 투여 지연이 필요한 독성이 1일 차 투여 후 발생하고 8일 차 투여 전(최대 10일 차)에 해결되지 않는 경우, 8일 차 엔포투맵 베도틴 투여를 지연하는 것이 아니라 건너뛰어야 한다. 환자가 독성으로 인해 용량을 감소시키고, 추후 해소되는 경우, 환자는 의료 모니터 및 임상시험 실시기관 시험자의 재량에 따라 원래 용량으로 치료를 재개할 수 있다. 일시적 투여 중단이 있는 경우 반응 평가 일정은 조정되지 않고 여전히 1주기 1일 차부터 계산되어야 한다.
- [0834] 의학적/외과적 사례 또는 시험 요법과 관련되지 않은 수송상의 이유와 같은 치료 관련 AE 이외의 상황에 대해 일시적 투여 중단이 허용될 수 있다. 임상시험 의뢰자와 달리 논의하지 않는 한 참가자는 예정된 일시적 중단 후 3주 이내에 시험 요법을 다시 시작해야 한다. 일시적 중단 이유는 환자의 시험 기록에 기록되어야 한다.

【표 10】

엔포투맵 베토틴 연관 혈액학적 독성에 대한 용량 수정 권장 사항

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 용량 수준에서 계속한다.	동일한 용량 수준에서 계속한다. 2 등급의 경우, 혈소판 감소증의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베토틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다.	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베토틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 개의 용량 수준만큼 용량을 감소시킨다. 임상시험실시기관 지침에 따라 수혈이나 성장 인자를 사용할 수 있다.	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여를 보류한 다음, 한 개의 용량 수준만큼 용량을 감소시키거나 시험자의 재량에 따라 중단한다. 임상시험실시기관 지침에 따라 수혈이나 성장 인자를 사용할 수 있다. 빈혈의 경우 치료 중단을 강력히 고려해야 한다.

참고: 혈액학적 독성은 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 및 열성 호중구 감소증을 의미한다.

【표 11】

엔포투맵 베토틴 연관 비혈액학적 독성에 대한 용량 수정 권장사항

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 용량 수준에서 계속한다. 1 등급 발진 또는 피부 반응의 경우 동일한 용량 수준에서 계속할 수 있다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 안과 의사 또는 평가해야 한다.	2 등급 신경병증 사례 또는 각막 AE 의 경우를 제외하고는 동일한 용량 수준을 계속한다. 발진 또는 피부 반응이 악화되는 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류할 것을 고려한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 2 등급 신경병증 또는 각막 AE 의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 2 등급 신경병증 또는 각막 AE 가 두 번째로 발생하는 경우, 독성이 1 등급 이하가 될 때까지 투여를 보류한 다음, 용량을 한	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 개 의 용량 수준만큼 용량 감소를 고려한다.^a 3 등급 발진 또는 피부 반응의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 스티븐스 존슨 증후군[Stevens Johnson Syndrome, SJS]이 의심되거나 독성 표피 괴사용해[Toxic epidermal necrolysis, TEN]가 의심되는 경우 엔포투맵 베도틴을 보류한다. 진단 및 전문 치료를 위해 피부과 의사/전문의에게 대상을 의뢰하는 것을 고려한다.	4 등급 AE 의 경우, 치료를 중단한다.^a SJS 또는 TEN 또는 4 등급 발진이 확인된 경우 치료를 영구적으로 중단한다. 보존적 치료를 사용하여 72 시간 이내에 2 등급 이하로 개선되는 4 등급 구토 및/또는 설사에는 중단이 필요하지 않다. 4 등급 고혈당증 또는 500 mg/dL 초과 의 혈당의 경우, 엔포투맵 베도틴 치료를 보류하고, 기저 진단을 결정하기 위해 고혈당증의 완전한 평가를 수행한다. 혈당이 250 mg/dL 이하이고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 의료 모니터와 논의한 후 면밀한 모니터링과 함께 투여를 재개할 수 있다.

[0837]

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
	개요 용량 수준만큼 용량을 감소시키고 치료를 재개한다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 검사사 또는 안과 의사가 평가해야 한다.	SJS 또는 재발성 3 등급 발진 사례가 확인된 대상은 치료를 영구적으로 중단해야 한다. 3 등급 신경병증 또는 각막 AE 의 경우 치료를 중단한다. 3 등급 고혈당증 또는 250 mg/dL 초과 의 혈당의 경우, 인포투마 베타딘 치료를 보류한다. 고혈당증/혈당이 250 mg/dL 이하이고 대상이 임상적 및 대사적으로 안정되면 치료를 재개한다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 검사사 또는 안과 의사가 평가해야 한다.	

a. 임상 후유증과 연관되지 않거나 이의 발병 후 72 시간 이내에 보충/적절한 관리로 교정되는 3/4 등급 전해질 불균형/실혈실 이상은 중단하지 않아도 된다(예를 들어, 4 등급 고노산혈증). 임상 후유증과 연관되지 않은 4 등급 아밀레이스/리페이스 증가는 중단이 필요하지 않다. 독성이 3 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여를 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 임상 후유증과 연관되지 않은 3 등급 아밀레이스/리페이스 증가는 동일한 용량 수준에서 치료를 계속할 수 있다. 평가가 완료될 때까지 임상 후유증이 있는 3 등급 이상의 아밀레이스/리페이스에 대한 요법을 보류한다.

[0838]

[0839]

주입 반응에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.1.6.4(i)을 참조한다. 고혈당증에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.1.6.4(ii)를 참조한다. 발진에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.1.6.4(iii)을 참조한다.

[0840]

엔포투마 베타딘에만 기인하는 허용할 수 없는 독성을 경험하는 환자는 시험 약물을 중단해야 한다.

[0841]

(a) 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장 사항

[0842]

바이러스성 간염, 기존 또는 급성 간 질환, 또는 간 손상과 연관된 다른 작용제에 대한 노출과 같은 증가된 간 기능 검사[Liver function tests, LFT]에 대한 설명이 없는 경우, 환자는 시험 치료를 중단할 수 있다. 시험자는 시험 치료를 계속하는 것이 환자의 최선의 이익에 해당하지 않는다고 결정할 수 있다.

[0843]

다음과 같은 경우에는 치료 중단을 고려해야 한다.

[0844]

- 8 X 정상 상한치[ULN] 초과 의 ALT 또는 AST

[0845]

- 2주 넘는 동안 5 X ULN 초과 의 ALT 또는 AST

[0846]

- 3 X ULN 초과 의 ALT 또는 AST 및 2 X ULN 초과 의 총 빌리루빈 또는 1.5 초과 의 INR(INR 검사가 적용 가능/

평가되는 경우)

- [0847] • 3 X ULN 초과인 ALT 또는 AST와 함께 간 손상을 시사하는 증상(예를 들어, 우상사분면의 통증 또는 강직)의 출현 및/또는 호산구 증가증(5% 초과)
- [0848] 이들 치료 중단 권장 사항은 FDA 업계 지침(문헌[Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009])에 기반한다. 해당 권장 사항은 개발 중인 약물에 대한 축적된 임상 경험을 기반으로 한 시험자의 기본 지침이고 엔포투맙 베도틴에 대한 임상 경험에 특정되지 않는다.
- [0849] ALT, AST, 또는 빌리루빈이 2등급 이상 증가한 환자에게 권장되는 간 안전성 모니터링 및 평가 기준은 섹션 6.1.11을 참조한다.
- [0850] **6.1.6.3 병용요법**
- [0851] 모든 병용 의약 및 투여된 혈액제제는 1일 차(투여 전)부터 안전성 보고 기간(EOT 방문 또는 마지막 시험 치료 후 30일, 둘 중 더 늦은 시점)까지 기록된다. 시험의 임상시험계획 관련 AE를 위해 주어진 임의의 병용 의약은 사전 동의 제공 시점부터 기록되어야 한다.
- [0852] (i) 필수 병용요법
- [0853] 필수 병용요법은 없다.
- [0854] (ii) 허용된 병용요법
- [0855] 항구토제의 사용은 허용된다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다. 섹션 6.1.6.4(i)에 따라 IRR에 대한 전 투약이 허용된다. 그러나 IRR 방지를 위해 1주기 1일 차의 시험 치료 전에 예방적 전투약이 투여되지 않을 수 있다.
- [0856] 조혈 성장 인자 및 수혈을 포함하여, 섹션 6.1.6.2(iii)에서 권장된 대로 엔포투맙 베도틴 연관 독성을 관리하기 위한 요법이 허용된다.
- [0857] 엔포투맙 베도틴과 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 억제제를 병용투여받는 환자는 이상 반응에 대해 모니터링되어야 한다.
- [0858] 백신을 통한 일상적인 예방은 허용된다. 그러나 시험 기간 동안 환자는 약독화 생백신으로 치료를 받을 수 없다.
- [0859] 스테로이드는 임상적으로 권고된 대로 사용될 수 있다.
- [0860] (iii) 금지된 병용요법
- [0861] 제외 기준에서 특별히 금지된 의약이나 백신 접종은 진행 중인 임상시험 동안 허용되지 않는다. 임상시험 기간 동안 특별히 금지된 임의의 의약이나 백신 접종에 대한 임상적 적응증이 있는 경우, 임상시험 요법이나 백신 접종을 중단해야 할 수도 있다.
- [0862] 하기에는 시험 과정 동안 병용요법 또는 백신 접종에 대한 구체적인 제한 사항이 나열되어 있다.
- [0863] • 항종양성 전신 화학요법 또는 생물학적 요법.
- [0864] • 이 임상시험계획에는 면역요법이 특정되어 있지 않다.
- [0865] • 이 임상시험계획에는 화학요법이 특정되어 있지 않다.
- [0866] • 엔포투맙 베도틴 이외의 임상시험제.
- [0867] • 방사선 요법.
- [0868] • 시험 치료제의 첫 투여 전 30일 이내 및 시험에 참여하는 동안 생백신. 생백신의 예는 홍역, 볼거리, 풍진, 수두/대상포진, 황열병, 광견병, BCG, 및 장티푸스 백신이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 계절성 인플루엔자 주사용 백신은 일반적으로 사멸된 바이러스 백신이므로 허용된다. 그러나 비강내 인플루엔자 백신(예를 들어, 플루미스트)은 약독화 생백신이므로 허용되지 않는다.

- [0869] • 피오글리타존.
- [0870] 임상 관리를 위해 전술한 치료제 중 임의의 것을 사용해야 하는 참가자는 시험에서 제외되어야 한다.
- [0871] 6.1.6.4 이상 반응 관리
- [0872] (i) 주입 반응의 관리
- [0873] 시험 치료제 주입 중에 주입 관련 반응[IRR]이 발생할 수 있다. 주입은 아나필락시스가 발생할 경우 이를 관리할 수 있는 적절한 장비와 직원이 배치된 임상시험 기관에서 투여되어야 한다. 최적의 환자 치료와 일치하는 모든 지원 조치는 임상시험실시기관 표준에 따라 시험 전반에 걸쳐 제공되어야 한다. 지원 조치에는 IRR에 대한 의약 투여가 포함될 수 있다.
- [0874] 후술한 대로 IRR에 대한 전투약이 허용된다. 그러나 IRR 방지를 위해 1주기 1일 차의 시험 치료 전에 예방적 전투약이 투여되지 않을 수 있다. IRR을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 전투약을 받을 수 있다. 전투약은 진통제(예를 들어, 아세트아미노펜 또는 등가물), 항히스타민제(예를 들어, 다이펜하이드라민 염산염), 및 각각의 엔포투맙 베도틴 주입의 대략 30 내지 60분 전 또는 임상시험실시기관 표준에 따라 투여되는 코르티코스테로이드가 포함될 수 있다. 환자가 전투약 환경에서 IRR을 경험하는 경우, 다음 계획된 투여 전에 의료 모니터와 치료 계속에 대해 논의해야 한다.
- [0875] 아나필락시스가 발생하는 경우, 시험 치료제 투여를 즉시 영구적으로 중단해야 한다.
- [0876] 환자가 시험 치료제를 받은 후 IRR을 경험하고 IRR의 단일 원인을 결정할 수 없는 경우, IRR에 대한 적절한 지침 세트를 따라야 한다.
- [0877] (ii) 고혈당증 관리
- [0878] 시험자는 혈당 수준을 모니터링하고 임의의 고혈당증 증상이 관찰될 경우 감염 여부를 철저히 평가하는 것을 포함하여 추가 평가를 수행할 것이 권고된다. 또한, 임의의 다른 병태를 치료하기 위해 스테로이드가 사용되는 경우, 혈당 수준을 추가적으로 모니터링해야 할 수 있다. 혈당 수준 증가가 관찰되는 경우, 환자는 현지 SOC에 따라 치료해야 하고 내분비내과에 대한 진료의뢰서를 고려한다.
- [0879] 특히 당뇨병 또는 고혈당증의 이력 또는 이것이 진행 중인 이력이 있는 환자는 혈당 수준을 조절하는 것이 어려워지거나, 빈번한 배뇨, 갈증 증가, 흐린 시야, 피로, 및 두통과 같은 고혈당증을 시사하는 증상을 경험하는 경우, 즉시 이들의 의사에게 통지하도록 권고되어야 한다.
- [0880] 기준선에서 증가된 HbA1c(6.5% 이상)가 있는 채로 시험에 들어가는 환자는 혈당 관리를 위해 1주기 동안 적절한 의료제공자에게 진료를 의뢰해야 한다. 각각의 투여 전에 혈당을 확인해야 하고 250 mg/dL 초과 혈당의 경우 투여를 보류해야 한다. 투여는 환자의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 계속될 수 있다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다. 엔포르투맙 베도틴과 관련된 것으로 고려되는 500 mg/dL 초과 혈당은 기저 진단을 결정하기 위해 일시적 약물 중단 및 고혈당증의 완전한 평가를 필요로 한다. 고혈당증/증가된 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되면, 의료 모니터와 논의 후 면밀한 모니터링과 함께 투여를 재개할 수 있다. 환자가 새로운 당뇨병 발병을 경험하는 경우, 대사 패널, 케톤뇨, HbA1c, C-펩타이드로 평가하여, CPI 병용 환경에서 1형 당뇨병의 새로운 발병을 평가한다.
- [0881] (iii) 발진 관리
- [0882] 엔포투맙 베도틴은 넥틴-4 지향 항체 약물 접합체이다. 넥틴-4는 요로상피 암종에서 고발현되는 세포 부착 분자이다. 피부 각질세포, 땀샘 및 모낭을 포함하는 정상 조직에서도 낮거나 중간 수준의 넥틴-4가 발현되므로 피부 반응은 예상되는 사례이다. 이와 같이, 피부 반응은 엔포투맙 베도틴을 사용하는 모든 임상시험에서 관심 대상 AE이다.
- [0883] 엔포투맙 베도틴을 투여받은 15명의 환자에서 중증의 피부 이상 반응에 대한 보고가 확인되었으며, 이들 중 일부는 치명적인 결과를 겪었다. 이들 반응은 주로 제1 치료 주기 동안 발생했다. 이들 증례에서 보고된 AE에는 스티븐스-존슨 증후군[SJS](5건), 수포(3건), 수포성 피부염(3건), 대칭성 약물 관련 간찰진 및 굽힘쪽 피진[Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, SDRIFE, 2건], 및 각각 1건의 박탈성 피부염, 박탈성 발진, 표피 괴사, 구강인두 수포, 구내염, 및 독성표피괴사용해[TEN]가 포함되었다.
- [0884] 요로상피 암종의 엔포투맙 베도틴 단독요법 시험에서 중증 피부 이상 반응의 SAE가 749명의 대상 중 11명(1.5

%)에서 보고되었고 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.

[0885] 대상은 또한 피부 반응, 구강 점막, 및 점막염 또는 결막염을 포함하는 안구 이상의 징후 및 증상이 있는 경우 즉시 시험자에게 연락하도록 권고되어야 한다. 제1 주기에서 시작하여 치료 동안 피부 반응에 대해 대상을 면밀히 모니터링한다. 경증 내지 중등도의 피부 반응의 경우, 임상적으로 권고된 바와 같이 국소 코르티코스테로이드 및 항히스타민제와 같은 적절한 치료제를 고려한다. 2등급 발진 또는 피부 반응이 악화되는 경우, 엔포투맵 베도틴 보류를 고려한다. 중증(3등급) 발진 또는 피부 반응 또는 SJS 또는 TEN이 의심되는 경우, 엔포투맵 베도틴을 보류하고 전문 치료를 위한 진료의뢰서를 고려한다. SJS 또는 TEN, 또는 4등급 또는 재발성 3등급 피부 반응이 확인된 환자의 경우 엔포투맵 베도틴을 영구적으로 중단한다.

[0886] 6.1.6.5 치료 순응

[0887] 시험 약물 투여는 임상시험기관 직원에 의해 수행되고 근거문서 및 CRF에 기록될 것이다.

[0888] 6.1.7 시험 평가

[0889] 6.1.7.1 선별/기준선 평가

[0890] 섹션 6.1.5에 명시된 모든 선정 및 제외 기준을 충족하는 환자만 이 시험에 등록될 것이다. 등록 상태와 날짜는 CRF에 기록될 것이다.

[0891] 환자의 병력은 유의미한 과거 병력, 현재 병태, 이전 악성종양에 대한 임의의 치료 및 이전 치료에 대한 반응, 및 임의의 병용 의약에 대한 철저한 검토를 포함한다.

[0892] TURBT에서 새로운 종양 표본 획득(조직은 계획된 1주기, 1일 차의 90일 이내에 채취되어야 함), 종합 시력 검사, 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우)(가돌리늄 조영제를 사용하는 MRI 선호), 뼈 스캔(임상적으로 권고된 경우), 기준선 종양 영상화를 위한 IV 조영제를 사용하는 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술, B형 간염 표면 항원 및 항B형 간염 핵심 항체에 대한 혈청학, 항C형 간염 항체에 대한 혈청학, HbA1c, 반사 현미경 분석을 통한 뇨분석, 및 갑상선 기능 검사는 선별 시 모든 환자에게 필요하다.

[0893] INR/PT/PTT, 임신 검사(가임 여성의 경우 소변 또는 혈청), 신체검사(체중 포함), 키 수집, 활력 징후, 차등으로 CBC, 혈청 화학 패널, CrCl, ECOG 수행 상태 평가, 및 ECG는 기준선에서 필요하다. NYHA III급 심부전이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 기준선에서 ECHO가 필요하다.

[0894] 6.1.7.2 반응/유효성 평가

[0895] 초기 병기 결정은 주로 진단용 TURBT의 병리학적 소견을 바탕으로 결정될 것이고 현지 실험실에서 검토되고 RECIST 버전 1.1에 따른 방사선 촬영 시험의 병기 영상화로 보완된다. IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술은 초기 임상 병기 결정을 위해 등록 전 28일 전에 사용될 것이다. 환자는 반응 평가를 위해 시험 전반에 걸쳐 동일한 영상화 방식을 받아야 한다.

[0896] RC 전 스캔은 질환 진행을 제외하기 위해 RC+PLND 전 28일 전에 완료되어야 하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다(RC+PLND는 신보조제 치료제 마지막 투여 후 4 내지 12주 사이에 발생해야 함). RC+PLND 전에 RC 전 스캔을 검토해야 한다. RC 후 스캔은 첫 2년 동안은 매 12주(± 14일)에(RC+PLND 날짜 기반), 그런 다음, 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회, 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 24주(± 14일)에 수행되어야 한다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행해야 한다(RECIST 버전 1.1 기준 사용).

[0897] EFS 사례가 없지만 RC + PLND 후 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 치료 후 추적관찰 방문 시 계속된다.

[0898] 시험 치료제의 첫 투여 전 90일 이내에 환자의 진단용 TURBT에서 채취한 종양 조직 샘플은 중앙 병리학 검토를 위해 발송된다. RC+PLND의 조직 샘플도 병리학적 반응 평가의 중앙 병리학 검토를 위해 전송된다. 중앙 반응은 병리학 검토 분석에 의해 치유 의도가 있는 RC+PLND 후에 평가된다. 병리학적 병기 결정 정보에는 TNM 분류, 조직학, 림프절 수 및 수술 절제면이 포함될 것이다. 일차 평가변수인 pCR은 중앙 병리학 검토를 통해 평가된다.

[0899] 또한 일련의 영상화를 사용하여 질환 재발에 대해 환자를 추적하게 될 것이다. 질환 재발은 RECIST 버전 1.1(시험자 평가)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행에 의해 결정될 것이다. 가능한 경우 질환 진행 당시 선택

적 종양 생검을 사용하여 질환 진행을 기록할 수도 있다.

[0900] 치료 관련 AE로 인한 치유 의도가 있는 지연된 계획된 RC+PLND(시험 치료제의 마지막 투여 후 12주 초과로 정의됨)가 기록된다.

[0901] 시험 평가변수의 정의는 섹션 6.1.8.2를 참조한다.

[0902] **6.1.7.3 약동학 및 ATA 평가**

[0903] PK 및 ATA를 위한 혈액 샘플을 표 12에 제공된 샘플 채취 일정에 따라 시험 전반에 걸쳐 채취하였다. 검증되거나 적절한 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장 내 엔포투맙 베도틴 ADC, TAB, 및 MMAE의 농도를 측정한다. 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사산물과 같은 다른 엔포투맙 베도틴 관련 종의 가능한 분석을 위해 PK 샘플을 채취하고 보관한다. 검증된 검정을 사용하여 혈장 내 엔포투맙 베도틴에 대한 ATA 수준을 결정한다. 엔포투맙 베도틴 주입이 중단되면 상응하는 시험 샘플을 더 이상 채취할 필요가 없다. 어느 시점에 향후 PK 혈액 샘플 채취가 더 이상 필요하지 않은 경우 임상시험 기관에 통보된다.

[0904] **6.1.7.4 바이오마커 시험**

[0905] 탐색적 바이오마커에 대한 샘플은 임상시험계획에 특정된 시점에 채취된다(표 12를 참조한다). 바이오마커 평가는 환자 선택을 위해 사용하지 않는다.

[0906] 분석 방법은 면역조직화학[IHC], DNA 및 RNA의 차세대 염기서열 분석[NGS], T세포 수용체 베타 채 서열 분석, PCR, 유세포 분석법, 및 면역검정을 포함할 수 있다.

[0907] 모든 환자는 보관된 조직 샘플이나 새로 수득한 종양 병변의 핵심 또는 절제 생검에서 바이오마커 분석을 위한 조직을 제공해야 한다. 포르말린 고정 파라핀 포매 종양 조직 블록이 요청된다. 종양 조직(뼈가 아닌 부위)에서 코어 바늘과 절제 생검이 선호된다. 가능하다면 종양 병변에 대한 새로운 기준선 코어 바늘 생검을 제출할 수 있다. SOC의 일부로 생검이 임상적으로 권고된 경우, 바이오마커 평가에 조직을 사용할 수 있어야 한다.

[0908] 반응, 저항성 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적, 및 예후적 바이오마커는 엔포투맙 베도틴으로 치료하기 전 및 치료 동안 모니터링된다. 종양 조직의 바이오마커 평가에는 엔포투맙 베도틴 및 그 대사산물의 측정뿐만 아니라 종양 미세환경[TME] 및 약물 효과의 특성 분석이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 검정에는 IHC와 RNA 및 DNA의 차세대 서열분석이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다.

[0909] (i) **혈액 내 바이오마커**

[0910] 종양 세포에 대한 엔포투맙 베도틴의 일차 효과는 국소, 종양 연관 및 말초 면역세포의 활성화 상태의 변화를 초래할 수 있다. 혈액 및 소변 샘플에서 바이오마커 평가는 순환 종양 DNA, 효소 결합 면역흡착 검정[ELISA]과 같은 단백질체 방법론, 종양 저항성 또는 요법 저항성의 마커로서 면역검정, 및 면역 세포 하위집합 및 사이토카인의 풍부도를 포함하는 면역 기능의 마커를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않을 수 있다. 이들은 엔포투맙 베도틴과 연관된 치료 관련 변화에 대한 통찰력을 제공할 수 있다.

[0911]

【표 12】
약동학, 면역원성 및 바이오마커 샘플 채취 시점

	시험 일자	시간	원도우	상대적인 시간	약동학 및 면역원성		혈액 바이오마커					소변 바이오마커	조직 바이오마커
					EV PK	ATA EV	PRMC-1 [†]	PRMC-2 [†]	혈청	혈장-1	혈장-2	혈장-3	
전별	-28 일 차 내지 1 일 차	M/A	M/A	M/A									Y ^g
1 및 2 주기	1 일 차	투여 전	24 시간 이내	EV 주입 시작	Y	Y	Y		Y	Y		Y	
		EV 주입 종료	15 분 이내	EV 주입 종료	Y								
	8 일 차	투여 전	4 시간 이내	EV 주입 시작	Y		Y	Y	Y	Y		Y	
		EV 주입 종료	15 분 이내	EV 주입 종료	Y								
3 주기	1 일 차	투여 전	24 시간 이내	주입 시작	Y	Y	Y	Y	Y	Y		Y	
근치적 방광절제술 ^c						Y	Y [†]		Y [†]	Y [†]	Y [†]	Y [†]	Y ^g
EP는 근치적 방광절제술 후 30-37일에 발생									Y	Y	Y	Y	
추적관찰	첫 2년은 매 12 주 (± 14 일) 이후 매 24 주 (± 14 일)												Y ^g
			M/A ± 7 일	M/A					Y	Y	Y	Y	

ATA = 항치료성 항체 [antitumor therapeutic antibody], EV = 엔포투맵 베도틴 [enfortumab vedotin], IV = 정맥내 [intravenous], N/A = 해당 없음 [not applicable], PDMC = 말초혈관단백세포 [peripheral blood mononuclear cell], PK = 약동학 [pharmacokinetic].

참고: 엔포투맵 베도틴을 연구적으로 종단한 대상의 경우 PK 샘플이 채취되지 않을 것이다. 어느 시점에 향후 PK 혈액 샘플 채취가 더 이상 필요하지 않은 경우 임상시험 기록에 통보된다.

A 비임상시험계획의 의무 종양 조직이 표준치료의 일부로 채취되는 경우, 조직은 추가 바이오마커 분석을 위해 제출될 수 있다.

B TURBT에서 조직 샘플을 수득(조직은 재확인된 1 주기 1일 치의 90일 이내에 TURBT를 통해 채취되어야 함).

C 근치적 방광절제술 + 치유 의도의 양측 PDMC는 신보조제 치료의 마지막 투여 후 4 내지 12 주 사이에 수행될 것이다. 종양 조직을 제외한 모든 샘플은 80 권 7일 이내에 채취해야 한다. 종양 조직은 80 당일에 수득해야 한다.

D 80에 대한 조직 채취 요구 사항은 섹션 6.1.7.4를 참조한다.

E 세포 펠렛은 혈장-2 채취관에서 생성될 것이다.

F 80 권 7일 이내에 혈액 및 소변 샘플을 채취해야 한다.

G 추적관찰 방문 시 비임상시험계획 의무 조직이 채취되는 경우 샘플을 제출한다.

H SOC25-002 임상시험계획상의 수정안 7 및 후속 수정안에 동의한 환자에게는 PDMC 표본 채취가 더 이상 필요하지 않다.

(ii) 종양 조직 내 바이오마커

치료 전 종양의 생물학적 특성과 환자 결과 사이의 관계를 이해하기 위해, TURBT에서의 조직(종양 생검)을 검사한다. 생검은 종양에서 특정 약리학, 예측적, 및 예측적 바이오마커에 대해 평가한다. 등록 후(엔포투맵 베도틴 치료 후 질환 진행까지) 채취된 표준치료 생검에서 조직을 수득할 수 있는 경우, 조직을 검사할 수도 있다.

신규한 바이오마커를 확인하려면 진단용 TURBT 표본 및 RC+PLND의 종양 조직이 필요하다(미세 바늘 흡인은 적절하지 않음). 추가 치료 후 생검이 SOC의 일부로 수행되는 경우, 샘플은 치료제에 대한 반응 바이오마커와 작용 및 저항성 기전을 더 확인하는 데 사용될 수도 있다.

종양 조직에서의 바이오마커 평가는 IHC 및 차세대 서열분석에 의한 넥틴-4 발현의 중앙 평가, 중앙 하위유형 분류, 중앙 미세환경 분석, 및 암에서 통상적으로 변경되는 유전자 또는 RNA에서의 체세포 돌연변이 또는 변경의 프로파일링을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

다른 조직(예를 들어, 피부)에 대해 약물 및 의약품, 핵산, 및 단백질의 조직 수준을 포함하는 바이오마커를 분석하여 치료제에 대한 저항성 또는 민감성 기전과의 가능한 연관성뿐만 아니라 치료제와 연관된 역학적 변화를 조사할 수도 있다. 다른 조직의 비임상시험계획 의무 생검이 표준치료의 일부로 수행되는 경우, 조직은 추가 바이오마커 분석을 위해 제출될 수 있다.

6.1.7.5 생물표본 저장소

추가적인 동의를 제공하는 미국 내 환자의 경우, 나머지 비확인된 미사용 혈액, 소변 및/또는 조직은 임상시험 의뢰자에 의해 보유되고, 신규 치료제에 대한 표적의 평가, ADC 민감도 및 저항성 기전의 생물학, 및 ADC의 바이오마커의 확인을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 향후 연구를 위해 사용될 것이다. 향후 연구를 위해 기증

된 혈액, 소변, 및 조직 샘플은 최대 25년의 기간 동안 보유될 것이다. 추가 동의가 제공되지 않는 경우, 시험 완료 후 임의의 나머지 생물학적 샘플은 모두 폐기될 것이다.

[0920] (i) EORTC 핵심 삶의 질 설문지, QLQ-C30

[0921] EORTC 핵심 삶의 질(QLQ-C-30) 평가는 임상시험에 참가하는 광범위한 암 환자에 대한 QoL 측면을 측정하기 위해 개발되었다(문헌[Aaronson 1993]), (문헌[Sneeuw 1998]). 핵심 도구의 현재 버전(QLQ-C30, 버전 3)이 도 3에 도시되고 이는 다음으로 이루어진 30개 항목 평가이다.

[0922] • 5가지 기능 영역(신체, 역할, 인지, 정서, 및 사회),

[0923] • 3가지 증상 척도(피로, 통증, 메스꺼움 및 구토),

[0924] • 증상(호흡곤란, 식욕부진, 수면장애, 변비, 설사) 및 질환으로 인한 경제적 영향에 대한 단일 항목, 및

[0925] • 두 개의 전반적인 항목(건강, 전체 QoL)

[0926] 각각의 영역은 0에서 100까지 점수가 매겨진다. 전반적인 건강 상태/QoL 및 기능 영역 점수의 경우, 점수가 더 높을수록 각각 더 나은 QoL 및 기능을 나타낸다. 증상 척도의 경우, 점수가 더 높을수록 더 큰 증상을 나타낸다.

[0927] (ii) EuroQol-5 척도[EQ-5D-5L]

[0928] EQ-5D는 건강 결과에 대한 일반적이고 선호도 기반 측정으로 사용하기 위해 EuroQol 그룹에서 개발한 표준화된 도구이다. 이는 광범위한 건강 상태 및 치료에 적용 가능하고 간단한 설명 프로파일과 건강 상태에 대한 단일 지수 값을 제공한다. EQ-5D는 이동능력, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편감, 불안/우울을 포함하는 건강의 5가지 척도를 평가하는 기능 및 웰빙에 대한 5가지 항목의 자가 보고 측정이다(도 4를 참조한다). 각각의 척도는 세 개 수준(문제 없음, 일부/중간 정도의 문제, 극심한 문제)을 포함한다. 고유한 EQ-5D 건강 상태는 각각의 다섯 개 척도에서 한 개 수준을 결합하여 정의된다. 그런 다음 다섯 개 항목에 대한 응답은 일반 인구 샘플에서 유래한 값을 기반으로 가중 건강 상태 지수(효용 점수)로 전환된다(문헌[Herdman 2011]). 건강 효용 점수는 0 내지 1 사이이며, 0은 사망, 1은 완벽한 건강 상태를 의미한다. 효용 점수 외에도 이 평가는 응답자의 자체 평가 건강 상태를 수직 눈금(0 내지 100) 시각적 아날로그 눈금으로 기록한다.

[0929] 6.1.7.6 안전성 평가

[0930] 이 시험 과정 동안 안전성 평가는 SAE를 포함하는 AE의 감시 및 기록, 병용 의약의 기록, 및 임상시험계획에 특정된 신체검사 소견의 측정, 심장 모니터링, 및 실험실 검사로 이루어질 것이다.

[0931] 섹션 6.1.4.1에 기재된 대로 SMC는 시험 과정 동안 안전성을 모니터링할 것이다.

[0932] (i) 이상 사례

[0933] (a) 이상 사례 정보

[0934] 이상 사례

[0935] 국제의약품규제조화위원회[International Council for Harmonisation, ICH] E2A 지침의 정의 및 신속 보고를 위한 표준, 및 21 미연방규정집[Code of Federal Regulation, CFR] 312.32, 임상시험용 신약물[Investigational New Drug, IND] 안전 보고에 따르면, AE는 의약품을 투여받은 환자 또는 임상 조사 대상에서의 임의의 뜻밖의 의학적 사건[Occurrence]이며, 이 치료와 반드시 인과 관계가 있지는 않다.

[0936] AE 및 기존 병태 CRF에 대한 검사 결과, 병태, 또는 다른 사고[Incident] 기록 여부를 결정하는 경우, 다음 정보를 고려해야 한다.

[0937] • 사전 동의 시점부터 시험 1일 차 전일까지 시험의 임상시험계획 관련 AE만 기록해야 한다. 임상시험계획 관련 AE는 임상시험계획 의무 절차의 결과로 발생하는 뜻밖의 의학적 사건으로서 정의된다.

[0938] • 시험 1일 차에 존재하거나 진행 중인 투여 전의 모든 병태를 기록해야 한다.

[0939] • (시험 약물과의 관계에 관계없이) 모든 AE는 시험 1일 차(투여 전)부터 안전성 보고 기간의 마지막(섹션

6.1.7.6(i)(c)를 참조한다)까지 기록해야 한다. 임의의 절차(예를 들어, 생검)와 연관되어 발생하는 합병증은 절차가 임상시험계획에서 의무화되었는지 여부에 관계없이 AE로 기록해야 한다.

[0940] • 안전성 보고 기간 동안 중증도, 빈도 또는 특성의 변화를 포함하여 병태 및 AE의 변화를 기록해야 한다.

[0941] • 일반적으로, 비정상적인 실험실 값은 임상적 징후 또는 증상과 연관되거나, 중재가 필요하거나, SAE를 초래하거나, 시험 종료 또는 시험 치료의 일시적 중단/중단을 초래하지 않는 한 AE로서 기록해서는 안 된다. 실험실 이상에 기인하는 AE를 기록하는 경우, 이상 자체보다는 결과인 병태를 기록해야 한다(예를 들어, '저 헤모글로빈'보다는 '빈혈'을 기록해야 한다).

[0942] **중대한 이상 사례**

[0943] AE가 다음 기준 중 하나를 충족하는 경우 SAE로 분류해야 한다.

[0944] • 치명적: AE가 사망을 초래한다.

[0945] • 생명을 위협하는: AE가 환자를 즉각적인 사망 위험에 처하게 한다. 이 분류는 더 중증일 경우 가설적으로 사망의 원인이 될 수 있는 AE에는 적용되지 않는다.

[0946] • 입원: AE가 입원 또는 기존의 입원 기간을 연장시킨다. 시험 또는 일상적인 검사에서 사전 동의에 서명하기 전에 계획된 선택적 의료 또는 수술 절차를 위한 입원 또는 치료는 이 기준에 따르면 SAE가 아니다. 완화 병동이나 호스피스 요양 시설에 입소하는 것은 입원으로 고려되지 않는다. 임상시험 동안 악화되지 않는 기저 암 또는 시험 표적 질환의 치료, 진단 또는 수술 절차를 위해 사전 계획된 입원은 SAE로 묘사할 필요가 없다.

[0947] • 장애화[Disabling]/불능화: 환자의 정상적인 삶의 기능을 수행하는 능력의 지속적인 또는 상당한 불능 또는 실질적인 파괴를 초래하는 AE.

[0948] • 선천성 이상 또는 선천성 기형: 수태 전 또는 임신 도중 분자 또는 시험 치료 요법에 노출된 환자의 아이 또는 태아에서 발생하는 이상 결과.

[0949] • 의학적으로 유의미함: AE는 위의 기준 중 임의의 하나를 충족하지 않았지만, 환자를 위태롭게 할 수 있고, 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 중재가 필요할 수 있거나, 감염원의 의약품을 통한 전파가 의심되는 것을 포함할 수 있다.

[0950] **이상 사례 중증도**

[0951] 국립 암 연구소 이상 사례 공통 용어 기준[National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE] 버전 4.03에 따라 AE 중증도를 등급화할 것이다.

[0952] AE 중증도와 중대성은 독립적으로 평가한다. '중증도'는 AE의 강도를 나타낸다. '중대성'은 규제적 정의이고 규제적 보고 의무를 정의하는 임상시험의뢰자에 대한 지침 역할을 한다(위의 SAE에 대한 정의를 참조한다).

[0953] **시험 치료에 대한 이상 사례의 관계**

[0954] 엔포투맵 베도틴에 대한 각각의 AE의 관계는 다음 기준을 사용하여 시험자에 의해 평가되어야 한다.

[0955] • 관련: 다음과 같이 약물과 AE 사이의 인과 관계를 시사할 수 있는 증거가 있다.

[0956] ○ 흔하지 않고 약물 노출과 강력히 연관된 것으로 알려진 사례(예를 들어, 혈관부종, 간 손상, 스티븐스-존슨 증후군)의 단회 발생

[0957] ○ 약물 노출과 일반적으로 연관되지 않지만 약물에 노출된 집단에서 달리 흔하지 않은 사건(예를 들어, 힘줄 파열)의 한 회 이상 발생

[0958] • 관련 없음: AE의 또 다른 원인이 더 타당하거나(예를 들어, 기저 질환으로 인해 또는 시험 집단에서 일반적으로 발생) AE의 발병 및 시험 치료의 투여와 시간 순서의 관계를 확립할 수 없거나, 인과 관계가 생물학적으로 타당하지 않은 것으로 고려됨.

- [0959] (b) 이상 사례 도출 및 기록 절차
- [0960] 시험자 및 시험 요원은, 적절한 경우, CRF 및/또는 SAE 양식에 이들을 기록함으로써, 환자 설문 동안 도출되었는지의 여부, 신체검사, 실험실 검사 및/또는 다른 수단 동안 발견되었는지의 여부에 대해 모든 AE 및 SAE를 보고한다.
- [0961] **이상 사례 도출**
- [0962] AE의 보고를 도출하기 위해 각각의 시험 방문 시 개방형 또는 비유도적 질문 방법을 사용해야 한다.
- [0963] **이상 사례 기록**
- [0964] AE 및 기존 병태 CRF에 기록해야 할 정보는 다음과 같다.
- [0965] • 시작 날짜 및 해결 날짜를 포함하는 설명
- [0966] • SAE 기준을 충족하는지 여부
- [0967] • 중증도
- [0968] • 시험 치료 또는 다른 인과 관계와의 관계
- [0969] • 결과
- [0970] **진단 대 징후 또는 증상**
- [0971] 일반적으로, 통합 진단을 사용하는 것이 개별 증상을 나열하는 것보다 바람직하다. 증상을 진단으로 그룹화하는 것은 표준 의학 교본에 의해 입증되는 바와 같이 각각의 징후 및/또는 증상 구성 요소가 의학적으로 확인된 진단의 구성 요소인 경우에만 수행해야 한다. 징후 또는 증상의 임의의 측면이 진단의 전형적인 패턴에 맞지 않는 경우, 개별 증상은 별도의 AE로 보고한다.
- [0972] 이 시험에서 중요한 예외 사항은 시험 약물 주입과 연관된 이상 반응이다. IRR의 경우 NCI CTCAE 용어인 '주입 관련 반응'을 전체 중증도 수준(NCI CTCAE 기준)과 함께 기록한다. 또한, 반응의 각각의 징후 또는 증상을 개별 AE로 기록한다. 주어진 주입 관련 사례로 여러 징후 또는 증상이 발생하는 경우 각각의 징후 또는 증상을 중증도 수준과 함께 별도로 기록해야 한다.
- [0973] **중대한 이상 사례 기록**
- [0974] SAE의 경우, 사례(들)는 CRF 및 SAE 양식 둘 다에 기록한다.
- [0975] SAE를 기록할 때 다음 사항을 고려해야 한다.
- [0976] • 사망은 사례의 결과이다. 사망을 초래했던 사례는 SAE 양식과 CRF 둘 다에 기록하고 보고해야 한다.
- [0977] • 입원, 수술, 또는 진단 절차의 경우, 수술 또는 진단 절차로 이어지는 질병은 절차 자체가 아닌 SAE로서 기록해야 한다. 절차는 질병에 대응하여 취해지는 조치의 일부로서 묘사해야 한다.
- [0978] **기저암의 진행**
- [0979] 기저 악성종양의 진행이 유효성 변수로서 평가되고 있기 때문에, 이를 AE 또는 SAE로서 보고해서는 안 된다. 질환 진행의 방사선학적 징후(예를 들어, '종양 진행' 또는 '전이')는 AE 또는 SAE로 보고되어서는 안 된다(이들 데이터는 유효성 평가에서 묘사된다). 그러나, 질환 진행의 임상적 증상 및 징후(예를 들어, '피로', '호흡곤란')는 증상을 기저 악성종양의 진행으로 인해 배타적인 것으로 결정할 수 없거나 시험 중인 질환에 대한 진행의 예상된 패턴에 맞지 않는 경우, AE 또는 SAE로서 보고하고, AE 용어로서 질환 진행을 보고하지 않는다. 또한, 기저 악성종양의 진행으로 인한 합병증은 AE 또는 SAE로 보고해야 한다.
- [0980] 사망은 사례의 결과이다. 사망을 초래했던 사례는 SAE 양식과 CRF 둘 다에 기록하고 보고해야 한다.
- [0981] **임신**
- [0982] 약물 안전성에 대한 통지: 임신 보고서 양식은 남성 시험 환자의 파트너에서 발생하는 임의의 임신을 포함하여 시험 약물의 첫 투여부터 시험 약물(들)의 마지막 투여 후 6개월까지 발생하는 모든 임신에 대해 작성한다. 추

정 수태 날짜가 남성 환자의 첫 시험 약물 투여 후인 경우 남성 환자의 파트너에서 발생하는 임신만 보고한다. 임신 사실을 인지한 후 48시간 이내에 약물 안전성 부서에 이메일이나 팩스를 보낸다(SAE 보고서 양식에 특정된 이메일 또는 팩스 번호를 참조한다). 모든 임신은 전체 지속 기간 동안 모니터링된다. 모든 주산기 및 신생아기 결과를 보고해야 한다. 최소 8주 동안 유아를 추적해야 한다.

[0983] CRF에 대한 데이터 수집: 시험 약물(들)의 마지막 투여의 30일 이내에 발생하는 모든 임신(전술한 바와 같음)은 또한 AE 및 기존 병태 CRF에 기록한다.

[0984] 우발적이든 치료를 위한 것이든 자연적이든 유산은 SAE로 보고해야 한다. 위의 '중대성' 기준[섹션 6.1.7.6(i)(a)의 정의를 참조한다]에 의해 정의된 선천성 이상 또는 선천성 기형은 SAE로 보고해야 한다.

[0985] 각막 이상 사례

[0986] 2등급 이상의 각막 궤양 또는 각막염 AE는 각각의 NCI CTCAE 범주 내에서 등급을 매겨야 한다. 1등급 각막 궤양 또는 각막염 AE는 '눈 장애 - 기타, 구체적으로 서술' 기준에 따라 등급을 매겨야 한다. 다른 각막 AE는 '눈 장애 - 기타, 구체적으로 서술' 기준에 따라 기록하고 등급을 매겨야 한다.

[0987] 당뇨병 및 고혈당증

[0988] 당뇨병에 대한 등급 분류는 포도당 불내성의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반해야 한다. 고혈당증에 대한 등급 분류는 고혈당증의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반해야 한다.

[0989] 가능한 간 기원 이상 사례

[0990] AE가 LFT 값(예를 들어, AST, ALT, 빌리루빈 등)의 증가를 동반하거나 간 기능 장애로 인한 것으로 의심되는 경우 간 이상에 대한 권장되는 모니터링 및 평가에 대한 상세한 내용은 섹션 6.1.11을 참조한다. 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장 사항은 섹션 6.1.6.2(iii)(a)를 참조한다.

[0991] LFT 이상을 동반한 간 기원 AE가 있는 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다.

[0992] (c) 이상 사례 및 중대한 이상 사례 보고 기간

[0993] 모든 코호트에 대한 모든 AE 및 SAE에 대한 안전성 보고 기간은 시험 1일 차(투여 전)부터 EOT 방문 또는 마지막 시험 치료 후 30일 중 더 늦은 시점까지이다. 모든 시험의 임상시험계획 관련 AE는 사전 동의 시점부터 기록한다. 안전성 보고 기간 후에 발생하고 시험자의 견해로는 시험 치료와 관련된 것으로 고려되는 모든 SAE도 임상시험의뢰자에게 보고해야 한다. 시험자는 결과에 대해 심각하지 않은 AE가 있는 모든 환자를 추적하기 위해 모든 노력을 기울일 것이다.

[0994] 임의의 중대성 기준을 충족하는 AE의 보고 기간은 섹션 6.1.7.7.(i)(d)에 기재된다.

[0995] AE 및 SAE는 시험 1일 차부터 RC+PLND까지, 신보조제 주기 치료의 마지막 투여 후 90일까지 또는 RC+PLND(지연된 경우) 중 더 늦은 시점까지, 참가자가 새로운 항암 요법을 시작한 경우 치료 중단 시 또는 EOT 방문까지 중 더 늦은 시점까지 보고해야 한다. RC+PLND 당일부터 EOT 방문까지 모든 관련 3등급 사례 또는 관련 SAE가 보고된다. RC+PLND와 관련된 것으로 평가된 안전성 보고 기간 후에 발생하는 SAE가 보고된다.

[0996] 신보조제에 대한 AE 및 SAE는 시험 1일 차부터 EOT까지 또는 시험 후 중재 30일 중 더 늦은 시점까지 보고해야 한다. 엔포투맵 베도틴 또는 RC+PLND와 관련된 것으로 평가된 안전성 보고 기간 후에 발생하는 SAE가 보고된다.

[0997] (d) 중대한 이상 사례는 즉시 보고해야 함

[0998] SAE를 관찰하거나 알게된 지 24시간 이내에 시험자는 시험 치료 요법에 대한 사례의 관계에 관계없이 임상시험의뢰자에게 사례를 보고한다.

[0999] 최초 SAE 보고서의 경우, 사용 가능한 증례 세부 정보를 SAE 양식에 기록한다. 최소한 다음을 포함해야 한다.

- [1000] • 환자번호
- [1001] • 사례 발병 날짜
- [1002] • 사례에 대한 설명

- [1003] • 시험자의 인과 관계 평가
- [1004] • 알려진 경우, 시험 치료
- [1005] 작성을 마친 SAE 양식 및 SAE 팩스 표지장은 24시간 이내에 임상시험의뢰자의 약물 안전성 부서에 이메일 또는 팩스로 전송한다.
- [1006] 관련 추적관찰 정보는 사용 가능한 즉시 시험의 임상시험의뢰자에게 제출한다.
- [1007] (ii) 임상 실험실 검사
- [1008] 샘플은 중앙 및 현지 실험실용으로 채취된다.
- [1009] 현지 실험실 검사는 안전성을 평가하고 임상 결정을 하기 위한 시험 적격성의 임상시험실시기관 표준 검사를 포함한다. 투여를 진행할지 또는 용량 수정이 필요한지 여부를 결정하기 위해 시험 약물 투여 전에 모든 현지 실험실 결과를 검토해야 한다.
- [1010] 시험 과정 도중 예정된 시점(표 14를 참조한다)에 안전성을 평가하기 위해 현지 실험실에서 다음 실험실 평가를 수행할 것이다.
- [1011] • 혈청 화학 패널은 다음의 검사를 포함한다. 알부민, 알칼리성 포스파테이스, ALT, AST, 중탄산염, 혈중요소질소, 칼슘, 크레아티닌, 염화물, 포도당, 젖산 탈수소효소, 인, 포타슘, 소듐, 총 빌리루빈, 아밀레이스, 리페이스, 요산, 및 GFR.
- [1012] ○ 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 확인한다(섹션 6.1.6.4를 참조한다). 당뇨병 환자는 진료소에서 검사를 받아야 하고, 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만이어야 한다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다.
- [1013] • 차동으로 CBC는 다음 검사를 포함한다. 5부 차동(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 및 호염기구)으로 백혈구 수 계산, 혈소판 수, 헤모글로빈, 및 적혈구용적률.
- [1014] • 임상시험실시기관 표준에 따라 결정된 기준선의 CrCl.
- [1015] • 다음을 포함하는 갑상선 기능 검사:
 - [1016] ○ 트라이아이오도싸이로닌 또는 유리 트라이아이오도싸이로닌
 - [1017] ○ 유리 싸이록신
 - [1018] ○ 갑상선 자극 호르몬
- [1019] • 표준 뇨분석(반사 현미경 검사 사용).
- [1020] • INR/PT/PTT.
- [1021] • B형 간염 표면 항원 및 항B형 간염 중심 항체에 대한 혈청학.
- [1022] • C형 간염 항체에 대한 혈청학. 양성인 경우, 중합효소 연쇄 반응/바이러스 부하 검사를 사용하여 추적관찰.
- [1023] • 가임 여성을 위한 혈청 또는 소변 베타 인간 융모막 성선 자극 호르몬 임신 검사.
- [1024] • HbA1c. HbA1c가 증가한 경우(6.5% 이상), 혈당 관리를 위해 1주기 동안 환자를 적절한 의료제공자에게 의뢰한다.
- [1025] (iii) 체중을 포함하는 신체검사
- [1026] 신체검사에는 다음 신체 부위/신체계에 대한 평가가 포함되어야 한다. 피부, 복부, 사지, 머리, 심장, 폐, 목 및 신경계. 키는 기준선 방문 시에만 측정할 것이다. 체중은 특정 시점(표 14를 참조한다)에서 측정되고 해당되는 경우 임상시험실시기관 표준에 따라 더 수집되지만 EOT 후 방문 시 측정할 필요는 없다.

- [1027] (iv) ECOG 수행 상태
- [1028] ECOG 수행 상태(표 16)는 임상시험계획에 특정된 시점(표 14를 참조한다)에 평가된다.
- [1029] (v) 심장 모니터링
- [1030] ECG는 기준선과 EOT 방문 시에 수행된다. 임상적으로 권고된 경우 추가 ECG를 수행해야 한다. 일상적인 12 리드 ECG는 환자가 적어도 5분 동안 양와위 자세에 있는 후에 수행된다. ECG 평가는 가급적 PK 및 바이오마커 샘플을 수득하기 전에 수행해야 한다. NYHA III급 심부전(섹션 6.1.10을 참조한다)이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 기준선에서 경흉부 ECHO가 필요하다. 임상적으로 권고된 경우 향후 검사에서는 동일한 방식을 사용해야 한다.
- [1031] (vi) 종합 시력 검사
- [1032] 환자는 시력, 세극등, 안압 측정 검사, 및 확장 안저 검사가 포함되지만 이에 제한되지는 않는, 선별 시 자격을 갖춘 검안사 또는 안과의에 의해 수행되는 종합 시력 검사를 받는다. 후속 시력 검사는 임상적으로 권고된 대로 수행한다. 시험 동안 각막 AE를 경험한 환자에게는 EOT 세극등 검사가 필요하다. EOT 세극등 검사(시험 동안 각막 AE를 경험하는 대상에게만 필요)는 마지막 투여부터 적어도 4주에 수행되어야 한다.
- [1033] 6.1.7.7 치료 후 평가
- [1034] (i) 추적관찰 평가
- [1035] 하기 나열된 평가는 이전 반응 평가 스캔 후 첫 2년 동안 매 12주($\pm$ 14일)에 수행되고 이후 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회, 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 24주($\pm$ 14일)에 수행된다.
- [1036] • 신체검사(체중 포함)
- [1037] • ECOG 수행 상태
- [1038] • IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 요로조영술. 조영제가 금기인 경우 현재 영상 획득 지침(섹션 6.1.12)에서 바람직한 스캐닝 및 조영제 옵션을 참조한다. 후속 스캔은 동일한 방사선학적 방식을 통해 수행된다.
- [1039] • QoL PRO 평가[EQ-5D-5L]
- [1040] • 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우)
- [1041] • 뼈 스캔(임상적으로 권고된 경우)
- [1042] (ii) 장기 추적관찰 평가
- [1043] 장기 추적관찰 동안 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 매 24주($\pm$ 14일)에 연락을 받는다.
- [1044] 6.1.7.8 측정의 적절성
- [1045] 이 시험에서 사용된 안전성 측정은 시험 의약의 잠재적인 유해효과를 평가하기 위한 표준 절차로 간주한다.
- [1046] 항종양 활성의 결정은 RECIST 버전 1.1(문헌[Eisenhauer 2009])(표 15를 참조한다)에 정의된 바와 같이 확인된 객관적 반응 평가에 기반할 것이고(문헌[Eisenhauer et al., Eur J Cancer(2009); 45(2): 228- 47.]) 시험자의 치료 결정은 RECIST 버전 1.1을 기반으로 할 것이다. RECIST 기준은 이 유형의 신생물에 대한 종양학 실사의 표준으로 간주되고, 이 임상시험계획에서 평가 간격은 질환 관리에 적절하다.
- [1047] 면역원성은 일반적으로 생물체계에 대해 평가되므로, 엔포투맵 베도틴에 대한 특이적 항체의 존재 가능성을 검출하기 위해 표준 검사를 수행한다.
- [1048] 약동학 평가는 또한 용량 노출 반응 관계를 특성 분석하는 것을 돕기 위해 임상시험에서도 흔하다.
- [1049] 말초 혈액 샘플의 탐색적 바이오마커 측정은 PK 평가와의 상관관계를 가능하게 하며 임상시험에서 흔하다. 치료 전 종양 조직에 대해 수행되는 평가도 유사하게 흔하다. 말초 혈액과 종양 바이오마커 샘플 둘 다, 일반적으로

사용되는 표준 검사를 사용하여 평가된다.

[1050] 치유 의도가 있는 RC+PLND는 일반적으로 MIBC 진단 후 8 내지 12주에 발생하며, 이는 새로운 수술 전후 치료 접근법을 검사할 수 있는 독특한 기회를 제공한다.

[1051] NAC에 대한 반응에서 비근침윤성 질환에 대한 병리학적 병기하향률(pT1 이하)는 개선된 OS의 잘 알려진 바이오마커이고 신보조제 시험의 적합한 평가변수로서 고려될 것이다(문헌[Sonpavde 2009; Chism 2013]).

[1052] 6.1.8 데이터 분석 방법

[1053] 6.1.8.1 샘플 크기 결정

[1054] 대략 20명의 환자가 이 시험에 등록될 수 있다.

[1055] 샘플 크기는 공식적인 가설 검사를 위한 검정력 계산을 기반으로 하지 않지만 95% CI를 특징으로 하는 pCRR 추정의 정밀도를 기반으로 선택된다.

[1056] 환자 20명의 샘플 크기에 대해 pCRR을 30% 또는 40%로 가정하는 양면 95% CI가 하기 표 13에 요약되어 있다.

【표 13】

pCRR	95% 정확한 CI (n=20)	95% 정확한 CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

[1058] 6.1.8.2 시험 평가변수 정의

[1059] (i) 병리학적 완전 관해율[pCRR]

[1060] pCRR은 pCR이 있는 환자의 비율로 정의된다. pCR은 RC+PLND에서 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pT0N0)이 부재한 것으로 정의된다.

[1061] (ii) 병리학적 병기하향률[pDSR]

[1062] pDSR은 pDS가 있는 환자의 비율로 정의된다. pDS는 RC+PLND에서 검사한 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 초과 및 N0를 갖는 환자로 정의된다.

[1063] (iii) 무병 생존기간[DFS]

[1064] DFS는 RC 후 기준선 스캔부터 다음 중 하나가 처음으로 발생하는 시점까지의 시간으로 정의된다.

- [1065] • CT 또는 MRI 및/또는 생검으로 평가한 국소 또는 원격 재발, 또는
- [1066] • 임의의 원인으로 인한 사망.

[1067] DFS는 RC 후 기준선 스캔에서 질환이 없는 것으로 확인된 환자에 대해서만 계산된다.

[1068] (iv) 무사례 생존기간[EFS]

[1069] EFS는 시험 치료 시작부터 다음 사건 중 임의의 것이 처음으로 발생하는 시점까지의 시간으로 정의된다.

- [1070] • RC+PLND 전에 치유 의도 수술을 배제하는 방사선학적 질환 진행
- [1071] • 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선학적 질환이 있는 참가자의 경우 RC+PLND를 시행할 수 없음
- [1072] • RC+PLND 시점에 남겨진 총 잔존 질환(절제할 수 없는 종양 또는 새로 발견된 전이성 질환으로 인해 외과 의사가 완치 의도 수술을 완료할 수 없음)
- [1073] • CT 또는 MRI 및/또는 생검으로 평가한 RC 후 국소 또는 원격 재발. 참가자의 안전으로 인해 생검이 실현 불가능한 경우 CT/MRI만으로 충분
- [1074] • 임의의 원인으로 인한 사망

- [1075] 참고: 비요로상피성 이차 원발성 악성종양은 사례로 간주되지 않는다.
- [1076] EFS 데이터는 EFS의 일차 분석을 위해 후술한 대로 검열된다.
- [1077] • 수술을 거부하지 않고 임의의 EFS 사례가 없는 환자는 마지막 질환 평가 날짜에 검열된다.
- [1078] • 수술을 거부하는, 질환이 없고 NMIBC가 있거나 평가가 불완전하고 환자는 수술을 거부하기 전 마지막 질환 평가에서 검열된다.
- [1079] • 수술을 거부하는 잔존 MIBC 또는 진행성 질환 환자는 사례로 계산된다. 수술을 거부하지만 선별 후 스캔을 하지 않은 환자는 시험 1일 차에 검열된다.
- [1080] (v) **전체 생존기간**
- [1081] OS는 시험 치료 시작부터 임의의 원인으로 인한 사망 날짜까지의 시간으로 정의된다. 사망이 확인되지 않은 경우, OS는 환자가 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에 검열된다.
- [1082] **6.1.8.3 통계 및 분석 계획**
- [1083] 하기에 나타난 통계 및 분석 계획은 통계 분석 계획[Statistical analytical plan, SAP]에 상세히 설명될 보다 완전한 계획을 요약한다. 임상시험계획에 기재된 데이터 분석 방법을 변경하려면 임상시험계획의 주요 기능이 변경되는 경우에만 임상시험계획 수정이 필요하다. SAP는 데이터베이스 잠금 전에 완료된다. 최종 SAP에 기재된 방법에 대한 임의의 변경 사항은 임상시험 보고서에 기재되고 타당성이 입증된다.
- [1084] (i) **일반적인 고려 사항**
- [1085] 질환 반응은 중앙 병리학 검토에 의한 RC+PLND 시점의 병리학적 종양 반응을 기반으로 요약한다.
- [1086] 일반적으로, 연속형 변수의 경우 관측치 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값, 범주형 변수의 경우 범주별 수 및 백분율(비누락)을 포함하는 기술통계가 제공된다.
- [1087] 달리 특정하지 않는 한 CI는 양면 95% 수준으로 계산될 것이다.
- [1088] 클로퍼-피어슨 방법론(문헌[Clopper 1934])을 사용한 양면 95% 정확한 CI는 적용 가능한 경우(예를 들어, ORR, DCR, pCRR, 및 pDSR) 응답률에 대해 계산된다.
- [1089] 사례까지의 시간 평가변수의 경우 중앙값 생존시간은 카플란 마이어(Kaplan Meier) 방법을 사용하여 추정된다. 연관 95% CI는 보완적인 로그-로그 변환을 기반으로 계산된다(문헌[Collett 1994]).
- [1090] **데이터 변환 및 파생**
- [1091] 분석 계획에서 달리 특정되지 않는 한, 두 개의 날짜, 예를 들어, 시작 날짜 및 종료 날짜를 기반으로 하는 시간 변수는 (종료 날짜 - 시작 날짜 +1)(일)로 계산한다.
- [1092] 모든 분석에서 사용된 기준선 값은 분석 계획에서 달리 특정되지 않는 한 시험 약물의 첫 투여 전의 가장 최근의 비누락 측정치이다.
- [1093] **분석 세트**
- [1094] 안전성 분석 세트에는 임의의 양의 시험 약물을 투여받은 모든 환자가 포함되었다. 안전성 분석 세트는 모든 안전성 분석에 사용된다.
- [1095] 전체 분석 세트[Full analysis set, FAS]는 시험에 등록하고 임의의 양의 시험 약물(엔포투맵 베도틴 또는 복합제)을 투여받은 모든 환자를 포함한다. FAS 분석 세트는 안전성 및 유효성 평가변수를 분석하기 위해 사용한다. pCR에 대한 분석 모집단은 수술을 거부하는, 질환이 없는 환자를 제외하고 FAS의 모든 환자를 포함한다. pDS에 대한 분석 모집단은 수술을 받고 RC+PLND에서 조직 샘플을 검사한 FAS의 모든 환자를 포함한다. 환자 인구 통계학 및 기준선 질환 특성은 FAS에 기반하여 요약한다.
- [1096] 유효성 평가 가능한 분석 세트는 기준선 후 반응 평가가 적어도 2회 있었거나 임의의 이유로 치료가 중단된 FAS의 모든 환자를 포함한다. 유효성 평가 가능한 분석 세트는 유효성 평가 변수에 대한 추가 분석에 사용된다.
- [1097] PK 분석 세트는 엔포투맵 베도틴을 투여받고 적어도 한 개의 혈액 샘플을 채취하여 엔포투맵 베도틴, MMAE, 또

는 TAb 농도에 대해 검정한 모든 환자를 포함한다. 모든 엔포투맵 베도틴, MMAE, 및 TAb 농도에 대해 투여 시간 및 샘플 채취에 대한 상응하는 기록도 이용 가능해야 한다. PK 분석 세트는 PK 매개변수 분석에 사용된다.

[1098] 환자의 추가 분석 세트는 SAP에서 정의될 수 있다.

[1099] 하위군 평가

[1100] 탐색적 분석으로서, 선택된 평가변수에 대해 하위군 분석을 수행할 수 있다.

[1101] 분석 타이밍

[1102] 일차 분석은 치료받은 모든 환자가 할당된 시험 중재를 완료하고 시험에 대한 적절한 추적관찰이 있는 후에 수행된다.

[1103] 추가 마감 날짜가 정의될 수 있고 상응하는 데이터베이스 잠금이 발생할 수 있어 사례까지의 시간 평가변수를 보다 정확하게 추정할 수 있다.

[1104] (ii) 환자 시험참가 상태

[1105] 시험 환자의 시험참가 상태별 장부를 표로 작성하여 각각의 분석 세트의 환자 수를 코호트별 및 전체별로 요약한다. 모든 등록된 환자에 대해 시험 치료를 중단하는 환자와 시험 철회를 하는 환자를 중단 또는 철회 이유와 함께 정리한다.

[1106] (iii) 환자 특성

[1107] 인구 통계학 및 다른 기준선 특성을 FAS를 사용하여, 코호트별 및 전체별로 요약한다. 상세 사항은 SAP에 제공된다.

[1108] (iv) 유효성 분석

[1109] 유효성 평가변수의 일차 분석은 섹션 6.1.8.3에 정의된 FAS를 사용하여 분석된다. 유효성 평가 가능한 분석 세트를 사용하여 유효성 평가변수에 대한 보충 분석을 제시할 수 있다.

[1110] pCRR, pDSR, DFS, EFS, 및 OS 분석이 수행된다.

[1111] 시험의 이 구성 요소의 주요 유효성 평가변수는 중앙 병리학 검토에 따른 pCRR이다. 관찰된 pCRR 및 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법론을 사용하여 코호트별로 제공된다.

[1112] 중앙 병리학 검토에 의한 pDSR은 이차 평가변수이고 전술한 바와 유사하게 분석된다.

[1113] 시험자에 의한 DFS, 시험자에 의한 EFS, 및 OS와 같은 다른 이차 평가변수는 사례까지의 시간 평가변수이고 카플란-마이어 방법론을 사용하여 분석되고 카플란-마이어 플롯이 코호트별로 제공된다. 상세한 검열 알고리즘은 SAP에서 제공된다.

[1114] (v) 약동학 및 ATA 분석

[1115] 엔포투맵 베도틴 농도 ADC, MMAE, 및 TAb 농도는 각각의 PK 샘플링 시점에서 기술통계로 요약한다. AUC, Cmax, 및 Tmax를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 PK 매개변수가 비구획 분석에 의해 추정되고 기술통계에 의해 요약한다. PK와 약력학 평가변수, 안전성, 또는 유효성 사이의 관계를 탐색할 수 있다.

[1116] ATA의 발생률은 안전성 분석 세트를 사용하여 방문 및 코호트별로 요약할 것이다.

[1117] (vi) 환자 보고 결과 분석

[1118] 각각의 평가의 완료율과 준수율을 요약한다. PRO 분석은 FAS 모집단에 대해 수행된다. 임의의 추가 분석이 계획된 경우 보충 SAP에 상세히 설명된다.

[1119] (vii) 바이오마커 분석

[1120] 유효성, 안전성, 및 PK 매개변수에 대한 바이오마커 매개변수(예를 들어, 치료 전 값, 치료 전에서의 절대적 및 상대적 변화)의 관계를 탐색한다. 목적 대상으로 결정된 관계 및 연관 데이터를 요약한다. 이들 분석의 상세 사항은 별도로 기재된다.

[1121] (viii) 안전성 분석

- [1122] 안전성 분석 세트는 모든 안전성 평가변수를 요약하는 데 사용될 것이다.
- [1123] (a) 노출 정도
- [1124] 치료 지속 기간, 주기 수, 총 용량 및 용량 강도를 요약한다. 용량 수정도 유사한 방식으로 요약한다. 상세 사항은 SAP에 제공된다.
- [1125] (b) 이상 사례
- [1126] AE의 개요는 모든 AE, TEAE, 치료 관련 AE, 3등급 이상 AE, SAE, 치료 관련 SAE, 사망, 및 시험 치료 중단을 초래하는 AE의 발생률을 코호트별 및 전체별로 표로 제공한다. AE는 시험 치료 후 및 새로 발생하거나 악화되는 경우 치료 유발로 정의된다.
- [1127] AE는 국제의약용어사전[Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA]에 나열되고, 대표 용어, 중증도, 및 시험 약물과의 관계로 요약한다. 한 명의 환자에서 동일한 대표 용어를 갖는 동일한 AE가 다수 발생하는 경우, AE는 한 번 발생한 것으로 계산한다. AE의 발생률은 대표 용어 및 코호트별로 표로 작성한다. 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE는 동일한 방식으로 요약하고 나열한다.
- [1128] (c) 사망 및 중대한 이상 사례
- [1129] SAE는 모든 AE와 동일한 방식으로 나열하고 요약한다. 치명적인 결과를 가져온 사례가 나열된다.
- [1130] (d) 임상 실험실 결과
- [1131] 실험실 값(예를 들어, 화학, 혈액학, 반사 현미경 분석을 통한 뇨분석)은 방문별로 표로 제시될 수 있다. 요약 통계는 예정된 방문별로 적절하게 표로 작성될 수 있다. 실험실 값은 NCI CTCAE 버전 4.03당 등급과 함께 나열하고 값이 정상 참조 범위 밖에 있을 때 따로 표시를 해준다.
- [1132] (e) 다른 안전성 분석
- [1133] **활력 징후**
- [1134] 적절한 경우 요약 통계와 기준선 및/또는 투여 전부터 투여 후까지의 변화를 표로 작성할 수 있다.
- [1135] **ECOG 상태**
- [1136] ECOG 상태는 각각의 방문에 대해 요약한다. 기준선에서 기준선 후 최고 및 최저로의 이동 점수를 코호트별 및 전체별로 표로 작성할 수 있다.
- [1137] **ECG**
- [1138] ECG 상태(정상, 임상적으로 유의미한 비정상, 또는 임상적으로 유의미하지 않은 비정상)는 각 예정된 ECG와 비예정 ECG에 대해 요약될 수 있고, 기준선에서의 이동은 코호트별 및 전체별로 표로 작성할 수 있다.
- [1139] (ix) **중간 분석**
- [1140] 공식적인 중간 분석은 계획에 없다.
- [1141] **6.1.9 약어 및 용어 설명 목록**
- [1142] ACS 미국 암학회[American Cancer Society]
- [1143] ADC 항체 약물 접합체[Antibody-drug conjugate]
- [1144] AC 이상 사례[Adverse event]
- [1145] AESI 특별관심대상 이상 사례[Adverse event of special interest]
- [1146] ALT 알라닌 아미노전이효소[Alanine aminotransferase]
- [1147] ANC 절대 호중구 수[Absolute neutrophil count]
- [1148] aPTT 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간[Activated partial thromboplastin time]
- [1149] ASCO 미국 임상 종양 학회[American Society of Clinical Oncology]
- [1150] AST 아스파테이트 아미노전이효소[Aspartate aminotransferase]

[1151]	ASTRO	미국 방사선 종양 학회[American Society for Radiation Oncology]
[1152]	ATA	항치료성 항체[Antitherapeutic antibody]
[1153]	AUA	미국 비뇨기과 협회[American Urological Association]
[1154]	AUC	곡선하면적[Area under the curve]
[1155]	BCG	칼메트 게랭균[Bacillus Calmette-Guerin]
[1156]	BICR	맹검된 독립적 중앙 검토위원회[Blinded independent central review]
[1157]	BPI-SF	간략한 통증 목록 약식[Brief Pain Inventory Short Form]
[1158]	BSA	신체 표면적[Body surface area]
[1159]	카보플라틴[Carboplatin]	시스-다이아민(사이클로뷰테인 1,1 다이카복실라토) 백금[Cis-Diammine (cyclobutane 1,1 dicarboxylato) platinum]
[1160]	CBC	전체 혈구 계산[Complete blood count]
[1161]	cCR	임상적 완전 관해[Clinical complete response]
[1162]	CFR	미국 연방 규정집[Code of Federal Regulations]
[1163]	CI	신뢰도 구간[Confidence interval]
[1164]	시스플라틴[Cisplatin]	시스-다이아민다이클로로백금(II)[cis-diamminedichloroplatinum (II)]
[1165]	CNS	중추신경계[Central nervous system]
[1166]	CPI	관문 억제제[Checkpoint inhibitor]
[1167]	CR	완전 관해[Complete response]
[1168]	CrCl	크레아티닌 청소율[Creatinine clearance]
[1169]	CRF	증례 보고서 양식[Case report form]
[1170]	CT	컴퓨터 단층촬영[Computed tomography]
[1171]	CTLA-4	세포독성 T 림프구 연관 단백질 4[Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4]
[1172]	DE	DLT 평가 가능[DLT-evaluable]
[1173]	DCR	질환 조절률[Disease control rate]
[1174]	DFS	무병 생존기간[Disease free survival]
[1175]	DLT	용량 제한 독성[Dose-limiting toxicity]
[1176]	DOR	관해 지속 기간[Duration of response]
[1177]	ECD	세포외 도메인[Extracellular domain]
[1178]	ECG	심전도[Electrocardiogram]
[1179]	ECHO	경흉부 심장 초음파[Transthoracic echocardiogram]
[1180]	ECOG	동부협력종양학회[Eastern Cooperative Oncology Group]
[1181]	eCRF	전자 증례 보고서 양식[Electronic case report form]
[1182]	EFS	무사례 생존기간[Event-free survival]
[1183]	EORTC	유럽 암 연구 및 치료 기구[European Organization for the Research and Treatment of Cancer]
[1184]	EOT	치료 종료[End of treatment]
[1185]	EQ-5D	EuroQol 5 척도[EuroQol 5-dimension]

[1186]	EV	엔포투맙 베도틴[Enfortumab vedotin]
[1187]	EV 단독[EV Mono]	엔포투맙 베도틴 단독요법[Enfortumab vedotin monotherapy]
[1188]	FAS	전체 분석 세트[Full analysis set]
[1189]	HbA1c	헤모글로빈 A1c(Hemoglobin A1c)
[1190]	HIV	인간 면역결핍 바이러스[Human immunodeficiency virus]
[1191]	HRU	건강 자원 활용[Health resource utilization]
[1192]	ICH	국제약품규제조화위원회[International Council for Harmonisation]
[1193]	iCPD	iRECIST 지침에 기반하여 확인된 진행성 질환[Confirmed progressive disease based on iRECIST guidelines]
[1194]	IEC	독립윤리위원회[Independent ethics committee]
[1195]	Ig	면역글로불린(Immunoglobulin)
[1196]	IHC	면역조직화학[Immunohistochemistry]
[1197]	imAE	면역매개 이상 사례[Immune-mediated adverse event]
[1198]	IND	임상시험용 신약물[Investigational New Drug]
[1199]	INR	국제 정규화 비율[International normalized ratio]
[1200]	IRB	임상시험 심사 위원회[Institutional review board]
[1201]	iRECIST	면역 기반 치료제용으로 수정된 RECIST 1.1[Modified RECIST 1.1 for immune-based therapeutics]
[1202]	IRR	주입 관련 반응[Infusion-related reaction]
[1203]	iUPD	(iRECIST 지침에 기반하여) 비확인된 진행성 질환[Unconfirmed progressive disease (based on iRECIST guidelines)]
[1204]	IV	정맥내[Intravenous]
[1205]	LFT	간 기능 검사[Liver function test]
[1206]	M-CAVI	메토트렉세이트/카보플라틴/빈블라스틴[Methotrexate/carboplatin/vinblastine]
[1207]	MDRD	신장 질환에서 식이 수정[Modification of Diet in Renal Disease]
[1208]	MIBC	근침윤성 방광암[Muscle invasive bladder cancer]
[1209]	MMAE	모노메틸 아우리스타틴 E(Monomethyl auristatin E)
[1210]	MRI	자기 공명 영상[Magnetic resonance imaging]
[1211]	MTD	최대 허용 용량[Maximum tolerated dose]
[1212]	MVAC	메토트렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 및 시스플라틴[Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin]
[1213]	NAC	신보조제 화학요법[Neoadjuvant chemotherapy]
[1214]	NCI CTCAE	국립 암 연구소 이상 사례 공통 용어 기준[National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events]
[1215]	NGS	차세대 서열 분석[Next Generation Sequencing]
[1216]	NMIBC	근침윤성 방광암[Non-muscle invasive bladder cancer]
[1217]	NYHA	뉴욕심장학회[New York Heart Association]
[1218]	ORR	객관적 반응률[Objective response rate]

[1219]	OS	전체 생존기간[Overall survival]
[1220]	PBMC	말초 혈액 단핵 세포[Peripheral blood mononuclear cell]
[1221]	pCR	병리학적 완전 관해[Pathological complete response]
[1222]	pCRR	병리학적 완전 관해율[Pathological complete response rate]
[1223]	PD	진행성 질환[Progressive disease]
[1224]	PD-1	세포예정사 1[Programmed cell death 1]
[1225]	PD-L1	세포예정사 리간드 1[Programmed death-ligand 1]
[1226]	PD-L2	세포예정사 리간드 2[Programmed death-ligand 2]
[1227]	pDS	병리학적 병기하향[Pathological downstaging]
[1228]	pDSR	병리학적 병기하향률[Pathological downstaging rate]
[1229]	Pembro	펌브롤리주맵[Pembrolizumab]
[1230]	PFS	무진행 생존기간[Progression-free survival]
[1231]	PFS2	후속 요법에서 무진행 생존기간[Progression-free survival on subsequent therapy]
[1232]	PK	약동학[Pharmacokinetics]
[1233]	PLND	골반 림프절 절제[Pelvic lymph node dissection]
[1234]	PR	부분 관해[Partial response]
[1235]	PRO	환자 보고 결과[Patient reported outcome]
[1236]	PSA	전립선 특이적 항원[Prostate-specific antigen]
[1237]	PT	프로트롬빈 시간[Prothrombin time]
[1238]	PTT	부분 트롬보플라스틴 시간[Partial thromboplastin time]
[1239]	QLQ-C30	핵심 QoL 평가[Core QoL Assessment]
[1240]	QoL	삶의 질[Quality of life]
[1241]	Q2W	매 2주[Every 2 weeks]
[1242]	Q3W	매 3주[Every 3 weeks]
[1243]	RC	근치적 방광절제술[Radical cystectomy]
[1244]	RC+PLND	근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[Radical cystectomy and pelvic lymph node dissection]
[1245]	RECIST	고형 종양 반응평가기준 버전 1.1[Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1]
[1246]	SAE	중대한 이상 사례[Serious adverse event]
[1247]	SAP	통계학적 분석[Statistical analysis plan]
[1248]	SD	안정한 질환[Stable disease]
[1249]	SDRIFE	대칭성 약물 관련 간찰진 및 굽힘쪽 피진[Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema]
[1250]	SJS	스티븐스-존슨 증후군[Stevens-Johnson syndrome]
[1251]	SMC	안전성 모니터링 위원회[Safety Monitoring Committee]
[1252]	SOC	표준치료[Standard of care]
[1253]	SUO	비뇨기과 종양 협회[Society of Urologic Oncology]

[1254]	Tab	총 항체[Total antibody]
[1255]	T1DM	1형 당뇨병[Type 1 diabetes mellitus]
[1256]	TEAE	치료 유발 이상 사례[Treatment-emergent adverse event]
[1257]	TEN	독성 표피 괴사용해[Toxic epidermal necrolysis]
[1258]	TME	종양 미세환경[Tumor microenvironment]
[1259]	TURBT	경요도 방광종양 절제술[Transurethral resection of the bladder tumor]
[1260]	ULN	정상 상한치[Upper limit of normal]
[1261]	USP	미국 약전[United States Pharmacopeia]

[1262]

【표 14】
시험 일정

	시험/기준점 평가	신체/기준점	등록	매 3주 주기				BC	EOT	추적관찰 ^a 첫 2 등안은 12 주, 이후 매 24 주 ± 14 일	장기 추적관찰 ^a
				1일 차	8일 차 + 1일	15일 차 ± 1일	BC 전 BC 4주 전				
신체/기준점 평가	일차	-28 일 차 내지 1일 차	첫 투여 후 1 내지 2일 이내	1일 차	8일 차 + 1일	15일 차 ± 1일	BC 전 BC 4주 전		BC 후 30-37일 차 ^b		매 24 주 ± 14 일
	방문 윈도우			± 2일 ^c							
	선정제외, 병력	Y									
	사전 동의	Y									
	TURBT에서 종양 포본 채취 시작 ^{a,e}	Y									
	종합 시험 검사	Y									
	임상적으로 평가된 경우 뇌 스캔 ^f	Y					Y			Y	
	임상적으로 평가된 경우 뼈 스캔 ^f	Y					Y			Y	
	INR/PT/PTT	Y									
	B형 간염 표면 항원 및/또는 항B형 간염 중심 항체에 대한 혈청학	Y									
	C형 간염 항체에 대한 혈청학	Y									
	HbA1c ^g	Y									
	빈사 혐미경 분석을 통한 노분석 인신 검사(소변 또는 혈액, 가임 여성에 한함) ^h	Y							Y		
	신체검사(체중 포함)	Y							Y	Y ⁱ	
안전성 평가	키	Y									
	혈액 검사	Y									
	차동으로 CRP ^k	Y			Y ^j				Y		
	혈청 화학 패널 ^{l,m}	Y			Y ^j	Y			Y		
	CrCl	Y			Y ^j	Y			Y		
	감상선 기는 검사	Y							Y		
	ECG 수행 상태	Y							Y	Y	
	ECG ⁿ	Y							Y		
	경동맥 ECG ⁿ	Y							Y		
	제극등 검사	Y							Y		

치료제 ^v	병용 의약 이상 사례 수집	관련된 시험 절차 ^o	S의 경우 1일 처(투약전)부터 R까지, 마지막 투여 후 R일까지, 조기 중단 시 또는 R의 방문을 통해 중 더 늦은 것의 시점에 수집한다. R 당일부터 R의 방문까지 모든 관련 S(등급 사례(시험 약물) 또는 관련 S를 보고해야 한다. 임상시험에 또는 R과 R과 관련된 것으로 평가된 안전성 보고 기간 후에 발생하는 S는 보고해야 한다. 특정 중대하지 않은 임상적 관심 S(예 of clinical interest, S)는 해결, 기준으로 부귀, 또는 시험 종료 중 더 늦은 시점까지 추적할 수 있다.						
			X	X					
	리포투입-해도된 투여 ^x								

[1263]

- J 절차는 투여 전에 수행되어야 한다. 엔포투말 폐도된 사용한 치료를 영구적으로 중단한 환자의 경우 8일 차 플렉징후가 수집되지 않을 것이다.
- K 추적관찰 신체검사는 체중 측정을 포함하지 않는다.
- L 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 값은 임상적으로 보고된 대로 1 주기 동안 1 일 이내에 확인될 것이다.
- M 안전성 실험실은 최대 투여 1 일 전까지 수집될 수 있다.
- N 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 검증한다. 당뇨병 환자는 진료소에서 검사를 받아야 하고, 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만이어야 한다. 인슐린 사용은 표준치료의 일부로서 허용된다.
- O 표준 기준선(BD) BG 평가는 모든 환자에 대해 수행될 것이다.
- P 시험 기간 동안 각막 AB를 경험한 환자에게만 필요하다. 마지막 투여 후 4 주 후에 수행해야 한다.
- Q 사전 동의 시점부터.
- R 엔포투말 폐도된 투여 사이에는 적어도 1 주가 경과해야 한다.
- S 기준선 방사선화 선별 평가는 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 조영제를 사용하여 수행될 것이다. 조영제가 금기인 경우 현재 영상 획득 지침(색션 6.1.12)에서 바람직한 스캐닝 및 조영제 옵션을 참조한다. 병기 재결정은 BD 전 4 주 전에 동일한 방사선학적 방식을 통해 수행된다. BC+PND 전에 BC 스캔을 검토해야 한다. 치유 의도가 있는 BC+PND는 시험 치료제의 마지막 투여 후 4 내지 12 주 사이에 발생해야 한다. 후속 스캔은 첫 2년 동안은 매 12 주(± 14일)에(BC+PND 날짜 기반), 그런 다음, 질환 진행(재발, 환자 사망, 동의 철회, 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 24 주(± 14일)에 수행되어야 한다.
- T 사망, 시험 종료, 또는 환자의 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태, 질환 상태, 및 후속 항암 치료 정보 수집을 위해 환자에게 연락한다.
- U 인터뷰(선택 사항)는 환자가 수술 전, 마지막 주기를 마친 후에 수행될 것이다.
- V 인터뷰(선택 사항)는 BD 또는 조기 중단 시점 중 더 빠른 시점에 수행되어야 한다.
- W 추적관찰은 첫 2년 동안 매 12 주(± 14일)에(BC+PND 날짜 기반) 질환 진행(재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 BC+PND 후 매 24 주(± 14일)에 연락을 방문의 빈도가 매 24 주(± 14일)로 감소할 것이다. 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 치료 정보 수집을 위해 BC+PND 후 매 24 주(± 14일)에 연락을 받을 것이다.
- X 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 BC+PND 후 매 24 주(± 14일)에 연락을 받을 것이다.
- Y 투여를 진행할지 또는 용량 수정이 필요한지 여부를 결정하기 위해 시험 약물 투여 전에 모든 현재 실험실 결과를 검토한다. 임의의 주기(2 주가)의 1 일 차에 투여를 변경하는 이상 사례가 있는 경우 투여를 하지 않는 것이 아니라, 지연해야 한다. 약물을 영구적으로 중단하지 않는 한, 한 가지 약물을 보류 중인 경우 모든 약물을 보류해야 한다. 임의의 주기의 8 일 차에 대해 계획된 투여의 2 일 이내에 해결되지 않는 이상 사례가 있는 경우, 그렇다면, 투여를 하지 않아야 한다. 8 일 차 투여를 하지 않는 경우에도, (해당 주기에 대해) PK 샘플을 채취해야 한다. 엔포투말 폐도된 사용한 치료를 영구적으로 중단한 환자의 경우 8일 차 플렉징후가 수집되지 않을 것이다.
- Z NTHA III 골 심부전이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 경흉부 심장 초음파가 필요하다.
- AA BC+PND 후 추적관찰에 들어가지 않은(그러나 장기 추적관찰에 들어간) 환자에 대한 BD 평가는 마지막 시험 중개 후 4 주 이내에 수행되어야 한다. BD 평가가 완료되면 후속 스캔은 임상시험자에 특정된 영상화 일정을 기반으로 해야 한다.

【표 15】

RECIST 기준 요약(버전 1.1)

고형 종양 반응평가기준	
용어	정의
완전 관해[CR]	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절은 단축에서 10 mm 미만으로 감소되어야 한다.
부분 관해[PR]	참조로서 기준선 직경의 합을 측정하여, 표적 병변 직경의 합에서 30% 이상의 감소.
진행성 질환[PD]	참조로서 시험상의 가장 작은 직경의 합(이것이 시험상의 가장 작은 것인 경우, 이는 기준선 합을 포함함)을 측정하여, 표적 병변 직경의 합에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합이 적어도 5 mm 절대적 증가했음도 입증하여야 한다. 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 간주된다.
안정한 질환[SD]	시험 중 가장 작은 직경의 합을 참조로서 측정하여, PR 자격을 갖춘 충분한 위축이 아니거나, PD 자격을 갖춘 충분한 증가도 아님.
측정 가능한 병변(들)	CT/MRI 스캔에 의해 최소 크기 10 mm로 적어도 한 개 척도(측정 평면의 가장 긴 직경을 기록해야 함)를 정확하게 측정해야 한다(CT 슬라이스 두께는 5 mm 이하)[최대 다섯 개의 병변, 부위당 두 개 이하, 장축에서 적어도 10 mm(또는 결절성 병변의 경우 단축에서 15 mm)]. 림프절은 CT/MRI 스캔에 의해 평가하는 경우, 측정 가능한 것으로 고려되려면 단축에서 15 mm 이상이어야 한다.

출처: RECIST 버전 1.1(문헌[Eisenhauer 2009]).

[1265]

[1266]

다음 질환 평가(초기 반응 후 적어도 4~5주)에서 여전히 관해(CR 또는 PR)가 나타나는 경우 관해(CR 또는 PR)가 확인된 것으로 간주한다. 초기 반응 후, SD가 뒤따르는 경우, SD 후 PR 또는 CR이 뒤따르면 확인된 것으로 간주한다. 예를 들어, 환자가 9주 차에 PR, 14주 차에 SD, 및 18주차에 PR을 경험한 경우, 이 PR은 확인된 것으로 간주한다.

[1267]

기준선 병변 확인

[1268]

기준선에서 하나 초과 측정 가능한 병변이 있는 경우, 모든 관여된 기관을 나타내는 총 최대 다섯 개까지의 모든 병변(및 기관당 최대 두 개의 병변)은 표적 병변으로서 확인되어야 하고, 기준선에서 기록 및 측정된다. 표적 병변은 이의 크기(가장 긴 직경을 지니는 병변)를 기준으로 선택하여야 하고, 모든 관여된 기관을 나타내지만, 또한, 재현 가능한 반복 측정치를 제공할 수 있는 것들이어야 한다(빠 병변은 표적 병변으로서 선택되어서는 안 됨). 때때로, 가장 큰 병변은 이들 자체에서 재현 가능한 측정치를 제공하지 않고, 이 경우 재현 가능하게 측정될 수 있는 그 다음으로 큰 병변을 선택하여야 한다. CT/MRI 스캔에서 검출된 방광의 병변은 방사선 전문의가 병변(들)이 기준선 후 시점에서 재현 가능한 측정치를 제공하고 병변이 적절한 방광 팽창으로 측정된 경우 표적 병변으로 선택될 수 있다. 시험 치료 전반에 걸쳐 동일한 영상화 기법을 사용해야 한다.

[1269]

측정 가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로서 확인된 병리학적 림프절은 CT 또는 MRI 스캔에 의해 단축 15 mm 이상의 기준을 충족해야 한다. 다른 모든 병리학적 결절(단축이 10 mm 이상, 15 mm 미만인 것들)은 비표적 병변으로 고려되어야 한다. 단축이 10 mm 미만인 림프절은 비병리학적인 것으로 고려되므로 기록하거나 추적해서는 안 된다. 병리학적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비표적 병변으로서 확인하여야 하고, 또한 기준선에서 기록하여야 한다.

【표 16】

수행 상태 척도 변환

카르노프스키		탠스키		ECOG	
백분율	설명	백분율	설명	점수	설명
100	정상, 불만 없음, 질환의 증거 없음.	100	완전히 활동적, 정상.	0	정상적인 활동, 완전히 활동적, 제한 없이 질환 전 활동을 수행할 수 있음.
90	정상적인 활동을 계속할 수 있음. 질환의 경미한 징후 또는 증상.	90	육체적으로 힘든 활동에서 경미한 제한.		
80	정상적인 활동에 노력이 필요함, 질환의 일부 징후 또는 증상.	80	활동적, 그러나 더 빨리 지침.	1	증상은 있지만 거동할 수 있음. 육체적으로 힘든 활동은 제한되지만 거동하고 가볍거나 좌식 성질의 일은 수행할 수 있음(예를 들어, 가벼운 집안일 또는 사무일).
70	자신을 돌보지만 정상적인 활동을 수행하거나 활동적인 일을 수행할 수 없음.	70	활동적으로 활동하는 데, 더 제한이 있고 더 적은 시간을 소비함.		
60	가끔 도움이 필요하지만 대부분의 필요 사항을 돌볼 수 있음.	60	침대에서 벗어나 활동 가능하지만, 활동적인 움직임은 최소화됨, 조용한 활동으로 바쁘게 지냄.	2	침대에 있는 시간은 50% 미만임. 거동하고 모든 자기 관리를 할 수 있지만 임의의 작업 활동을 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 약 50% 초과하는 동안 침대에서 벗어나 활동.
50	상당한 도움과 빈번한 의뢰가 필요함.	50	옷을 갈아입지만 하루의 대부분을 누워서 지냄. 활동적인 움직임 없음. 모든 조용하고 활동적인 움직임과 활동에 참여할 수 있음.		
40	거동 불능, 특별한 관리와 도움이 필요함.	40	주로 침대에서 지냄, 조용한 활동에 참가함.	3	침대에 있는 시간은 50% 초과임. 제한된 자기 관리만 가능, 깨어있는 시간의 50%를 초과하여 침대 또는 의자에서만 보냄.
30	심각하게 거동 불능, 입원이 권고됨. 죽음이 임박하지 않음.	30	침대에서 지냄. 조용한 움직임에도 도움이 필요함.		
20	매우 아픔, 입원이 권고됨. 죽음이 임박하지 않음.	20	종종 잠을 잠, 매우 수동적인 활동으로 움직임이 완전히 제한됨.	4	100% 침대에 누워있음. 완전히 거동 불능. 임의의 자기 관리를 수행할 수 없음. 완전히 침대나 의자에서만 지냄.
10	빈사 상태, 치명적인 과정이 급격히 진행되고 있음.	10	움직임 없음. 침대에서 일어나지 않음.		
0	사망.	0	사망.	5	사망.

6.1.10 뉴욕심장학회

심장병 환자의 신체 활동 처방을 위한 기능적 및 치료적 분류

I급: 활동에 제한이 없는 환자, 평범한 활동에서는 증상을 앓지 않음.

II급: 약간의, 경미한 활동 제한이 있는 환자, 휴식을 취하거나 가벼운 운동을 해도 편안함.

III급: 활동에 현저한 제한이 있는 환자, 휴식을 취할 때만 편안함.

- [1277] IV급: 침대나 의자에서만 지내며 완전한 휴식을 취해야 하는 환자, 임의의 신체 활동은 불편함을 가져오고 휴식 중에도 증상이 발생함.
- [1278] 온라인 출처: 온라인 출처:
http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp
- [1279] **6.1.11 간 안전성 모니터링 및 평가**
- [1280] 다음 권장 사항은 2009년 7월에 발표된 "Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation"라는 명칭의 업계에 대한 미국 식품의약국[Food and Drug Administration, FDA] 지침의 내용이다.
- [1281] 혈청 아미노전이효소가 3 X 정상 상한치[ULN]를 초과하거나 빌리루빈이 2 X ULN 초과로 증가한 임의의 환자는 간 효소(적어도 알려진 아미노전이효소[ALT], 아스파테이트 아미노전이효소[AST], 알칼리성 포스파테이스[ALP] 및 총 빌리루빈[TBL] 포함)에 대한 상세한 검사를 받아야 한다. 이상을 확인하려면 검사 결과 통지 후 72시간 이내에 검사를 반복해야 한다.
- [1282] **간 이상에 대한 설명:**
- [1283] 확인된 간 이상은 다음과 같이 중등도 및 중증으로 특성 분석될 것이다.
- [1284] **중등도:**
- [1285] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 또는 2 X ULN 초과 총 빌리루빈
- [1286] **중증:**
- [1287] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 및 2 X ULN 초과 총 빌리루빈[*하기 하이(Hy)의 법칙 설명을 참조한다]
- [1288] • 8 X ULN 초과 ALT 또는 AST
- [1289] • 2주 넘는 동안 5 X ULN 초과 ALT 또는 AST
- [1290] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 및 1.5 초과 국제 정규화 비율[INR](INR 검사가 적용 가능/평가되는 경우)
- [1291] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST와 함께 간 손상을 시사하는 증상(예를 들어, 우상사분면의 통증 또는 강직)의 출현 및/또는 호산구 증가증(5% 초과)
- [1292] 시험자는 위에서 설명한 것 이외의 비정상적인 간 기능 결과가 중등도 또는 중증 이상으로 분류될 수 있으며 추가 모니터링 및 후속 조치가 필요할 수 있다고 판단할 수 있다.
- [1293] *하이의 법칙: 유의미한 방해 구성 요소 없이 간세포 손상으로 인한 약물 유발 황달은 사망률(또는 이식)이 10 내지 50%로, 좋지 않은 결과의 비율이 높다. 하이의 법칙의 두 가지 '요구 사항'은 1) 약물이 간세포형 손상을 유발할 수 있다는 증거로서, 일반적으로 3 X ULN 초과 아미노전이효소 증가의 증가에 의해 나타난다("2 X ULN 증가는 치료받은 및 치료받지 않은 환자에서 너무 일반적이어서 구별할 수 없다"). 2) 적어도 3 X ULN의 동시 아미노전이효소 증가를 갖는 증가된 빌리루빈(적어도 2 X ULN)의 경우 및 간내 또는 간외 빌리루빈 폐색(증가된 ALP) 또는 길버트 증후군의 증거는 없다(문헌[Temple et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf (2006);15(4): 241-3.]).
- [1294] **추적관찰 절차**
- [1295] 확인된 중등도 및 중증 간 기능 이상은 적절한 전문가 상담, 상세한 관련 이력, 신체검사 및 실험실 검사를 통해 철저하게 특성 분석되어야 한다. 간 기능 검사에서 비정상이 확인된 환자는 후술한 대로 따라야 한다.
- [1296] 확인된 중등도 비정상 간 기능 검사[LFT]는 매주 2 내지 3회 반복한 다음, 이상이 안정화되거나 시험 약물이 중단되고 환자에게 증상이 없는 경우 매주 이하로 반복해야 한다.
- [1297] 위에 정의된 중증 간 기능 이상은 다른 원인이 부재한 경우 중요한 의학적 사례로 간주될 수 있고 SAE로 보고될 수 있다. 시험 약물로 인해 발생할 수 있는 중증 간 기능 이상이 관찰된 모든 환자에 대해 임상시험의뢰자에게 연락하여 알려야 한다.

- [1298] 비정상적인 간 실험실 소견을 더 평가하기 위해 시험자가 다음을 수행할 것이 권장된다.
- [1299] • 증상과 이전 또는 현재 질환에 대한 보다 상세한 이력을 취득한다. 저혈압 사례, 보상되지 않은 심장 질환 등 이차적인 간 이상을 초래할 수 있는 질병과 병태에 주목해야 한다. 비알코올성 지방간염은 비만한 고지단백혈증 및/또는 당뇨병 환자에서 나타나고 아미노전이효소 수준의 변동과 연관될 수 있다.
- [1300] • 병용 약물 사용(비처방 의약, 보완 및 대체 의약 포함), 알코올 사용, 기분 전환 약물 사용, 및 특별 식이 요법의 이력을 취득한다.
- [1301] • 환경 화학 물질에 노출된 이력을 취득한다.
- [1302] • 환자의 이력에 기반하여 다음을 포함하는 다른 검사가 적절할 수 있다.
- [1303] ○ 급성 바이러스성 간염(A, B, C, D, E 또는 다른 감염원),
- [1304] ○ 담도 질환을 평가하기 위한 초음파 또는 다른 영상화,
- [1305] ○ INR, 직접 빌리루빈을 포함하는 다른 실험실 검사.
- [1306] • 위장병학 또는 간학 상담을 고려한다.
- [1307] 가능한 병인을 더 평가하기 위해 시험자가 결정한 대로 추가 검사를 수행한다. 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장 사항은 섹션 6.1.6.2(iii)을 참조한다.
- [1308] **6.1.12 영상 획득 지침**
- [1309] 다음 항목에 대해 선호도가 낮은 순서로 선별 스캔한다.
- [1310] 1. IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술
- [1311] 2. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용한 복부 및 골반의 MRI 요로조영술(아이오딘화 조영제가 의학적으로 금기인 경우)
- [1312] 다음 항목에 대해 선호도가 낮은 순서로 방광 절제술 후 스캔한다.
- [1313] 1. 경구 및 IV 조영제를 사용한 흉부-복부-골반 CT
- [1314] 2. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용한 복부-골반의 MRI(아이오딘화 조영제가 의학적으로 금기인 경우)
- [1315] 3. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용하지 않은 복부-골반의 MRI(아이오딘화 조영제 및 가돌리늄 조영제가 의학적으로 금기인 경우)
- [1316] 4. IV 가돌리늄 조영제를 사용한 흉부-복부 및 골반의 MRI
- [1317] 5. IV 조영제(경구 조영제 권장됨)를 사용하지 않은 흉부-복부-골반 CT(환자가 아이오딘화 조영제 및 MRI 스캔 금기인 경우)
- [1318] 다음 중 선호도가 높은 순서대로 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우):
- [1319] 1. IV 가돌리늄을 사용한 뇌 MRI
- [1320] 2. IV 조영제를 사용한 뇌 CT(가돌리늄 및/또는 MRI가 의학적으로 금기인 경우)
- [1321] 3. IV 가돌리늄을 사용하지 않은 뇌 MRI(가돌리늄이 의학적으로 금기인 경우)
- [1322] 4. IV 조영제를 사용하지 않은 뇌 CT(가돌리늄이 의학적으로 금기인 경우)
- [1323] 영상화 방식, 해부학적 범위, 및 획득 매개변수는 각각의 환자의 모든 영상화 방문에서 일관되게 유지되어야 한다.
- [1324] **6.1.13 수술**

- [1325] 수술 지침:
- [1326] RC+PLND(예를 들어, 개복, 로봇 보조를 통한 복강경) 및 요로전환(예를 들어, 회장 도관, 신방광)에 대한 외과적 접근법은 치료하는 비뇨기와 전문의와 참가자의 재량에 따른다.
- [1327] RC+PLND는 다음과 같이 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침*에 따라 수행된다.
- [1328] "표준 근치적 방광절제술을 수행하는 경우, 임상의는 남성의 방광, 전립선, 및 정낭을 제거하고 여성의 방광, 자궁, 나팔관, 난소, 및 전방 질벽을 제거해야 한다. 양측 골반 림프절 절제를 수행하는 경우, 임상의는 최소한 외부 및 내부 장골 림프절과 폐쇄성 림프절을 제거해야 한다(표준 림프절 절제술)." 신방광 재건의 경우, 표준 치료와 치료를 담당하는 비뇨기와 전문의의 판단에 따라 여성 성기를 보존하는 것이 허용될 수 있다. 이 지침에서 벗어난 임의의 사항은 의료 기록 및 eCRF에 기록해야 한다.
- [1329] 모든 수술 후 합병증은 해당되는 경우 다른 AE(CTCAE 버전 4.0)와 동일한 방식으로 보고되고 등급이 지정되며 시험자 및/또는 외과위가 수술 후 합병증으로 확인한다.
- [1330] * [https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-(2017)).
- [1331] **6.1.14 피임에 대한 지침**
- [1332] 이 지침의 목적을 위해, 환자의 선호 생활 방식과 일치한다면, 완전한 금욕은 피임의 허용 가능한 형태이다. 완전한 금욕은 사전 동의 시점부터 시작하여 시험 기간 내내 그리고 전신 노출이 끝날 때까지(시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월) 금욕으로 정의된다.
- [1333] **매우 효과적인 피임(임신 방지)을 위해 허용되는 방법**
- [1334] 가임이거나 가임 파트너가 있고 임신을 초래할 수 있는 방식으로 성생활을 하는 환자는 다음 방법 중 임의의 두 가지를 선택할 수 있다(하기에서 허용되는 조합을 참조한다).
- [1335] • 금기 사항이 아닌 한, 호르몬 피임 방법(프로세스틴 단독 환제 제외, 방법은 배란 억제와 연관되어야 함)
- [1336] • 실패율이 1% 미만인 자궁내 장치
- [1337] • 난관 결찰
- [1338] • 정관수술(무정자증을 기록하는 정액 분석을 통해 수술 날짜부터 적어도 90일 이상)
- [1339] • 장벽 방법(살정제를 포함 또는 포함하지 않은 남성 또는 여성용 콘돔, 살정제를 포함 또는 포함하지 않은 자궁경부 캡, 살정제를 포함 또는 포함하지 않은 격막)
- [1340] • 가임자는 여성으로 출생한 임의의 자로서 정의되고, 초경을 경험하고 외과적 불임(예를 들어, 자궁적출술, 양쪽 난관절제술, 양쪽 난소절제술)을 겪지 않았거나 폐경을 완료하지 않았다. 폐경은 다른 생물학적, 생리학적이거나 또는 약리학적인 원인의 부재하에 45세 초과 여성으로 출생한 자에서 12개월의 무월경으로 임상적으로 정의된다.
- [1341] • 장벽 방법은 장벽 방법이 아닌 매우 효과적인 피임법과 함께만 사용해야 한다. 이중 장벽 방법을 포함한 장벽 방법만으로는 매우 효과적인 피임 방법으로 간주되지 않는다(허용되지 않는 피임 방법을 참조한다).
- [1342] 허용되는 피임 방법 조합은 호르몬 방법과 정관 절제술, 호르몬 방법과 장벽 방법, 자궁내 장치와 정관 절제술, 자궁내 장치와 장벽 방법, 난관 결찰과 정관 절제술, 및 난관 결찰과 장벽 방법을 포함한다.
- [1343] 정액에 대한 이차 노출을 방지하기 위해 허용되는 방법은 다음과 같다. 옵션 1 - 남성용 콘돔(살정제 포함 또는 포함 안 함) 및 자궁경부 캡 및 옵션 2 - 남성용 콘돔(살정제 포함 또는 포함 안 함) 및 격막. 남성으로 출생했고 임신 또는 수유 중인 사람과 성생활을 하는 대상은 옵션 1 또는 2의 피임법을 사용해야 한다.
- [1344] 허용되지 않는 피임 방법은 주기적인 금욕, 살정제만 사용, 방법 없음, 프로세스틴 단독 환제, 질외사정, 여성용 및 남성용 콘돔 병용 사용, 주기, 및 장벽 방법 단독(이중 장벽 방법 포함)을 포함한다.
- [1345] **6.2 실시예 2 - 제 1b/2상 시험(코호트 H)에서 근침윤성 요로상피암(MIUC)을 앓는 시스플라틴 부적격 환자에 대한 신보조제 엔포투맙 베도틴(EV) 단독요법의 항종양 활성**

6.2.1 배경

요로상피암으로 진단된 전체 환자 중 최대 25%가 근침윤성 질환을 앓고 있으며, 이들의 경우 진행 또는 전이 위험이 상당하다. 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND] 전에 신보조제 화학요법을 수행하면 시스플라틴(시스) 적격 환자의 전체 생존기간이 연장되는 것으로 나타났다. 수술을 받는 시스-부적격 환자에 대한 표준 치료[SOC]는 신보조제 요법을 포함하지 않는다. 따라서 안전성이 있고 효과적인 신보조제 요법은 근침윤성 요로상피암[MIBC]을 앓는 시스-부적격 환자에게 충족되지 않은 요구 사항이다. 엔포투맙 베도틴(EV)은 요로상피암에서 고발현되는 넥틴-4에 대한 항체 약물 접합체로, 시스-부적격 환자를 포함하는 II상 및 III상 시험에서 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에게 유익성이 있는 것으로 나타났다.

6.2.2 방법

이 섹션 6.2(실시예 2)의 방법은 섹션 6.1(실시예 1)에 기재된 대로였다. 간략하게, 섹션 6.1(실시예 1)에 기재된 대로 RC+PLND에 적격하고 ECOG가 0~2점인 시스-부적격 cT2-T4aNOMO MIBC 환자가 1b/2상 시험에 등록되었다. 환자는 RC+PLND 전 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 신보조제 EV(1.25 mg/kg)를 3주기 투여받았다. 시험의 일차 평가변수는 중앙 검토에 의한 병리학적 완전 관해율[pCRR, ypTONO]이었다. 주요 이차 평가변수에는 병리학적 병기하향[pDS] 비율(yp T0, Tis, Ta, T1, N0)과 안전성이 포함되었다.

6.2.3 결과

결과는 22명의 환자를 대상으로 한 예비 분석에서 나온 것이다. 시험에서 대상의 시험참가 상태는 표 17에 나와 있다.

【표 17】

대상의 시험참가 상태^a

	EV 단독 (N=22) N(%)
RC+PLND를 완료한 대상의 수	21 (95.5)
시험에 참가 중인 대상의 수	19 (86)
추적관찰에 있는 대상	14 (64)
장기 추적관찰에 있는 대상^b	5 (23)
시험에 참가 중이지 않은 대상의 수	3 (14)
시험 중단 이유	
사망	3 (14)

a. 시험 치료는 엔포투맙 베도틴 및/또는 RC+PLND를 포함한다.

b. 한 (1) 명의 대상은 부분 방광절제술을 받았다.

c. 질환이 재발 또는 진행되거나 후속 항암 요법을 시작한 대상.

[1353] 환자 인구통계는 표 18에 나와 있다.

【표 18】

인구 통계

	EV 단독 (N=22) n (%)
연령층	
65 세 미만	1 (5)
65 세 이상 75 세 미만	10 (45)
75 세 이상	11 (50)
성별	
여성	2 (9)
남성	20 (91)
ECOG 수행 상태	
0	13 (59)
1	8 (36)
2	1 (5)
30 kg/m ² 이상의 BMI	6 (27)
6.5%이상의 HbA1c	1 (5)
10 g/dL 이상의 헤모글로빈	0

[1354]

[1355] 기준선에서 환자의 질환 특성은 표 19에 나와 있다. 구체적으로, 환자의 병기는 T2(68.2%), T3(27.3%), 및 T4(4.5%) 병기였다. 환자의 68.2%는 우세한 요로상피암을 앓았고, 환자의 31.8%는 혼합된 조직학을 가지고 있었다. 도 5는 방광 및 골반 부위의 해부학적 구조에 대한 MIUC 질환 병기(도 5에 T_{is}, T_a, T1, T2a, T2b, T3a, T3b, T4a, 및 T4b로 도시됨)를 도시한다(예를 들어, MIUC 질환 병기를 기재하는 www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html을 참조한다).

【표 19】

기준선에서의 질환 특성

	EV 단독 (N=22) n (%)
질환의 정도	
다초점 (다중 병변)	8 (36)
단초점 (단일 병변)	14 (64)
임상 병기^a	
T2	13 (59)
T2a	1 (4.5)
T2b	1 (4.5)
T3a	2 (9)
T3b	4 (18)
T4a	1 (4.5)
조직학	
이행세포암종[Transitional Cell Carcinoma, TCC]	15 (68)
TCC + 편평	3 (14)
TCC + 미세유두상	2 (9)
TCC + 선암종	1 (4.5)
TCC + 육종양	1 (4.5)

a. 시험 전 가장 최근의 병기를 사용하여 대상을 요약했다.

[1356]

[1357] 환자의 시험 약물 노출에 대한 요약이 표 20에 제공된다. 구체적으로, 19명의 환자가 EV의 모든 3주기를 완료했다. 21명의 환자가 RC+PLND를 받았고 한 명의 환자는 부분 방광절제술을 받았다.

【표 20】

시험 약물 노출

신보조제 치료 기간 ^a (개월)	
중앙값	2.07
최소, 최대	0.7, 2.3
주기 수 ^b	
세 개의 EV 주기를 완료한 대상	19
두 개의 EV 주기를 완료한 대상	1
한 개의 EV 주기를 완료한 대상	2
신보조제 EV 종료부터 RC+PLND ^c 까지의 시간(주)	
중앙값	8
최소, 최대	4.1, 11.6

a. 치료 지속 기간은 시험 약물의 첫 투여부터 다음 중 가장 빠른 날짜까지의 시간이다. 마지막 치료 주기의 21일 차, 사망 날짜, 후속 항암 요법 시작 날짜, 또는 분석 데이터 대상이 여전히 치료 중인 경우 분석 당시의 스냅샷 날짜.

b. 투여받은 엔포투맙 베도틴 또는 병용 작용제(들)의 임의의 양(0 초과)을 사용하는 주기.

c. 신보조제 EV 종료부터 수술까지의 지속 기간은 신보조제 EV의 마지막 투여부터 수술 날짜까지의 시간이다.

[1358]

[1359] 병리학적 완전 관해[pCR] 및 병리학적 병기하향[pDS]에 관한 결과는 다음과 같다. 구체적으로, 환자의 36%가 병리학적 완전 관해[pCR]를 나타냈다. 병리학적 병기하향[pDS](ypT0, ypTis, ypTa, ypT1, 및 N0의 존재로 정의됨)이 50%의 환자(n=11)에서 관찰되었다.

[1360] 이 시험에서 잔존 질환은 수술 표본(RC+PLND)에 잔존 근침윤성 UC를 앓는 대상으로 정의된다. 잔존 질환이 있는 환자는 표 21에 요약된다.

【표 21】

잔존 질환이 있는 환자의 요약

잔존 질환*	N (%)
ypT2N0	3 (14%)
ypT3-4N0	2 (9%)
ypTany N+	6 (27%)

[1361]

[1362] MIUC의 다른 치료에 대한 병리학적 반응률은 표 22에 요약된다.

【표 22】

MIUC에서 다른 치료제를 사용한 병리학적 반응을 요약

시험	시험 집단	요법	샘플 크기	pCR (수술 시 생존 가능한 종양이 없음)	pDS (수술 시 비근침윤성 질환)
현재 시험	시스플라틴 부적격	EV 단독요법 x 3 주기	22	32% (ypT0 만 해당) 45.5% (ypT0 및 ypTis)	50% (pCR 포함)

[1363]

시험	시험 집단	요법	샘플 크기	pCR (수술 시 생존 가능한 종양이 없음)	pDS (수술 시 비근침윤성 질환)
후향적 (문헌 [Dash et al 2008])	시스플라틴 적격	Gem+Cis x 4 주기	42	26%	36%
MVAC 대 RC (문헌 [Grossman, 2003])	시스플라틴 적격	MVAC	153	38%	
메타분석 (문헌 [Yin et al 2016])	시스플라틴 적격	GC	1067	25.7%	44.8%
메타분석 (문헌 [Yin et al 2016])	시스플라틴 적격	MVAC	667	24.3%	46.5%
PURE-01 시험	시스플라틴 적격 (n=42) 및 부적격 (n=8)	펄브롤리주맵 x 3	50	42%	54% (pCR 포함)
ABACUS	시스플라틴 부적격	아테졸리주맵 x 2	88	31% (ypT0+ypTis)	
BLASST-1	시스플라틴 적격	Nivo+Gem+Cis x 4	41	49%	66%

[1364]

[1365] 본원에 기재된 임상시험에서 관찰된 무사례 생존기간[EFS]이 도 6에 도시된다. 도 6에 도시된 바와 같이 EFS 중 양값에 도달하지 못했다. 도 6에 도시된 데이터의 결과는 표 23에 요약된다.

【표 23】

시험자 평가에 의한 무사례 생존기간[EFS]

	EV 단독 (N=22)
재발했거나 사망한 대상의 수 ^a	5 (22.7)
무사례 생존기간[EFS] (월)	
중앙값 (95% CI)	- (6.54, -)
25 번째, 75 번째 백분위수	6.7, -
관찰된 최소, 최대	2.60, 12.32+
다음에서 EFS 비율 (%)	
6 개월 (95% CI)	88.2 (59.86, 96.98)
12 개월 (95% CI) ^b	60.5 (27.96, 82.01)

a. 방사선 영상 스캔으로 인해 PD 한 명, 생검 및 방사선 영상 스캔 둘 다로 인해 PD 한 명, 사망 3 명이 발생했다.

b. 한 명의 대상은 방광절제술 후 6 개월 차 방문 시 반응 평가에서 입력된 데이터 문제로 인해 시험 190 일 (92 일 전)에 검열되었다. 12 개월 EFS 비율은 데이터 수정 후 63.2 (31.69, 83.21)로 업데이트될 것이다.

[1366]

[1367]

EV 단독요법과 RC+PLND를 사용한 MIUC 환자 치료의 안전성도 평가하였다. 표 24는 시험에서 치료 유발 이상 사례[Treatment emergent adverse event, TEAE]의 관찰을 요약한다. 또한 59.1%의 환자가 3등급 이상의 TEAE를 경험했다.

【표 24】

치료 유발 이상 사례[TEAE] 개요

	EV 단독 (N=22) n (%)
임의의 TEAE	22 (100)
EV 관련 TEAE	22 (100)
RC 관련 TEAE	7 (32)
임의의 중대한 TEAE	7 (32)
EV 관련 중대한 TEAE	3 (13.6)
RC 관련 중대한 TEAE	2 (9)

[1368]

[1369] 표 25는 EV 중단, 방광 수술 미수행, 및 사망을 초래하는 TEAE의 관찰을 요약한다.

【표 25】

치료 유발 이상 사례[TEAE] 개요

	EV 단독 (N=22) n (%)
EV 중단을 초래하는 임의의 TEAE	3 (14)
EV 중단을 초래하는 EV 관련 TEAE	3 (14)
방광 수술 미수행을 초래하는 임의의 TEAE	0
방광 수술 미수행을 초래하는 EV 관련 TEAE	0
사망을 초래하는 임의의 TEAE ^a	1 (4.5)
사망을 초래하는 EV 관련 TEAE	0
사망을 초래하는 RC 관련 TEAE	0

[1370] a. 대상의 사망은 EV 또는 RC+PLND와 관련되지 않은 급성 심장마비로 인한 RC+PLND 후에 발생했다.

[1371] 표 26는 시험에 참가한 환자에서 관찰된 구체적인 TEAE를 나열한다.

【표 26】

시험에 참가한 환자에서 관찰된 TEAE

대표 용어	EV 단독 (N=22) n (%)
전체	22 (100)
피로	12 (55)
설사	9 (41)
메스꺼움	8 (36)
탈모증	7 (32)
미각이상	7 (32)
요로 감염	7 (32)
빈혈	6 (27)
저마그네슘혈증	6 (27)
복통	5 (23)
발진 반구진성	5 (23)

[1372]

[1373] 표 27은 시험에 참가한 환자에서 관찰된 구체적인 TEAE를 나열한다.

【표 27】

시험에 참가한 환자에서 관찰된 TEAE

대표 용어	EV 단독 (N=22) n (%)
전체	11 (50)
고혈당증	3 (13.6)
급성 신장 손상	2 (9.1)
소장폐색	2 (9.1)
요로 감염	2 (9.1)
빈혈	1 (4.5)
무력증	1 (4.5)
심방세동	1 (4.5)

[1374]

심방조동	1 (4.5)
출혈성 빈혈	1 (4.5)
심장마비	1 (4.5)
혼란스러운 상태	1 (4.5)
탈수	1 (4.5)
다형성 홍반	1 (4.5)
고포타슘혈증	1 (4.5)
저혈압	1 (4.5)
장폐색	1 (4.5)
리페이스 증가	1 (4.5)
수술 후 소변 누출	1 (4.5)
발진 반구진성	1 (4.5)
좌골신경통	1 (4.5)
상처 감염	1 (4.5)

[1375]

[1376] 가장 흔한 TEAE는 고혈당증(13.6%)(위 표에는 도시되지 않음), 소장 폐쇄(9.1%), 요로 감염(9.1%)이었다.

[1377] 표 28은 EV 중단을 초래하는 TEAE를 나열한다.

【표 28】

EV 중단을 초래하는 TEAE.

대표 용어	EV 단독 (N=22) n (%)
전체	3 (14)
탈수 ^a	1 (5)
다형성 홍반 ^b	1 (5)
발진 반구진성 ^c	1 (5)

a. 대상은 1 주기를 완료했다. AE 발병은 마지막 EV 투여 후 6 일에 발생했다. (Gr3)

b. 대상은 1 주기를 완료했다. AE 발병은 마지막 EV 투여 후 4 일에 발생했다. (Gr3)

c. 대상은 2 주기를 완료했다. AE 발병은 마지막 EV 투여 후 4 일에 발생했다. (Gr3)

[1378]

[1379] 표 29는 용량 수정을 초래하는 TEAE를 나열한다.

【표 29】

용량 수정을 초래하는 TEAE.

대표 용어	EV 단독 (N=22) n (%)
일시적 투여 중단을 초래하는 임의의 TEAE ^{a,b}	3 (14)
일시적 투여 중단을 초래하는 EV 관련 TEAE ^a	2 (9)
용량 감소를 초래하는 임의의 TEAE ^c	2 (9)
용량 감소를 초래하는 EV 관련 TEAE	2 (9)

^a 투여 중단은 CRF에서 수집된 바와 같이 투여 안 함 및 투여 지연을 포함한다. 투여 안 함은 예정된 투여를 건너 뛰는 경우이다. 투여 지연은 예정된 투여 주기에 투여가 발생하지 않은 경우이다.

^b 투여 지연은 Gr2 피로 및 Gr1 설사(둘 다 EV와 관련됨)로 인해 발생했다. 비관련 지연 중 하나는 임상시험 기관의 악천후로 인한 것이었다.

^c 용량 감소는 Gr2 미각이상 및 Gr2 설사(둘 다 EV와 관련됨)로 인해 발생했다.

[1380]

[1381] 표 30은 사망을 초래하는 TEAE를 제공한다.

【표 30】

사망을 초래하는 TEAE

대표 용어	EV 단독 (N=22) n (%)
전체	2 (9)
심장마비 ^a	1 (4.5)

^a 마지막 EV 투여 후 45 일 및 RC+PLND 후 15 일에 사망이 발생했다. EV 또는 RC+PLND와 관련이 없다.

[1382]

[1383] 표 31은 시험에 참가한 환자에서 관찰된 5등급 이상 사례를 나열한다. 세(3) 명의 환자는 시험에 참가하는 동안

RC+PLND와 관련된 5등급 이상 사례를 경험했고, 두 명의 환자에서 이들 AE는 시험 치료 종료 후 30일 후에 발생하였다.

【표 31】

5 등급 이상 사례

5 등급 AE	EV 의 마지막 투여부터의 일수	RC+PLND 부터의 일수	관련성
심장마비	45	15	EV 또는 RC+PLND 와 미관련
급성 신장 손상	142	62	RC+PLND 관련
안장 PE	127	55	RC+PLND 관련

표 32는 특별 관심 대상 TEAE를 나열한다.

【표 32】

특별 관심 대상 TEAE

AECI: 관련 MedDRA 용어로 분류	EV 단독 N=22	
	임의의 등급 n (%)	3 등급 이상 n (%)
임의의 말초 신경병증	5 (23)	0
임의의 피부 반응	12 (55)	2 (9)
임의의 발진	12 (55)	2 (9)
임의의 홍터	1 (5)	1 (5)
임의의 고혈당증 (비금식)	5 (23)	3 (7)
임의의 안구 장애		
안구건조증	5 (23)	0
흐린 시야	2 (9)	0
각막 장애	0	0
임의의 주입 관련 반응	2 (9)	0

6.2.4 결론

신보조제 EV를 사용하여 치료한 시스플라틴 부적격 MIBC 환자에서 관찰된 병리학적 완전 관해율[pCRR]은 시스플라틴 적격 MIUC 환자에서 화학요법을 사용하여 관찰된 비율보다 유리하게 비교된다. 이 시험의 환자에서 신보조제 EV 단독요법에서 관찰된 안전성 프로파일은 알려진 EV 안전성 프로파일과 일치한다. 구체적으로, 3주기의 신보조제 치료는 환자의 내약성이 좋았다.

6.3 실시예 3 - 근침윤성 방광암[MIBC]을 앓는 시스플라틴 부적격 환자(코호트 L)의 치료를 위한 신보조제 엔포투맙 베도틴(ASG-22CE) 단독요법에 이어서, 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제[RC+PLND], 이어서 보조제 엔포투맙 베도틴(즉, 수술 전후 환경에서)에 대한 1b/2상 시험 제안

6.3.1 임상시험에 사용되는 약물

이 실시예에서는 위에 기재된 엔포투맙 베도틴을 사용한다. 이 실시예에 기재된 임상시험계획은 근침윤성 방광암[MIBC]을 앓는 시스플라틴 부적격 환자를 치료하는 데 효과적이다.

6.3.2 시험 요약

6.3.2.1 개요

(i) 시험 약물의 이름

- [1394] 엔포투맙 베도틴(ASG-22CE)
- [1395] (ii) 개발상
- [1396] 1b/2상
- [1397] (iii) 시험 명칭
- [1398] 근침윤성 요로상피암(MIUC)을 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 신보조제 엔포투맙 베도틴(ASG-22CE) 단독요법에 이어서, 근치적 방광절제술 및 골반 림프절 절제(RC+PLND)에 대한 1b/2상 시험.
- [1399] (iv) 시험 목적(들)
- [1400] 일차
- [1401] • 신보조제 및 수술 전후 엔포투맙 베도틴 단독요법의 항종양 활성을 중앙 병리학 검토에 의해 근치적 방광절제술(RC) 및 골반 림프절 절제(PLND)로 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pTON0)이 부재한 것으로 정의된 병리학 적 완전 관해[pCR] 비율로 측정하여 평가하기 위해.
- [1402] 이차
- [1403] • 맹검된 독립적 중앙 검토위원회(BICR)에 의한 시험 요법에 대한 무사례 생존기간[EFS]을 평가하기 위해
- [1404] • 시험자가 시험 요법에 대한 무사례 생존기간[EFS]을 평가하기 위해
- [1405] • 중앙 병리학 검토에 의해 RC+PLND의 검사된 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 미만 및 N0 종양이 있는 환자로 정의되는 병리학 적 병기하향[pDS] 비율을 평가하기 위해
- [1406] • BICR에 의해 무병 생존기간[DFS]을 평가하기 위해
- [1407] • 시험자가 무병 생존기간[DFS]을 평가하기 위해
- [1408] • 전체 생존기간[OS]을 평가하기 위해
- [1409] • 엔포투맙 베도틴 단독요법의 안전성과 내약성을 평가하기 위해
- [1410] • 치료 관련 이상 사례(AE)로 인해 지연된 계획된 RC+PLND의 백분율을 평가하기 위해
- [1411] 추가
- [1412] • 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해
- [1413] • 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커와 임상 결과 측정과의 잠재적 연관성을 평가하기 위해
- [1414] • PK 및 ATA 발병률을 평가하기 위해
- [1415] • 환자가 보고한 경험 및 환자가 보고한 내약성을 평가하기 위해
- [1416] (v) 시험 집단
- [1417] 적격 환자는 ECOG 수행 상태가 0, 1, 또는 2점인 조직학적으로 확인된 근침윤성 방광암(MIBC)[우세한 요로상피형(즉, 50% 초과)]을 앓는 18세 이상의 환자를 포함하며, 이들은 치유 의도의 RC+PLND에 적격한 것으로 간주되고 이를 받는 것에 동의한다.
- [1418] 적격 환자는 병리학 및 영상화 검토를 통해 cT2 T4aN0M0의 임상 병기를 보유해야 한다. 환자는 선별 시 흉부의 정맥[IV] 조영술과 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 포함한 화합물 단층촬영[CT]을 사용한 영상화가 필요하다.
- [1419] 영상화(이전 문장에 기재된 대로)는 등록 28일 전에 실시해야 한다(문헌[American Joint Commission on Cancer, sixth edition]). 진단용 경요도 방광종양 절제술(TURBT)의 연관 병리학 보고서가 있는 종양 샘플은 등록 전에 이용 가능해야 하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 결정되어야 한다. 환자는 적절한

혈액학적 및 장기 기능 검사를 받아야 한다.

- [1420] 적격 대상은 적어도 다음 중 한 개의 기준에 의해 등록 당시 시스플라틴 기반 화학요법에 부적격해야 한다. 30 mL/분 이상 60 mL/분 미만의 GFR, ECOG 수행 상태 2점, NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실, 또는 NYHA III급 심부전. 환자는 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법 또는 방사선 요법을 받은 적이 없어야 한다. 환자는 전에 비근침윤성 방광암[NMIBC]에 대해 방광내 칼메트 게랭균[BCG] 또는 방광내 화학요법을 받은 적이 있을 수 있다.
- [1421] (vi) 계획된 환자의 수
- [1422] 대략 50명의 환자가 이 시험에 등록된다.
- [1423] (vii) 시험 설계
- [1424] 이 시험은 신보조제 및 수술 전후 환경에서 MIBC를 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 단독요법으로서 엔포투맙 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된다. 시험 설계는 도 7에서 도시된다.
- [1425] 엔포투맙 베도틴 단독요법을 사용한 치료는 MIBC 환자에서 평가된다. 이 시험에는 cT2-T4aNOMO 또는 cT1-T4aN1M0 MIBC 환자 대략 50명이 등록한다. 모든 환자는 RC+PLND 전 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 신보조제 엔포투맙 베도틴(1.25 mg/kg)으로, 이어서 RC 후 8주에 시작하여 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 보조제 엔포투맙 베도틴(1.25 mg/kg)으로 치료받는다.
- [1426] 안전성은 SMC에 의해 지속적으로 모니터링된다. SMC가 권장하고 시험의뢰자의 승인이 있는 경우 임의의 코호트에 대해 엔포투맙 베도틴을 확립된 확장(1a/mUC 코호트) 용량인 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용된다.
- [1427] 모든 환자는 첫 치료제 투여 전 90일 이내에 경요도 방광종양 절제술[TURBT]을 받아야 하고, 진단용 TURBT의 조직은 등록 전에 이용 가능하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 간주되어야 한다. 모든 환자는 임상 병기 결정을 위해 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용하여 기준선 TURBT 후 방사선학적 선별 평가를 받는다.
- [1428] 신보조제 치료 후, 질환 진행을 배제하기 위해 RC+PLND 전, 4주 전에 동일한 방사선학적 방식을 통해 병기 재결정을 수행하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다. 방사선학적으로 원격 전이가 없는 환자는 시험 치료 시작 후 12주(84일 ± 7일)에 RC+PLND로 진행한다. AE로 인해 지연이 발생한 경우 환자는 이 기간 외에 RC+PLND를 받도록 허용될 수 있다. AE 이외의 지연이 있는 환자는 의료 모니터 상담을 고려할 수 있다. 수술은 미국 비뇨기과 협회[AUA]/미국 임상 종양 학회[ASCO]/미국 방사선 종양 학회[ASTRO]/비뇨기과 종양 학회[SUO] 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC+PLND로 이루어진다(문헌[Chang 2017]).
- [1429] RC+PLND를 거부하는 임의의 환자는 더 이상 임의의 시험 중재를 받지 않는다. 임상적 완전 관해[cCR]를 달성했거나, 비MIBC로 병기가 하향되었거나, 평가가 완료되지 않은, RC+PLND를 거부하는 환자는 시험 추적관찰에 들어갈 것이고 임상시험계획에서 정의된 일정에 따라 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 질환 평가를 추적관찰받게 될 것이다.
- [1430] 병리학적 CR은 중앙 병리학 검토에 의해 일차 평가변수로서 치유 의도가 있는 RC+PLND 후에 평가된다. RC+PLND 전에 확인된 치유 의도의 수술을 배제하는 방사선학적 질환 진행, 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선학적 질환이 있는 환자에 대한 RC+PLND 수행 실패, RC+PLND 시점에 남아 있는 총 잔존 질환, 방사선학적으로 평가되고/되거나 생검(국소 병리학 검토)으로 확인된 RC 후의 국소 또는 원격 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망은 사례로 간주되고 이러한 환자는 시험상에서 추가 중재를 받지 않고 장기 추적관찰로 전환한다.
- [1431] RC+PLND 후 6주(± 14일)에 모든 환자는 (RC 후 기준선 스캔으로서 동일한 방사선학적 양식을 통해) 영상화를 반복한다. 이때, 새로운 재발성 또는 전이성 질환이 있는 것으로 확인된 환자는 사례가 발생한 것으로 간주되고 시험에 대한 추가 중재를 받지 않고 장기 추적관찰로 전환된다. 방사선학적으로 질환이 없는 환자는 보조제상으로 진행한다. 보조제 요법은 RC 후 8주(± 14일)에 시작해야 하고 환자는 총 6주기 동안 보조제 엔포투맙 베도틴을 투여받는다.
- [1432] RC 후 기준선 영상화 후, RC 후 기준선 스캔으로부터 2년이 끝날 때까지 매 12주(± 7일)에 동일한 방사선학적 방식을 통해 영상화를 수행한다. 시험의 이 기간 후, 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24주(± 14일)로 감소한다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행해야 한다(RECIST 버전 1.1 기준 사용). 코호트 L에서

모든 영상화 스캔은 맹검된 독립적 중앙 검토위원회[BICR]에 의해 후향적으로 평가된다. 영상화는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 계속된다. EFS 사례가 없지만 RC + PLND 후 임의의 시간에 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 임상시험계획에 정의된 일정에 따라 계속된다.

[1433] 영상화는 치료 중단 또는 치료 종료[EOT] 후 ± 4주 이내에 수행되어야 한다. 치료 중단 4주 이내에 영상화를 수행한 경우, 그렇다면, 치료 중단 시 영상화는 필요하지 않다. 임의의 추가 임상시험용 영상화(예를 들어, 요로조영술)의 결과는 전자 CRF[eCRF]에 보고되어야 하고 BICR에 의한 중앙 방사선 평가를 위해 제출되어야 한다.

[1434] 환자는 전자 기기(보고에 선호되는 매체)에서 EuroQOL-5 척도[EQ 5D-5L] 환자 보고 결과[PRO] 평가를 완료한다. 평가는 전자 기기 사용이 불가능한 경우에만 서면으로 보고하거나 진료소 직원이 전화로 보고할 수 있다. (PRO 평가에 대한 상세 사항은 개요의 '다른 평가' 하위 섹션을 참조한다.)

[1435] (viii) 시험약, 용량, 및 투여 방식

[1436] 엔포투맵 베도틴은 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대략 30분에 걸쳐 1.25 mg/kg을 IV 주입으로 투여된다.

[1437] 환자는 RC 후 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 엔포투맵 베도틴을 투여받는다.

[1438] 주입 관련 반응[IRR]이 부재한 경우, 대략 30분의 주입 기간을 달성하기 위해 모든 환자의 주입 속도를 계산해야 한다. 엔포투맵 베도틴은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴은 다른 의약과 혼합되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴 투여 사이에는 적어도 1주(7일)의 간격이 있어야 한다.

[1439] 엔포투맵 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상 변화하거나 용량 조정 기준을 충족하는 경우 용량을 다시 계산해야 한다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용된다. 이러한 경우 용량은 체중 100 kg을 기반으로 계산된다. 이 시험에서 허용되는 최대 용량은 125 mg이다.

[1440] 표 33은 근침윤성 방광암에 대한 엔포투맵 베도틴의 단계 하향 용량 수준을 보여준다.

【표 33】

용량 수준	엔포투맵 베도틴 용량(mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[1441] (ix) 치료 지속 기간

[1442] 환자는 3주기의 엔포투맵 베도틴 단독요법에 이어, 치유 의도의 RC+PLND에 이어, RC+PLND 후 6주기의 엔포투맵 베도틴 단독요법을 받는다.

[1443] 시험은 마지막 환자 등록 후 5년이 경과하거나 장기 추적관찰에 남아 있는 환자가 없는 경우 중 먼저 발생하는 것의 시점에 종료된다. 또한, 임상시험의뢰자는 임의의 시점에 시험을 종료할 수 있다.

[1444] (x) 유효성 평가

[1445] 초기 병기 결정은 주로 진단용 TURBT의 병리학적 소견을 바탕으로 결정되고 현지 실험실에서 검토되고, RECIST 버전 1.1에 따른 방사선 촬영 시험의 병기 결정 영상화로 보완된다. 환자는 임상 병기 결정을 위해 선별 시(등록 전 28일 전) IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용한 영상화가 필요하다. 환자는 반응 평가를 위해 시험 전반에 걸쳐 동일한 영상화 방식을 받아야 한다.

[1446] 시험 치료제의 첫 투여 전 90일 이내에 환자의 진단용 TURBT에서 채취한 중앙 조직 샘플은 중앙 병리학 검토를 위해 발송된다. RC+PLND의 조직 샘플도 병리학적 반응 평가의 중앙 병리학 검토를 위해 전송된다. 중앙 반응은 병리학 검토 분석에 의해 치유 의도가 있는 RC+PLND 후에 평가된다. 병리학적 병기 결정 정보는 TNM 분류, 조직학, 림프절 수, 및 수술 절제면을 포함한다.

[1447] 또한 개요의 시험 설계 하위 섹션에 요약된 대로 연속 영상화를 사용하여 질환 재발에 대해 환자를 추적한다.

질환 재발은 RECIST 버전 1.1(시험자 평가)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행에 따라 결정된다. 가능한 경우 질환 진행 당시 선택적 종양 생검을 사용하여 질환 진행을 기록할 수도 있다.

[1449] 치료 관련 AE로 인한 치유 의도가 있는 계획된 RC+PLND(시험 치료제의 마지막 투여 후 12주 초과로 정의됨)의 지연이 기록된다.

[1450] (xi) **약동학 및 ATA 평가**

[1451] 약동학(PK) 및 항치료성 항체(ATA)에 대한 혈액 샘플을 시험 전반에 걸쳐 특정 시점에 채취된다. 검증되거나 적절한 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장 내 엔포투맙 베도틴 ADC, 총 항체[Tab], 및 MMAE의 농도를 측정한다. 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사산물과 같은 다른 엔포투맙 베도틴 관련 종의 가능한 분석을 위해 PK 샘플을 수집하고 보관한다.

[1452] (xii) **바이오마커 평가**

[1453] 말초 혈액, 소변, 및 종양 생검은 임상시험계획에 특정된 시점에 채취된다. 반응, 저항성, 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적 및 예후적 바이오마커는 시험 치료제로 치료하기 전 및 치료 동안 모니터링된다. (MIBC 구성 요소에 대해) RC+PLND에서 수득한 종양 샘플을 사용하여 임상 작용 및 저항성 기전을 특성 분석한다.

[1454] 신규한 바이오마커를 확인하려면 진단용 TURBT 표본 및 RC+PLND의 종양 조직이 필요하다(미세 바늘 흡인은 적절하지 않음). 추가 치료 후 생검이 SOC의 일부로 수행되는 경우, 샘플은 치료제에 대한 반응 바이오마커와 작용 및 저항성 기전을 더 확인하는 데 사용될 수도 있다.

[1455] 종양 조직의 바이오마커 평가에는 유전자 발현[GE] 및 돌연변이 부담 측정, 종양 미세환경[TME] 및 종양 하위 유형의 특성 분석 및 약물 효과가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 검정에는 넥틴-4 및 PD-L1에 대한 면역조직화학[IHC]과 RNA 및 DNA의 차세대 염기서열 분석[NGS]이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 혈액 샘플의 바이오마커 평가에는 순환 혈액 세포 하위 집단의 기준선 및 약물 유발 변화 측정, 면역검정 및 순환 질환 지표가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 혈액 및 소변 검정은 순환 종양 DNA, 효소 결합 면역흡착 검정[ELISA]과 같은 단백질체 방법론, 종양 저항성 또는 요법 저항성의 마커로서 면역검정, 및 면역 세포 하위집합 및 사이토카인의 풍부도를 포함하는 면역 기능의 마커를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않을 수 있다.

[1456] 선택적인 조직 샘플 제출의 다른 조직(예를 들어, 피부)에 대해 약물 및 의약품, 핵산, 및 단백질의 조직 수준을 포함하는 바이오마커를 분석하여 치료제에 대한 저항성 또는 민감성 기전과의 가능한 연관성뿐만 아니라 치료제와 연관된 역학적 변화를 조사할 수도 있다. 분석 방법은 IHC, DNA 및 RNA의 NGS, T세포 수용체 베타 체서열 분석, 중합효소 연쇄 반응, 유세포 분석법, 및 면역검정을 포함한다.

[1457] (xiii) **다른 평가**

[1458] PRO 평가는 EQ 5D 5L을 사용하여 완료된다. 평가는 신보조제 1~3주기 1일 차 및 8일 차 투여 전 2일 이내에 전자 기기(보고에 선호되는 매체)에서 완료된다. 신보조제 주기가 완료된 후 환자는 RC+PLND(해당되는 경우) 및 EOT에서 ePRO를 한 번 완료한다. RC+PLND(해당되는 경우) 및 EOT 이후 환자는 (추적관찰 기간 동안) 2년 동안 매 12주에 PRO 평가를 한 번 완료하고 그 이후에는 (장기 추적관찰 기간 동안) 매 24주에 PRO 평가를 한 번 완료한다. 투여 방문일에, 평가는 시험 약물 투여 전에 완료되어야 한다. 평가는 전자 기기 사용이 불가능한 경우에 서면으로 보고하거나 진료소 직원이 전화로 보고할 수 있다.

[1459] (xiv) **안전성 평가**

[1460] 안전성 평가는 안전성 감시 과정을 통해 수집된 정보를 기반으로 하며 중대한 이상 사례[SAE], 병용 의약, 신체 검사 결과, 심장 모니터링, 및 실험실 검사를 포함하는 기록된 AE의 데이터를 포함한다. 안전성은 SMC에 의해 시험 과정 동안 모니터링될 것이다.

[1461] (xv) **통계적 방법**

[1462] (a) 주요 안전성 평가변수 분석

[1463] 안전성 분석은 AE의 유형, 발생률, 중증도, 중대성, 및 관련성과 실험실 이상의 유형, 발생률 및 중증도를 평가한다. 특별 관심 대상 AE[AESI]의 발생률, 기간 및 해결 방법이 요약된다.

[1464] (b) 주요 유효성 평가변수 분석

- [1465] 관찰된 병리학적 완전 관해율[pCRR] 및 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법론을 사용하여 코호트별로 제공된다.
- [1466] (c) 샘플 크기
- [1467] 대략 50명의 환자가 등록될 수 있다.
- [1468] 샘플 크기는 공식적인 가설 검사를 위한 검정력 계산을 기반으로 하지 않지만 95% CI를 특징으로 하는 pCRR 추정치의 정밀도를 기반으로 선택된다.
- [1469] 예시 목적을 위해 표 34는 pCRR이 30% 또는 40%이고 샘플 크기가 환자 50명이라고 가정하는 양면 95% CI를 요약한다.

【표 34】

pCRR	95% 정확한 CI (n=20)	95% 정확한 CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

[1470]

6.3.3 목적

[1471]

일차 목적

[1472]

일차 목적은 중앙 병리학 검토에 의해 RC 및 PLND에서 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pTON0)이 부재한 것으로 정의되는 pCR 비율에 의해 측정된 신보조제 및 수술 후 엔포투맵 베도틴 단독요법 또는 신보조제 엔포투맵 베도틴의 항종양 활성을 평가하는 것이다

[1473]

이차 목적은 다음을 포함한다.

[1474]

- BICR가 시험 요법에 대한 EFS를 평가하기 위해,
- 시험자가 시험 요법에 대한 EFS를 평가하기 위해,
- 중앙 병리학 검토에 의해 RC+PLND의 검사된 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 미만 및 N0 종양이 있는 환자로 정의되는 병리학적 병기하향[pDS] 비율을 평가하기 위해,
- BICR가 DFS를 평가하기 위해,
- 시험자가 DFS를 평가하기 위해,
- OS를 평가하기 위해,
- 엔포투맵 베도틴 단독요법의 안전성과 내약성을 평가하기 위해, 그리고
- 치료 관련 AE로 인해 지연된 계획된 RC+PLND의 백분율을 평가하기 위해.

[1475]

[1476]

[1477]

[1478]

[1479]

[1480]

[1481]

[1482]

추가 목적은 다음을 포함한다.

[1483]

- 넥틴-4 및 PD-L1 발현 수준을 평가하기 위해,
- 생물학적 활성 및 질환 저항성의 바이오마커, 및 임상 결과 측정과의 잠재적 연관성을 평가하기 위해,
- PK 및 ATA 발병률을 평가하기 위해, 그리고
- 환자가 보고한 경험 및 환자가 보고한 내약성을 평가하기 위해.

[1484]

[1485]

[1486]

[1487]

평가변수

[1488]

일차 평가변수

[1489]

이 시험의 주요 유효성 평가변수는 중앙 병리학 검토에 의한 pCR 비율이다.

[1490]

[1491] 이차 평가변수

- [1492] • BICR에 의한 EFS.
- [1493] • 시험자 평가에 의한 EFS.
- [1494] • 중앙 병리학 검토에 의한 pDS 비율.
- [1495] • BICR에 의한 DFS.
- [1496] • 시험자 평가에 의한 DFS.
- [1497] • OS.
- [1498] • AE의 유형, 발생률, 중증도, 중대성, 및 관련성.
- [1499] • 실험실 이상 유형, 발생률, 및 중증도, 및
- [1500] • 치료 관련 AE로 인해 지연된(마지막 치료제 투여 후 12주 이후) 계획된 RC+PLND의 백분율.

[1501] 추가 평가변수

- [1502] • 넥틴-4 발현 상태와 반응의 관계를 포함하는 임상 활성의 탐색적 바이오마커.
- [1503] • 엔포투맙 베도틴, MMAE, 및 Tab의 선택된 혈장 또는 혈청 PK 매개변수.
- [1504] • 엔포투맙 베도틴에 대한 ATA 발병률, 및

[1505] EQ-5D-5L의 PRO 평가에서 기준선에서의 변화

[1506] 6.3.4 시험 계획

[1507] 6.3.4.1 시험 설계 요약

[1508] 이 시험은 신보조제 및 수술 전후 환경에서 MIBC를 앓는 시스플라틴 부적격 환자의 치료를 위한 단독요법으로서 엔포투맙 베도틴의 안전성 및 항종양 활성을 평가하기 위해 설계된다.

[1509] 엔포투맙 베도틴 단독요법을 사용한 치료는 MIBC 환자에서 평가된다. 이 시험에는 cT2-T4aNOMO 또는 cT1T4aN1M0 MIBC 환자 대략 50명이 등록한다. 환자는 RC+PLND 전 총 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 신보조제 엔포투맙 베도틴(1.25 mg/kg)으로, 이어서 RC 후 8주에 시작하여 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 보조제 엔포투맙 베도틴(1.25 mg/kg)으로 치료받는다.

[1510] 안전성은 SMC에 의해 지속적으로 모니터링된다. SMC가 권장하고 시험의뢰자가 승인한 경우 임의의 코호트에 대해 엔포투맙 베도틴을 확립된 확장(1a/mUC 코호트) 용량인 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용된다. 근침윤성 방광암 코호트에 대한 엔포투맙 베도틴의 단계 하향 용량 수준은 하기 표 35에 예시된다.

【표 35】

용량 수준	엔포투맙 베도틴 용량(mg/kg)
1	1.25
-1	1
-2	0.75

[1511]

[1512] 모든 환자는 첫 치료제 투여 전 90일 이내에 TURBT를 받아야 하고, 진단용 TURBT의 조직은 등록 전에 이용 가능하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 간주되어야 한다. 모든 환자는 임상 병기 결정을 위해 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용하여 기준선 TURBT 후 방사선학적 선별 평가를 받는다. CT 요로조영술 또는 MRI 요로조영술은 임상시험계획에 특정된 MIBC 환자에 대한 복부 및 골반 스

캔 요구 사항을 충족하기 위해 허용되는 영상화 방법이다.

- [1513] 신보조제 치료 후, 질환 진행을 배제하기 위해 RC+PLND 전, 4주 전에 동일한 방사선허적 방식을 통해 병기 재결정을 수행하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다. 방사선허적으로 원격 전이가 없는 환자는 시험 치료 시작 후 12주(84일 ± 7일)에 RC+PLND로 진행한다. AE로 인해 지연이 발생한 경우 환자는 이 기간 외에 RC+PLND를 받도록 허용될 수 있다. AE 이외의 지연이 있는 환자는 의료 모니터 상담을 고려할 수 있다. 수술은 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC+PLND로 이루어질 것이다(문헌[Chang 2017]).
- [1514] RC+PLND를 거부하는 임의의 환자는 더 이상 임의의 시험 중재를 받지 않는다. cCR을 달성했거나, NMIBC로 병기가 하향되었거나, 평가가 완료되지 않은, RC+PLND를 거부하는 환자는 시험 추적관찰에 들어가고 임상시험계획에서 정의된 일정에 따라 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 질환 평가를 추적관찰받게 된다.
- [1515] pCR은 일차 평가변수이고, RC+PLND에서 검사한 조직에 생존 가능한 종양(pTON0)이 부재한 것으로 정의된다. pCR은 치유 의도가 있는 RC+PLND 후 중앙 병리학 검토를 통해 평가된다. RC+PLND 전에 확인된 치유 의도의 수술을 배제하는 방사선허적 질환 진행, 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선허적 질환이 있는 참가자에 대한 RC+PLND 수행 실패, RC+PLND 시점에 남아 있는 총 잔존 질환, 방사선허적으로 평가되고/되거나 생검(국소 병리학 검토)으로 확인된 RC 후의 국소 또는 원격 재발 또는 임의의 원인으로 인한 사망은 사례로 간주되고 이러한 환자는 시험상에서 추가 중재를 받지 않을 것이고 장기 추적관찰로 전환할 것이다.
- [1516] RC+PLND 후 6주(± 14일)에 모든 환자는 RC 후 기준선 스캔으로서 (동일한 방사선허적 양식을 통해) 영상화를 반복한다. 이때, 새로운 재발성 또는 전이성 질환이 있는 것으로 확인된 환자는 사례가 발생한 것으로 간주되고 시험에 대한 추가 중재를 받지 않고 장기 추적관찰로 전환된다. 방사선허적으로 질환이 없는 환자는 보조제상으로 진행한다. 보조제 요법은 RC 후 8주(± 14일)에 시작해야 하고 환자는 총 6주기 동안 보조제 엔포투맵 베도틴을 투여받을 것이다.
- [1517] RC 후 기준선 영상화 후, RC 후 기준선 스캔으로부터 2년이 끝날 때까지 매 12주(± 7일)에 동일한 방사선허적 방식을 통해 영상화를 수행한다. 시험의 이 기간 후, 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24주(± 14일)로 감소한다. 질환 진행이 의심될 때마다 중앙 영상화도 수행해야 한다(RECIST 버전 1.1 기준 사용). 환자의 모든 영상화 스캔은 BICR에 의해 후향적으로 평가된다. 영상화는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 계속될 것이다. EFS 사례가 없지만 RC + PLND 후 임의의 시간에 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 임상시험계획에 정의된 일정에 따라 계속된다.
- [1518] EOT 방문은 환자가 요구된 모든 시험 중재(시험 중재는 RC+PLND 포함함)를 완료하거나 요구된 모든 시험 중재를 완료하기 전에 중단한 후 30~37일 이내에 발생해야 한다. EOT 평가는 세극등 검사를 제외하고 암에 대한 새로운 요법을 시작하기 전에 수행해야 한다(세극등 검사는 마지막 투여 후 4주 후에 수행해야 함).
- [1519] 영상화는 치료 중단 또는 EOT 후 ± 4주 이내에 수행되어야 한다. 치료 중단 4주 이내에 영상화를 수행한 경우, 그렇다면, 치료 중단 시 영상화는 필요하지 않다. 임의의 추가 임상시험용 영상화(예를 들어, 요로조영술)의 결과는 eCRF에 보고되어야 하고 BICR에 의한 중앙 방사선허 평가를 위해 제출되어야 한다.
- [1520] 환자는 전자 기기(보고에 선호되는 매체)에서 EQ 5D-5L PRO 평가를 완료한다. 평가는 전자 기기 사용이 불가능한 경우에 서면으로 보고하거나 진료소 직원이 전화로 보고할 수 있다.
- [1521] **6.3.4.2 시험 설계에 대한 논의 및 근거**
- [1522] 이 시험은 MIBC 환자의 수술 전후 환경(즉, 신보조제에 이어, 보조제)에서 엔포투맵 베도틴 단독요법에 대한 안전성 및 유효성 데이터를 제공한다. 엔포투맵 베도틴 1.25 mg/kg는 치유 의도가 있는 RC+PLND 전에 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 투여된다. RC 후, 환자는 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 엔포투맵 베도틴 1.25 mg/kg IV를 투여받는다.
- [1523] SMC는 시험 전반에 걸쳐 안전성을 모니터링한다. 안전성 평가변수는 치료 요법의 안전성을 평가하는 데 적절하다. 시험의 이 구성 요소(중앙 검토에 의한 pCR 비율)의 주요 유효성 평가변수는 항종양 활성의 직접적인 척도이다. 이는 기준선, RC 전뿐만 아니라, 보조제 및 RC 후 단계에서 조영제 강화 영상화로 보완된다. 이 시험에서 pCR 비율의 중요성을 더 평가하기 위해 EFS, DFS, 및 OS를 이차 평가변수로서 평가했다.

- [1524] (i) 치료군에 환자를 배정하는 방법
- [1525] 이 시험에는 환자를 순차적으로 등록한다.
- [1526] (ii) 맹검
- [1527] 이는 공개 라벨 시험이다.
- [1528] **6.3.5 시험 집단**
- [1529] **6.3.5.1 선정 기준**
- [1530] 환자는 요로상피 조직학이 50% 이상 우세한 조직학적으로 확인된 MIBC(이전에는 이행세포암종으로 알려짐)를 앓고 있어야 한다.
- [1531] • 임상 병기 cT2-T4aNOMO 또는 cT1-T4aN1M0은 치료제 첫 투여 전 90일 이내에 TURBT에 의해 결정되고, 등록 후 28일 내에 IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술에 의해 결정된다. pT1 질환을 앓는 참가자는 영상화에서 N1 질환이 있는 경우에만 적격하다.
- [1532] • 요로상피암이 50% 초과로 우세한 경우에 한해 혼합 세포 유형이 적격하다.
- [1533] • 형질세포양 종양 및/또는 신경내분비 종양 환자는 성분 백분율에 관계없이 부적격하다.
- [1534] • 방광에서 기원하지 않은 요로상피 종양(예를 들어, 상부 요로 종양, 요도 종양)은 부적격하다.
- [1535] • 단축에서 10 mm 미만의 림프절은 정상으로 간주될 것이다.
- [1536] 환자는 시스플라틴에 부적격해야 한다. 다음 기준 중 적어도 하나를 충족하는 경우, 환자는 시스플라틴 부적격으로 간주될 것이다.
- [1537] • 30 mL/분 이상 60 mL/분의 GFR(콕크로프트-가울트 공식, MDRD 또는 24시간 소변으로 측정).
- [1538] • ECOG 수행 상태 2점.
- [1539] • NCI CTCAE 버전 4.03 2등급 이상 청력 상실.
- [1540] • NYHA III급 심부전.
- [1541] • 등록에 적격한 환자는 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선요법, 또는 방사선 요법을 받은 적이 없어야 한다. 환자는 전에 NMIBC에 대해 방광내 칼메트 게랑균[BCG] 또는 방광내 화학요법을 받은 적이 있을 수 있다.
- [1542] 최소 연령 18세.
- [1543] ECOG 수행 상태 0, 1, 또는 2점
- [1544] 시험자가 평가한 예상 기대 수명 3개월 이상.
- [1545] 시험 치료제의 첫 투여 90일 전에 수행된 진단용 TURBT의 연관 병리학 보고서가 있는 종양 샘플은 등록 전에 이용 가능해야 하고 병리학 검토 및 바이오마커 분석에 충분한 것으로 결정되어야 한다. 참고: 제출된 TURBT 생검에는 질환 병기 확인을 위해 배뇨근이 포함되어야 한다.
- [1546] 환자는 비뇨기과 의사 및/또는 종양 전문의에 의해 RC+PLND에 적격하다고 간주되어야 하고 AUA/ASTRO/ASCO/SUO 지침에 따라 치유 의도의 표준 RC+PLND(해당되는 경우 전립선 절제술 포함)를 받는 데 동의해야 한다(섹션 6.3.13에 참조됨).
- [1547] 다음 표에 정의된 바와 같이 적합한 혈액학적 및 기관 기능을 가지고 있다. 표본은 시험 치료 시작 전 7일 이내에 채취되어야 한다.

【표 36】

신체계	실험실 값
혈액학적:	
ANC	1,500/ μ L 이상
혈소판	100,000/ μ L 이상
헤모글로빈	9.0 g/dL 이상 또는 5.6 mmol/L 이상*
신장:	
측정된 또는 계산된 ^b $1.5 \times \text{ULN}$ 이하의 CrCl 및/또는 크레아티닌, 현지 지침에서 평가를 둘 다 요구하는 경우 크레아티닌 수준과 크레아티닌 청소율 둘 다 적용 가능하다. (CrCl 대신 GFR 을 사용할 수도 있음)	크레아티닌 수준이 있는 참가자의 경우 30 mL/분 이상 $1.5 \times$ 임상시험실시기관 ULN 및/또는 크레아티닌 수준 미만 $1.5 \times$ 정상 상한치 [ULN] 이하
간:	
혈청 총 빌리루빈	$1.5 \times \text{ULN}$ 이하 또는 총 빌리루빈 수준이 $1. \times \text{ULN}$ 초과인 참가자의 경우, ULN 이하의 직접 빌리루빈 길버트병 환자의 경우 $3 \times \text{ULN}$ 이하
AST(SGOT) 및 ALT(SGPT)	$3 \times \text{ULN}$ 이하
응고:	
INR 또는 PT aPTT 또는 PTT	PT 또는 aPTT 가 항응고제의 의도된 사용 치료 범위 내에 있는 한, 참가자가 항응고제 요법을 받고 있지 않은 한, $1.5 \times \text{ULN}$ 이하

참고: 표 36 은 치료에 대한 적격성 평가의 실험실 값 요구 사항을 포함한다. 실험실 값 요구 사항은 특정 화학요법의 투여에 대한 현지 규정 및 지침에 따라 개조되어야 한다.

ALT(SGPT) = 알라닌 아미노전이효소 [Alanine aminotransferase] (혈청 글루탐산 피루브 아미노전이효소), ANC = 절대 호중구 수 [Absolute neutrophil count], aPTT = 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간 [Activated partial thromboplastin time], AST(SGOT) = 아스파테이트 아미노전이효소 [Aspartate aminotransferase] (혈청 글루탐산 옥살로아세트산 아미노전이효소), CrCl = 크레아티닌 청소율 [Creatinine clearance], GFR = 사구체 여과율 [Glomerular filtration rate]

*기준은 에리스로포이에틴 의존성 없음 및 지난 2 주 이내에 농축 적혈구 [pRBC] 수혈 없음을 충족해야 한다.

^b크레아티닌 청소율 [CrCl]은 콕크로프트-가울트 방법, 신장 질환 방정식의 식이 수정 [MDRD], 또는 24 시간 소변 채취를 사용하여 임상시험실시기관 표준에 따라 계산해야 한다.

[1548]

[1549]

가임 여성 대상은 여성으로 출생한 임의의 자로서, 초경을 경험하고 외과적 불임(예를 들어, 자궁적출술, 양쪽 난관절제술, 양쪽 난소절제술)을 경험하지 않았거나 폐경을 완료하지 않았다. 폐경은 다른 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 원인의 부재하에 45세 초과인 사람에서 12개월의 무월경으로 임상적으로 정의된다. 가임 여성 대상은 다음 조건을 충족해야 한다.

[1550]

- 시험 동안 및 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 임신을 시도하지 않는 데 동의한다.

[1551]

- 1일 차 전 3일 이내의 소변 또는 혈청 임신 검사(최소 민감도 25 mIU/mL 또는 베타 인간 융모 생식샘 자극호르몬 [β -hCG]의 등가 단위) 결과가 음성이어야 한다. 임신 상태 결과가 음성인 검증 문서 및 위양성 결과가 있는 여성 대상이 참여하기에 적격하다.

[1552]

- 이성애적 활동이 있는 경우 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법(섹션 6.3.14에 기재된 바와 같음)을 일관되게 사용해야 한다.

[1553]

- 여성 대상은 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 모유 수유 또는 난자 기증을 하지 않는 것에 동의해야 한다.

[1554]

자녀의 아버지가 될 수 있는 남성 대상은 남성으로 출생한 임의의 자로서, 고환이 있고 외과적 불임(예를 들어, 정관절제술, 이후 시술이 효과적이었음을 입증하는 임상검사)을 경험하지 않았다. 자녀의 아버지가 될 수 있는 남성 대상은 다음 조건을 충족해야 한다.

[1555]

- 선별에서 시작하여 시험 기간 내내, 그리고 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 정자를 기증해서는 안 된다. 남성 대상은 시험 치료로 인한 생식 기능 및 생식력에 대한 부정적인 위험에 대한 정보를 제공받는다. 남성 대상은 치료 전에 생식력 보존 및 정자 동결 보존에 대한 정보를 찾으려 조언을 받아야 한다.

- [1556] • 선별에서 시작하여 시험 기간 내내 계속해서, 그리고 계속해서 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 실패율이 1% 미만인 매우 효과적인 피임 방법(부록 M에 기재된 바와 같음)을 일관되게 사용해야 한다.
- [1557] • 임신 또는 모유 수유 파트너(들)가 있는 남성 대상은 임신 지속 기간 동안 또는 파트너가 시험 기간 전체에 걸쳐 모유 수유를 하는 시간 동안, 및 시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월 동안 정액에 대한 이차 노출을 방지하기 위해 두 가지의 피임 옵션(부록 M에 기재된 바와 같음) 중 하나를 일관되게 사용해야 한다.
- [1558] 환자는 서면 사전 동의를 제공해야 한다.
- [1559] **6.3.5.2 제외 기준**
- [1560] 전에 MIBC에 대한 전신 치료, 화학방사선 요법 및/또는 방사선 요법을 받은 적이 있다.
- [1561] 전에 임의의 CPI 치료를 받은 적이 있다. CPI는 PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 또는 PD-L2 억제제(아테졸리주맵, 캄브롤리주맵, 니볼루맵, 더발루맵, 또는 아벨루맵을 포함하지만 이에 제한되지는 않음)로 정의된다.
- [1562] 전에 또 다른 자극성 또는 공동 억제성 T세포 수용체(CD137 효능제, CTLA 4 억제제, 또는 OX-40 효능제를 포함하지만 이에 제한되지는 않음)에 대한 작용제로 임의의 치료를 받은 적이 있다.
- [1563] 영상화에서 N2 이상의 결절 질환의 증거.
- [1564] 영상화에서 전이성 질환의 증거.
- [1565] 임의의 NMIBC 또는 MIBC를 제거하기 위해 방광 부분 절제술을 받은 적이 있다.
- [1566] 진행 중인 2등급 이상의 감각 또는 운동 신경병증.
- [1567] 고용량의 스테로이드(10 mg/일 초과)의 프레드니손 또는 등가물) 또는 다른 면역억제제 의약이 필요한 병태를 앓는 환자는 제외된다. 활동성 자가면역 질환이 부재한 경우 흡입형 또는 국소 스테로이드가 허용된다.
- [1568] 요로상피암에 대해 엔포투맵 베도틴 또는 다른 MMAE 기반 ADC를 사용한 이전의 치료.
- [1569] 시험 약물의 첫 투여 전 3년 이내에 또 다른 침윤성 악성종양의 이력 또는 이전에 진단된 악성종양으로 인한 잔존 질환의 임의의 증거가 있는 대상. 비흑색종 피부암 또는 임의의 유형의 상피내암종(완전 절제술을 수행한 경우)을 앓는 대상은 허용된다.
- [1570] 시험 진입 적어도 1년 전에 근치적 의도로(외과적으로 또는 방사선 요법으로) 치료받은 전립선암의 이력(T2NXMX 이하 글리슨 점수 7점 이하)은 허용 가능하다. 단, 대상이 전립선암이 없는 것으로 고려되고, 다음 기준이 충족되는 경우에 한한다.
- [1571] • 근치적 전립선 절제술을 경험한 참가자는 1년 초과 동안 및 선별 시 검출 불가능한 PSA를 가져야 한다.
- [1572] • 방사선을 받은 참가자는 (1개월 초과 간격으로 측정된 적어도 세 개의 값에 기반하여) 1년 초과 PSA 배가 시간 및 생화학적 재발에 대한 피닉스 기준을 충족하지 않는 총 PSA 값(즉, 최저치 초과 2.0 ng/mL 미만)을 가져야 한다.
- [1573] 1년 초과 PSA 배가 시간(1개월 초과 간격으로 측정된 최소 세 개 값 기준)으로 적극적 감시를 받고 있는 치료되지 않은 저위험 전립선암(글리슨 점수 6점 이하) 참가자도 적격하다.
- [1574] 엔포투맵 베도틴 첫 투여 당시 활동성 감염(바이러스, 박테리아 또는 진균)에 대해 현재 전신 항균 치료를 받고 있다. 일상적인 항균 예방은 허용된다.
- [1575] B형 간염 표면 항원 및/또는 항B형 간염 핵심 항체가 양성인 환자, PCR 검정 결과가 음성인 환자에게는 보편적인 예방 조치나 선제적 접근법을 사용하는 것이 허용된다. 접근법은 항암 요법을 받는 환자에 대한 지역 또는 국가 지침에 따라 선택될 것이다.
- [1576] 활성 C형 간염 감염 또는 알려진 HIV 감염. C형 간염 감염의 완치 치료를 받은 대상은 12주 이상의 지속된 바이러스 반응에 대해 기록된 경우 허용된다. 현지 보건당국이 의무화하지 않는 한 HIV 검사가 필요하지 않다.
- [1577] 활성 결핵을 앓는 환자.
- [1578] 엔포투맵 베도틴의 첫 투여 전 6개월 이내에 대뇌 혈관 사례(뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작), 불안정 협심증,

심근경색, 또는 NYHA IV급(부록 E를 참조한다)과 일치하는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 기록된 이력.

[1579] 활성 각막염 또는 각막 궤양 환자. 표층 점상 각막염 환자는 시험자의 견해에 따라 장애가 적절히 치료받고 있다면 허용된다.

[1580] 지난 2년 동안 전신 치료(즉, 질환 조절제, 코르티코스테로이드, 또는 면역억제 약물 사용)가 필요했던 활동성 자가면역 질환이 있다. 대체 요법(예를 들어, 싸이룩신, 인슐린, 또는 부신 또는 뇌하수체 부전을 위한 생리학 적 코르티코스테로이드 대체 요법)은 전신 치료의 형태로 간주되지 않고, 허용된다.

[1581] 특발성 폐섬유증, 기질화 폐렴, 약물유도 폐렴, 특발성 폐렴의 이력, 또는 선별 흉부 CT 스캔에서 활동성 폐렴의 증거.

[1582] 이전의 동종 줄기세포 또는 고형 장기 이식.

[1583] 시험 약물의 첫 투여 전 30일 이내에 약독화 생백신 투여. 생백신의 예는 홍역, 볼거리, 풍진, 수두 [Varicella]/대상포진(수두[Chicken pox]), 황열병, 광견병, BCG, 및 장티푸스 백신이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 계절성 인플루엔자 주사용 백신은 일반적으로 사멸된 바이러스 백신이므로 허용된다. 그러나 비강 내 인플루엔자 백신(예를 들어, 플루미스트®)은 약독화 생백신이므로 허용되지 않는다.

[1584] 시험자의 의견으로 환자가 계획된 치료 및 추적관찰을 받거나 견딜 수 있는 능력을 손상시킬 수 있는 다른 기저 병태, 시험 요구 사항에 협조하는 데 방해가 될 임의의 알려진 정신 질환 또는 약물 남용 장애.

[1585] 제어되지 않은 당뇨병을 앓는 환자. 제어되지 않은 당뇨병은 이외에 달리 설명되지 않는 연관된 당뇨병 증상(다뇨증 또는 다음다갈증)과 함께 HbA1c 8% 이상 또는 HbA1c 7% 내지 8% 미만으로 정의된다.

[1586] 6.3.6 치료

[1587] 6.3.6.1 투여된 치료제

[1588] 이 시험의 환자는 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 IV 주입으로 1.25 mg/kg 용량의 엔포투맵 베도틴을 투여받는다. 수술은 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침에 따라 치유 의도가 있는 RC + 양측 PLND로 이루어진다(문헌[Chang 2017]). 환자는 RC+PLND 후 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일과 8일에 엔포투맵 베도틴 또한 투여받는다.

[1589] SMC가 권장하고 시험의뢰자가 승인한 경우 임의의 코호트에 대해 엔포투맵 베도틴을 확립된 확장 코호트 용량인 1.25 mg/kg 미만으로 낮추는 용량 수준(최대 두 개 수준) 단계 하향이 허용될 것이다.

[1590] 6.3.6.2 임상시험용 시험약물

[1591] (i) 설명

[1592] 엔포투맵 베도틴은 항체의 시스템인 잔기에 대한 MMAE 및 링커 하위 단위 둘 다를 포함하는 화학적 중간체의 접합에 의해 생성된다. 생성되는 ADC는 항체당 평균 3.8개의 약물 분자를 포함한다. 엔포투맵 베도틴 의약품은 IV 투여를 위해 제구성해야 하는 멸균, 방부제 무함유, 백색 내지 회백색의 동결건조된 분말이다. 엔포투맵 베도틴은 30 mg 단위 투여 바이알에 공급된다.

[1593] (ii) 용량 및 투여

[1594] 엔포투맵 베도틴은 RC+PLND 전 3주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 대략 30분에 걸쳐 1.25 mg/kg을 IV 주입으로 투여된다. 또한, 환자는 RC 후 총 6주기 동안 매 3주 주기의 1일 차 및 8일 차에 엔포투맵 베도틴을 투여받는다.

[1595] IRR이 부재한 경우, 대략 30분의 주입 기간을 달성하기 위해 모든 환자의 주입 속도를 계산해야 한다. 엔포투맵 베도틴은 IV 푸시 또는 볼루스로 투여되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴은 다른 의약과 혼합되어서는 안 된다. 엔포투맵 베도틴 투여 사이에는 적어도 1주(7일)의 간격이 있어야 한다.

[1596] 엔포투맵 베도틴 용량은 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 계산된다. 환자의 체중이 기준선 또는 이전 주기의 10% 이상 변화하거나 용량 조정 기준을 충족하는 경우 용량을 다시 계산해야 한다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자를 제외하고는 실제 체중이 사용된다. 이러한 경우 용량은 체중 100 kg을 기반으로 계산된다. 이 시험에서 허용되는 최대 용량은 125 mg이다.

[1597] 엔포투맵 베도틴을 투여하는 동안과 주입 후 처음 3주기 동안 적어도 60분 동안 환자를 관찰해야 한다. 최적의

환자 치료와 일치하는 모든 지원 조치는 임상시험실시기관 표준에 따라 시험 전반에 걸쳐 제공되어야 한다.

[1598] 주입 부위의 발적, 부종, 통증, 및 감염을 투여 도중 및 투여 후 언제든지 면밀히 모니터링해야 한다. 투여 시 또는 주입 후 발적이나 불편감을 즉시 보고하도록 환자에게 조언해야 한다. 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, 임상시험실시기관 표준에 따라 화학요법제의 투여 및 혈관 외 유출을 방지하기 위해 취한 예방조치에 대한 임상시험실시기관 지침을 따를 것이다. 엔포투맵 베도틴 혈관 외 유출의 경우, 의료 모니터/임상시험의뢰자와 상담 및 추가 논의가 있을 때까지 병용 약물(들)을 보류해야 한다.

[1599] iii) 엔포투맵 베도틴의 용량 수정

[1600] 독성의 유형과 중증도에 따라 1 또는 2회 용량 수준(표 35를 참조한다)만큼 환자 내 용량 감소가 허용된다. 용량 감소가 필요한 환자는 독성이 시험 약물 중단을 필요로 하지 않고 기준선으로 돌아왔거나 1등급 이하인 경우, 한 개 용량 수준으로 다시 증량할 수 있다(즉, 0.75 mg/kg으로 감소한 환자는 1 mg/kg으로만 재증량할 수 있다). 독성이 재발하는 경우 재증량은 허용되지 않을 것이다. 2등급 이상의 각막 AE가 있는 환자는 용량을 재증량하는 것이 허용되지 않을 것이다.

[1601] 엔포투맵 베도틴 연관 독성에 대한 용량 수정 권장 사항을 표 37 및 표 38에 제시한다.

[1602] 다른 엔포투맵 베도틴 연관 독성에 대한 환자 내 용량 감소 또는 일시적 중단은 의료 모니터 및 임상시험 실시기관 시험자의 재량에 따라 허용된다. 환자별로 DLT를 포함하는 독성에 대한 용량 감소가 허용될 수 있다. DLT 평가 기간은 제1 치료 주기이다. DLT 평가 기간에 DLT를 경험한 환자는 적절하게 관리된 독성으로 임상적 유의성이 입증되지 않고 의료 모니터의 승인이 없는 한, 추가 치료를 받아서는 안 된다. 후속 용량 수준은 임상시험 실시기관 시험자와 논의하여 의료 모니터에 의해 정의된다. 관찰된 AE의 유형과 중증도를 고려하여 결정을 내릴 것이다.

[1603] 이전에 용량 감소가 없고 치료에 반응하는 환자에 대한 일시적 투여 중단은 환자의 독성으로 인해 달리 영구적인 중단이 필요하지 않은 경우 의료 모니터의 승인을 받아 3주 초과하여 투여를 중단할 수 있다. 환자는 투여 지연 동안 다른 임상시험용 약물, 방사선요법(증상이 있고 진행되지 않는 비표적 뼈 병변에 대한 완화적 방사선요법 제외) 또는 전신 항종양 요법을 받지 않을 수 있다. 투여 지연이 필요한 독성이 1일 차 투여 후 발생하고 8일 차 투여 전(최대 10일 차)에 해결되지 않는 경우, 8일 차 엔포투맵 베도틴 투여를 지연하는 것이 아니라 건너뛰어야 한다. 환자가 독성으로 인해 용량을 감소시키고, 추후 해소되는 경우, 환자는 의료 모니터 및 임상시험 실시기관 시험자의 재량에 따라 원래 용량으로 치료를 재개할 수 있다. 일시적 투여 중단이 있는 경우 반응 평가 일정은 조정되지 않고 여전히 1주기 1일 차부터 계산되어야 한다.

[1604] 의학적/외과적 사례 또는 시험 요법과 관련되지 않은 수송상의 이유와 같은 치료 관련 AE 이외의 상황에 대해 일시적 투여 중단(엔포투맵 베도틴, 펌브롤리주맵, 및/또는 화학요법)이 허용될 수 있다. 임상시험 의뢰자와 달리 논의하지 않는 한 참가자는 예정된 일시적 중단 후 3주 이내에 시험 요법을 다시 시작해야 한다. 일시적 중단 이유는 환자의 시험 기록에 기록되어야 한다.

【표 37】

엔포투맵 베도틴 연관 혈액학적 독성에 대한 용량 수정 권장 사항

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 용량 수준에서 계속한다.	동일한 용량 수준에서 계속한다. 2 등급의 경우 혈소판 감소증의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다.	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 개의 용량 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 임상시험실시기관 지침에 따라 수혈이나 성장 인자를 사용할 수 있다.	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여를 보류한 다음, 한 개의 용량 수준만큼 용량을 감소시키거나 시험자의 재량에 따라 중단한다. 임상시험실시기관 지침에 따라 수혈이나 성장 인자를 사용할 수 있다. 빈혈의 경우 치료 중단을 강력히 고려해야 한다.

참고: 혈액학적 독성은 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 및 열성 호중구 감소증을 의미한다.

【표 38】

엔포투맵 베도틴 연관 비혈액학적 독성에 대한 용량 수정 권장사항

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 용량 수준에서 계속한다. 1 등급 발진 또는 피부 반응의 경우 동일한 용량 수준에서 계속할 수 있다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 안과 의사 또는 평가해야 한다.	2 등급 신경병증 사례 또는 각막 AE 의 경우를 제외하고는 동일한 용량 수준을 계속한다. 발진 또는 피부 반응이 악화되는 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류할 것을 고려한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 2 등급 신경병증 또는 각막 AE 의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 2 등급 신경병증 또는 각막 AE 가 두 번째로 발생하는 경우, 독성이 1 등급 이하가 될 때까지 투여를 보류한 다음, 용량을 한	독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 개의 용량 수준만큼 용량 감소를 고려한다.^a 3 등급 발진 또는 피부 반응의 경우, 독성이 1 등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 엔포투맵 베도틴을 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개하거나 한 수준만큼 용량 감소를 고려한다. 스티븐스 존슨 증후군[SJS]이 의심되거나 독성 표피 괴사용해[TEN]가 의심되는 경우 엔포투맵 베도틴 투여를 보류한다. 진단 및 전문 치료를 위해 피부과 의사/전문의에게 대상을 의뢰하는 것을 고려한다. SJS 또는 재발성 3 등급 발진 사례가 확인된 대상은 치료를 영구적으로 중단해야 한다.	4 등급 AE 의 경우, 치료를 중단한다.^a SJS 또는 TEN 또는 4 등급 발진이 확인된 경우 치료를 영구적으로 중단한다. 보존적 치료를 사용하여 72 시간 이내에 2 등급 이하로 개선되는 4 등급 구토 및/또는 설사에는 중단이 필요하지 않다. 4 등급 고혈당증 또는 500 mg/dL 초과 혈당의 경우, 엔포투맵 베도틴 치료를 보류하고, 기저 진단을 결정하기 위해 고혈당증의 완전한 평가를 수행한다. 혈당이 250 mg/dL 이하이고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 의료 모니터와 논의한 후 면밀한 모니터링과 함께 투여를 재개할 수 있다.

[1607]

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
	개인의 용량 수준만큼 용량을 감소시키고 치료를 재개한다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 안과 의사 또는 안과 의사가 평가해야 한다.	3 등급 신경병증 또는 각막 AE 의 경우 치료를 중단한다. 3 등급 고혈당증 또는 250 mg/dL 초과 혈당의 경우, 엔포투맵 베도틴 치료를 보류한다. 고혈당증/혈당이 250 mg/dL 이하이고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 치료를 재개한다. 안구 증상 및/또는 시력 변화가 확인되는 경우, 환자는 자격을 갖춘 안과 의사 또는 안과 의사가 평가해야 한다.	

a. 임상 후유증과 연관되지 않거나 이의 발병 후 72 시간 이내에 보충/적절한 관리로 교정되는 3/4 등급 전해질 불균형/실험실 이상은 중단하지 않아도 된다(예를 들어, 4 등급 고요산혈증). 임상 후유증과 연관되지 않은 4 등급 아밀레이스/리페이스 증가는 중단이 필요하지 않다. 독성이 3 등급 이하이거나 기준으로 돌아올 때까지 투여를 보류한 다음, 동일한 용량 수준에서 치료를 재개한다. 임상 후유증과 연관되지 않은 3 등급 아밀레이스/리페이스 증가는 동일한 용량 수준에서 치료를 계속할 수 있다. 평가가 완료될 때까지 임상 후유증이 있는 3 등급 이상의 아밀레이스/리파제에 대한 요법을 보류한다.

[1608]

[1609]

주입 반응에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.3.6.4 (i)를 참조한다. 고혈당증에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.3.6.4 (ii)를 참조한다. 발진에 대한 권장되는 관리는 섹션 6.3.6.4 (iii)을 참조한다.

[1610]

엔포투맵 베도틴에만 기인하는 허용할 수 없는 독성을 경험하는 환자는 시험 약물을 중단해야 한다.

[1611]

(a) 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장 사항

[1612]

바이러스성 간염, 기존 또는 급성 간 질환, 또는 간 손상과 연관된 다른 작용제에 대한 노출과 같은 증가된 간 기능 검사(LFT)에 대한 설명이 없는 경우, 환자는 시험 치료를 중단할 수 있다. 시험자는 시험 치료를 계속하는 것이 환자의 최선의 이익에 해당하지 않는다고 결정할 수 있다.

[1613]

다음과 같은 경우에는 치료 중단을 고려해야 한다.

[1614]

- 8 X 정상 상한치[ULN] 초과 ALT 또는 아스파테이트 아미노전이효소[AST]

[1615]

- 2주 넘는 동안 5 X ULN 초과 ALT 또는 AST

[1616]

- 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 및 2 X ULN 초과 총 빌리루빈 또는 1.5 초과 INR(INR 검사가 적용 가능/

평가되는 경우)

- [1617] • 3 X ULN 초과인 ALT 또는 AST와 함께 간 손상을 시사하는 증상(예를 들어, 우상사분면의 통증 또는 강직)의 출현 및/또는 호산구 증가증(5% 초과)
- [1618] 이들 치료 중단 권장 사항은 FDA 업계 지침(문헌[Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, July 2009])에 기반한다. 해당 권장 사항은 개발 중인 약물에 대한 축적된 임상 경험을 기반으로 한 시험자의 기본 지침이고 엔포투맙 베도틴에 대한 임상 경험에 특정되지 않는다.
- [1619] ALT, AST, 또는 빌리루빈이 2등급 이상 증가한 환자에게 권장되는 간 안전성 모니터링 및 평가 기준은 섹션 6.3.11을 참조한다.
- [1620] **6.3.6.3 병용요법**
- [1621] 모든 병용 의약 및 투여된 혈액제제는 1일 차(투여 전)부터 안전성 보고 기간(EOT 방문 또는 마지막 시험 치료 후 30일, 둘 중 더 늦은 시점)까지 기록된다. 시험의 임상시험계획 관련 AE를 위해 주어진 임의의 병용 의약은 사전 동의 제공 시점부터 기록되어야 한다.
- [1622] (i) 필수 병용요법
- [1623] 필수 병용요법은 없다.
- [1624] (ii) 허용된 병용요법
- [1625] 항구토제의 사용은 허용된다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다. 섹션 6.3.6.4에 따라 IRR에 대한 전투약이 허용된다. 그러나 IRR 방지를 위해 1주기 1일 차의 시험 치료 전에 예방적 전투약이 투여되지 않을 수 있다.
- [1626] 조혈 성장 인자 및 수혈을 포함하여, 섹션 6.3.6.2(iii)에서 권장된 대로 엔포투맙 베도틴 연관 독성을 관리하기 위한 요법이 허용된다.
- [1627] 엔포투맙 베도틴과 강력한 CYP3A4 억제제 또는 P-gp 억제제를 병용투여받는 환자는 이상 반응에 대해 모니터링되어야 한다.
- [1628] 백신을 통한 일상적인 예방은 허용된다. 그러나 시험 기간 동안 환자는 약독화 생백신으로 치료를 받을 수 없다.
- [1629] 스테로이드는 임상적으로 권고된 대로 사용될 수 있다.
- [1630] (iii) 금지된 병용 요법
- [1631] 제외 기준에서 특별히 금지된 의약이나 백신 접종은 진행 중인 임상시험 동안 허용되지 않는다. 임상시험 기간 동안 특별히 금지된 임의의 의약이나 백신 접종에 대한 임상적 적응증이 있는 경우, 임상시험 요법이나 백신 접종을 중단해야 할 수도 있다.
- [1632] 하기에는 시험 과정 동안 병용요법 또는 백신 접종에 대한 구체적인 제한 사항이 나열되어 있다.
- [1633] • 항종양성 전신 화학요법 또는 생물학적 요법
- [1634] • 이 임상시험계획에는 면역요법이 특정되어 있지 않다
- [1635] • 이 임상시험계획에는 화학요법이 특정되어 있지 않다
- [1636] • 펌브롤리주맙 또는 엔포투맙 베도틴 이외의 임상시험제
- [1637] • 방사선 요법
- [1638] • 시험 치료제의 첫 투여 전 30일 이내 및 시험에 참여하는 동안 생백신. 생백신의 예는 홍역, 볼거리, 풍진, 수두/대상포진, 황열병, 광견병, BCG, 및 장티푸스 백신이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 계절성 인플루엔자 주사용 백신은 일반적으로 사멸된 바이러스 백신이므로 허용된다. 그러나 비강내 인플루엔자 백신(예를 들어, 플루미스트)은 약독화 생백신이므로 허용되지 않는다.

- [1639] ● 피오글리타존
- [1640] 시험자의 평가에서 임상 관리를 위해 전술된 치료제 중 임의의 하나를 사용해야 하는 참가자는 시험에서 제외되어야 한다.
- [1641] 6.3.6.4 이상 반응 관리
- [1642] (i) 이상 반응 관리
- [1643] 시험 치료제 주입 중에 주입 관련 반응[IRR]이 발생할 수 있다. 주입은 아나필락시스가 발생할 경우 이를 관리할 수 있는 적절한 장비와 직원이 배치된 임상시험 기관에서 투여되어야 한다. 최적의 환자 치료와 일치하는 모든 지원 조치는 임상시험실시기관 표준에 따라 시험 전반에 걸쳐 제공되어야 한다. 지원 조치에는 IRR에 대한 의약 투여가 포함될 수 있다.
- [1644] 후술한 대로 IRR에 대한 전투약이 허용된다. 그러나 IRR 방지를 위해 1주기 1일 차의 시험 치료 전에 예방적 전투약이 투여되지 않을 수 있다. IRR을 경험한 환자는 후속 주입을 위해 전투약을 받을 수 있다. 전투약은 진통제(예를 들어, 아세트아미노펜 또는 등가물), 항히스타민제(예를 들어, 다이펜하이드라민 염산염), 및 각각의 엔포투맵 베도틴 주입의 대략 30 내지 60분 전 또는 임상시험실시기관 표준에 따라 투여되는 코르티코스테로이드가 포함될 수 있다. 환자가 전투약 환경에서 IRR을 경험하는 경우, 다음 계획된 투여 전에 의료 모니터와 치료 계속에 대해 논의해야 한다.
- [1645] 아나필락시스가 발생하는 경우, 시험 치료제 투여를 즉시 영구적으로 중단해야 한다.
- [1646] 환자가 시험치료제를 받은 후 IRR을 경험하고 IRR의 단일 원인을 결정할 수 없는 경우, IRR에 대한 적절한 지침 세트를 따라야 한다.
- [1647] (ii) 고혈당증의 관리
- [1648] 시험자는 혈당 수준을 모니터링하고 임의의 고혈당증 증상이 관찰될 경우 감염 여부를 철저히 평가하는 것을 포함하여 추가 평가를 수행할 것이 권고된다. 또한, 임의의 다른 병태를 치료하기 위해 스테로이드가 사용되는 경우, 혈당 수준을 추가적으로 모니터링해야 할 수 있다. 혈당 수준 증가가 관찰되는 경우, 환자는 현지 표준치료[SOC]에 따라 치료해야 하고 내분비내과에 대한 진료의뢰서를 고려한다.
- [1649] 특히 당뇨병 또는 고혈당증의 이력 또는 이것이 진행 중인 이력이 있는 환자는 혈당 수준을 조절하는 것이 어려워지거나, 빈번한 배뇨, 갈증 증가, 흐린 시야, 피로, 및 두통과 같은 고혈당증을 시사하는 증상을 경험하는 경우, 즉시 이들의 의사에게 통지하도록 권고되어야 한다.
- [1650] 기준선에서 증가된 HbA1c(6.5% 이상)가 있는 채로 시험에 들어가는 환자는 혈당 관리를 위해 1주기 동안 적절한 의료제공자에게 진료를 의뢰해야 한다. 각각의 투여 전에 혈당을 확인해야 하고 250 mg/dL 초과 혈당의 경우 투여를 보류해야 한다. 투여는 환자의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 계속될 수 있다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다. 엔포투맵 베도틴과 관련된 것으로 고려되는 500 mg/dL 초과 혈당은 기저 진단을 결정하기 위해 일시적 약물 중단 및 고혈당증의 완전한 평가를 필요로 한다. 고혈당증/증가된 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되면, 의료 모니터와 논의 후 면밀한 모니터링과 함께 투여를 재개할 수 있다. 환자가 새로운 당뇨병 발병을 경험하는 경우, 대사 패널, 케톤뇨, HbA1c, C-펩타이드로 평가하여, CPI 병용 환경에서 1형 당뇨병의 새로운 발병을 평가한다.
- [1651] (iii) 발진의 관리
- [1652] 엔포투맵 베도틴은 넥틴-4 지향 항체 약물 접합체이다. 넥틴-4는 요로상피 암종에서 고발현되는 세포 부착 분자이다. 피부 각질세포, 땀샘 및 모낭을 포함하는 정상 조직에서도 낮거나 중간 수준의 넥틴-4가 발현되므로 피부 반응은 예상되는 사례이다. 이와 같이, 피부 반응은 엔포투맵 베도틴을 사용하는 모든 임상시험에서 관심 대상 AE이다.
- [1653] 엔포투맵 베도틴을 투여받은 15명의 환자에서 중증의 피부 이상 반응에 대한 보고, 이들 중 일부는 치명적인 결과를 겪었다. 이들 반응은 주로 제1 치료 주기 동안 발생했다. 이들 증례에서 보고된 AE에는 스티븐스-존슨 증후군[SJS](5건), 수포(3건), 수포성 피부염(3건), 대칭성 약물 관련 간찰진 및 굽힘쪽 피진[SDRIFE, 2건], 및 각각 1건의 박탈성 피부염, 박탈성 발진, 표피 괴사, 구강인두 수포, 구내염, 및 독성표피괴사증후군[TEN]이 포함되었다.

- [1654] 요로상피 암종의 엔포투맵 베도틴 단독요법 시험에서 중증 피부 이상 반응의 SAE가 749명의 대상 중 11명(1.5%)에서 보고되었고 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.
- [1655] 대상은 또한 피부 반응, 구강 점막, 및 점막염 또는 결막염을 포함하는 안구 이상의 징후 및 증상이 있는 경우 즉시 시험자에게 연락하도록 권고되어야 한다. 제1 주기에서 시작하여 치료 동안 피부 반응에 대해 대상을 면밀히 모니터링한다. 경증 내지 중등도의 피부 반응의 경우, 임상적으로 권고된 바와 같이 국소 코르티코스테로이드 및 항히스타민제와 같은 적절한 치료제를 고려한다. 2등급 발진 또는 피부 반응이 악화되는 경우, 엔포투맵 베도틴 보류를 고려한다. 중증(3등급) 발진 또는 피부 반응 또는 SJS 또는 TEN이 의심되는 경우, 엔포투맵 베도틴을 보류하고 전문 치료를 위한 진료의뢰서를 고려한다. SJS 또는 TEN, 또는 4등급 또는 재발성 3등급 피부 반응이 확인된 환자의 경우 엔포투맵 베도틴을 영구적으로 중단한다.
- [1656] **6.3.6.5 치료 순응**
- [1657] 시험 약물 투여는 임상시험기관 직원에 의해 수행되고 근거문서 및 증례 보고 양식[CRF]에 기록될 것이다.
- [1658] **6.3.7 시험 평가**
- [1659] **6.3.7.1 선별/기준선 평가**
- [1660] 섹션 6.3.5에 특정된 모든 선정 및 제외 기준을 충족하는 환자만 이 시험에 등록된다. 등록 상태와 날짜는 CRF에 기록된다.
- [1661] 환자의 병력은 유의미한 과거 병력, 현재 병태, 이전 악성종양에 대한 임의의 치료 및 이전 치료에 대한 반응, 및 임의의 병용 의약에 대한 철저한 검토를 포함한다.
- [1662] TURBT에서 새로운 종양 표본 획득(조직은 계획된 1주기, 1일 차의 90일 이내에 채취되어야 함), 종합 시력 검사, 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우)(가돌리늄 조영제를 사용하는 MRI 선호), 뼈 스캔(임상적으로 권고된 경우), 기준선 종양 영상화를 위한 IV 조영제를 사용하는 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술, B형 간염 표면 항원 및 항B형 간염 핵심 항체에 대한 혈청학, 항C형 간염 항체에 대한 혈청학, HbA1c, 반사 현미경 분석을 통한 뇨분석, 및 갑상선 기능 검사는 선별 시 모든 환자에게 필요하다.
- [1663] INR/PT/PTT, 임신 검사(가임 여성의 경우 소변 또는 혈청), 신체검사(체중 포함), 키 수집, 활력 징후, 자동으로 CBC, 혈청 화학 패널, CrCl, ECOG 수행 상태 평가, 및 ECG는 기준선에서 필요하다. NYHA III급 심부전이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 기준선에서 ECHO가 필요하다.
- [1664] **6.3.7.2 반응/유효성 평가**
- [1665] 초기 병기 결정은 주로 진단용 TURBT의 병리학적 소견을 바탕으로 결정되고 현지 실험실에서 검토되고, RECIST 버전 1.1에 따른 방사선 촬영 시험의 병기 결정 영상화로 보완된다. IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술은 초기 임상 병기 결정을 위해 등록 전 28일 전에 사용될 것이다. 환자는 반응 평가를 위해 시험 전반에 걸쳐 동일한 영상화 방식을 받아야 한다.
- [1666] RC 전 스캔은 질환 진행을 제외하기 위해 RC+PLND 전 4주 전에 완료되어야 하며, 이로 인해 완치 수술이 불가능해진다(RC+PLND는 시험 치료 시작에서 12주에 발생해야 함). RC+PLND 전에 RC 전 스캔을 검토해야 한다. RC+PLND 후 6주(± 14일)에 RC 후 기준선 스캔을 수행해야 한다. RC 후 기준선 영상화 후, 환자는 RC 후 기준선 스캔으로부터 2년이 끝날 때까지 매 12주(± 7일)에 영상화를 경험해야 한다. 시험의 이 기간 후, (반응 평가를 포함하는) 방문의 빈도가 매 24주(± 14일)로 감소할 것이다. 영상화는 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회, 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 계속될 것이다.
- [1667] EFS 사례가 없지만 RC + PLND 후 새로운 항암 치료를 시작한 환자의 경우, 영상화 평가는 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 치료 후 추적관찰 방문 시 계속될 것이다. 질환 진행이 의심될 때마다 종양 영상화도 수행해야 한다(RECIST 버전 1.1 기준 사용).
- [1668] 시험 치료제의 첫 투여 전 90일 이내에 환자의 진단용 TURBT에서 채취한 종양 조직 샘플은 종양 병리학 검토를 위해 발송된다. RC+PLND의 조직 샘플도 병리학적 반응 평가의 종양 병리학 검토를 위해 전송된다. 종양 반응은 병리학 검토 분석에 의해 치유 의도가 있는 RC+PLND 후에 평가된다. 병리학적 병기 결정 정보에는 TNM 분류, 조

직학, 림프절 수 및 수술 절제면이 포함된다. 일차 평가변수인 pCR은 중앙 병리학 검토를 통해 평가된다.

[1669] 또한 일련의 영상화를 사용하여 질환 재발에 대해 환자를 추적한다. 질환 재발은 RECIST 버전 1.1(시험자 평가)에 따라 방사선학적으로 확인된 질환 진행에 따라 결정된다. 가능한 경우 질환 진행 당시 선택적 종양 생검을 사용하여 질환 진행을 기록할 수도 있다.

[1670] 치료 관련 AE로 인한 치유 의도가 있는 지연된 계획된 RC+PLND(시험 치료제의 마지막 투여 후 12주 초과로 정의됨)가 기록된다.

[1671] 시험 평가변수의 정의는 섹션 6.3.8.2를 참조한다.

[1672] **6.3.7.3 약동학 및 ATA 평가**

[1673] PK 및 ATA를 위한 혈액 샘플을 표 39의 샘플 채취 일정에 따라 시험 전반에 걸쳐 채취하였다. 검증되거나 적절한 검정을 사용하여 혈청 또는 혈장 내 엔포투맙 베도틴 ADC, Tab, 및 MMAE의 농도를 측정한다. 병용 약물 수준 또는 MMAE의 순환 대사산물과 같은 다른 엔포투맙 베도틴 관련 종의 가능한 분석을 위해 PK 샘플을 채취하고 보관한다. 검증된 검정을 사용하여 혈장 내 엔포투맙 베도틴에 대한 ATA 수준을 결정한다. 엔포투맙 베도틴 주입이 중단되면 상응하는 시험 샘플을 더 이상 채취할 필요가 없다. 어느 시점에 향후 PK 혈액 샘플 채취가 더 이상 필요하지 않은 경우 임상시험 기관에 통보된다.

[1674] **6.3.7.4 바이오마커 시험**

[1675] 탐색적 바이오마커 분석에 대한 샘플은 임상시험계획에 특정된 시점에 채취된다(표 39를 참조한다). 바이오마커 평가는 환자 선택을 위해 사용하지 않는다.

[1676] 분석 방법은 면역조직화학[IHC], DNA 및 RNA의 차세대 염기서열 분석[NGS], T세포 수용체 베타 채 서열 분석, PCR, 유세포 분석법, 및 면역검정을 포함할 수 있다.

[1677] 모든 환자는 보관된 조직 샘플이나 새로 수득한 종양 병변의 핵심 또는 절제 생검에서 바이오마커 분석을 위한 조직을 제공해야 한다. 포르말린 고정 파라핀 포매 종양 조직 블록이 요청된다(종양 조직 요구 사항은 중앙 실험실 설명서를 참조한다). 종양 조직(뼈가 아닌 부위)에서 코어 바늘과 절제 생검이 선호된다. 가능하다면 종양 병변에 대한 새로운 기준선 코어 바늘 생검을 제출할 수 있다. SOC의 일부로 생검이 임상적으로 권고된 경우, 바이오마커 평가에 조직을 사용할 수 있어야 한다.

[1678] 반응, 저항성 또는 안전성 관찰과 연관된 탐색적, 예측적, 및 예후적 바이오마커는 엔포투맙 베도틴으로 치료하기 전 및 치료 동안 모니터링된다. 종양 조직의 바이오마커 평가에는 엔포투맙 베도틴 및 그 대사산물의 측정뿐만 아니라 종양 미세환경[TME] 및 약물 효과의 특성 분석이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다. 검정에는 IHC와 RNA 및 DNA의 차세대 서열분석이 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않을 수 있다.

[1679] (i) **혈액 내 바이오마커**

[1680] 종양 세포에 대한 엔포투맙 베도틴의 일차 효과는 국소, 종양 연관 및 말초 면역세포의 활성화 상태의 변화를 초래할 수 있다. 혈액 및 소변 샘플에서 바이오마커 평가는 순환 종양 DNA, 효소 결합 면역흡착 검정[ELISA]과 같은 단백질체 방법론, 종양 저항성 또는 요법 저항성의 마커로서 면역검정, 및 면역 세포 하위집합 및 사이토카인의 풍부도를 포함하는 면역 기능의 마커를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않을 수 있다. 이들은 엔포투맙 베도틴 또는 펩트폴리주맙과 병용된 엔포투맙 베도틴과 연관된 치료 관련 변화에 대한 통찰력을 제공할 수 있다.

[1681]

【표 39】
약동학, 면역원성, 및 바이오마커 샘플 채취 시점

	시험 일자	시간	윈도우	상대적인 시간	약동학 및 면역원성		혈액 바이오마커				소변 바이오마커		조직 바이오마커
					EV PK	ADA EV	혈청	혈장-1	혈장-2	혈장-3	소변	소변	
선별	-28일 차 내지 1 일 차	N/A	N/A	N/A									종양 조직 ^a
													Y ^b
N1 주기	1 일 차	투여 전	24시간 이내	EV 시작	X	X	X	X				X	
		EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 종료	X								
	8 일 차	투여 전	4시간 이내	EV 시작	X		X	X				X	
		EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 종료	X								
N2 주기	1 일 차	투여 전	24시간 이내	EV 시작	X	X	X	X	X	X	X	X	
N3 주기	1 일 차	투여 전	24시간 이내	주입 시작		X	X	X	X	X	X	X	
근치적 방광절제술 ^c													
A1 주기	1 일 차	투여 전	24시간 이내	EV 시작	X	X	X	X	Y ^b	Y ^b	Y ^b	Y ^b	Y ^b
		EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 종료	X								
	8 일 차	투여 전	4시간 이내	EV 시작	X		X	X				X	
		EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 종료	X								
A2 주기	1 일 차	투여 전	24시간 이내	주입 시작	X		X	X	X	X	X	X	

	1일 차	투여 전	24시간 이내	주입 시작		X	X	X	X	X		
A3 주기		투여 전	24시간 이내	EV 주입 시작	X							
	1일 차	EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 주입 종료	X							
A6 주기	8일 차	투여 전	4시간 이내	EV 주입 시작	X							
		EV IV 주입 종료	15분 이내	EV 주입 종료	X							
추적관찰	2년이 끝날 때까지	N/A	± 7일	N/A								
	시험 일자	시간	원도우	상대적인 시간	약동학 및 면역원성 EV PK ADA EV	혈액	혈청	혈장-I	혈장-Ⅱ	혈장-Ⅲ	소변 바이오마커	소변 바이오마커
	매 12 주(± 7 일), 그 다음 매 24 주(± 14 일)										종양 조직 ^a	종양 조직 ^a

ATA = 항치료성 항체[Anti therapeutic antibody], EV = 엔토티랍 베도틴[Enfortumab vedotin], N/A = 해당 없음[Not applicable], PK = 약동학[Pharmacokinetic],

NI 주기 등 = 신보조제 1 주기 등[Neoadjuvant Cycle 1, etc], 주기 A1 등 = 보조제 1 주기 등[Adjuvant Cycle 1, etc], 어느 시점에서 향후 PR 혈액 샘플 채취가 더 이상 필요하지 않은 경우 임상시험 실시기관에 통지할 것이다.

한글서체

[illegible]

터에서 조그마한 마을을 여행하고 1주일 이내에 터키 북쪽 국경까지 가야 함.

이것은 $\frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-x^2} dx = 1$ 이므로, $\frac{1}{\sqrt{\pi}}$ 가 정규 분포의 표준편차이다.

RC에 대한 조직 채택 요인 모형의 적합도 지수

한글서체

BC 전 7일 이내 매
일 정액

古
今
一
二
三
四
五
六
七
八
九
十
十一
十二
十三
十四
十五
十六
十七
十八
十九
二十
二十一
二十二
二十三
二十四
二十五
二十六
二十七
二十八
二十九
三十
三十一
三十二
三十三
三十四
三十五
三十六
三十七
三十八
三十九
四十
四十一
四十二
四十三
四十四
四十五
四十六
四十七
四十八
四十九
五十
五十一
五十二
五十三
五十四
五十五
五十六
五十七
五十八
五十九
六十
六十一
六十二
六十三
六十四
六十五
六十六
六十七
六十八
六十九
七十
七十一
七十二
七十三
七十四
七十五
七十六
七十七
七十八
七十九
八十
八十一
八十二
八十三
八十四
八十五
八十六
八十七
八十八
八十九
九十
九十一
九十二
九十三
九十四
九十五
九十六
九十七
九十八
九十九
一百

(ii) 종양 조직 내 바이오마커

치료 전 종양의 생물학적 특성과 환자 결과 사이의 관계를 이해하기 위해, TURBT에서의 조직(종양 생검)을 검사한다. 생검은 종양에서 특정 약력학, 예측적, 및 예후적 바이오마커에 대해 평가한다. 등록 후(엔포투암 베도틴 치료 후 질환 진행까지) 채취된 표준치료 생검에서 조직을 수득할 수 있는 경우, 조직을 검사할 수도 있다.

신규한 바이오마커를 확인하려면 진단용 TURBT 표본 및 RC+PLND의 종양 조직이 필요하다(미세 바늘 흡인은 적절하지 않음). 추가 치료 후 생검이 SOC의 일부로 수행되는 경우, 샘플은 치료제에 대한 반응 바이오마커와 작용 및 저항성 기전을 더 확인하는 데 사용될 수도 있다.

종양 조직 내 바이오마커 평가는 IHC 및 차세대 서열분석에 의한 넥틴-4 발현의 중앙 평가, 중앙 하위유형 분류, 중앙 미세환경 분석, 및 암에서 통상적으로 변경되는 유전자 또는 RNA에서의 체세포 돌연변이 또는 변경의 프로파일링을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다.

[1687] 6.3.7.5 생물표본 저장소

[1688] 추가적인 동의를 제공하는 미국 내 환자의 경우, 나머지 비확인된 미사용 혈액, 소변 및/또는 조직은 임상시험 의뢰자에 의해 보유되고, 신규 치료제에 대한 표적의 평가, ADC 민감도 및 저항성 기전의 생물학, 및 ADC의 바이오마커의 확인을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 향후 연구를 위해 사용된다. 향후 시험을 위해 기증된 혈액, 소변, 및 조직 샘플은 최대 25년 동안 보유된다. 추가 동의가 제공되지 않는 경우, 시험 완료 후 임의의 나머지 생물학적 샘플은 모두 폐기된다.

[1689] 6.3.7.6 환자 보고 결과[PRO]

[1690] PRO 평가는 EQ 5D-5L을 사용하여 완료된다(상세 사항은 섹션 6.3.7.6 ii를 참조한다). 신보조제 1~3주기 1일 차 및 8일 차 투여 전 2일 이내에 평가가 완료된다. 신보조제 주기 완료 후, 환자는 RC+PLND(해당되는 경우) 및 EOT에서 ePRO를 한 번 완료한다. RC+PLND(해당되는 경우) 및 EOT 이후 환자는 (추적관찰 기간 동안) 2년 동안 매 12주에 PRO 평가를 한 번 완료하고 그 이후에는 (장기 추적관찰 기간 동안) 매 24주에 PRO 평가를 한 번 완료한다. 투여 방문일에, 평가는 시험 약물 투여 전에 완료되어야 한다.

[1691] 평가는 첫 진료소 방문 시 각각의 환자에게 제공되는 전자 기기(보고에 선호되는 매체)를 통해 환자가 자택에서 완료한다. 기기는 환자가 사전에 특정된 시점에 평가를 작성하도록 사전에 알림이 설정되어 있다. 임상시험 실시기관에서는 온라인 포털을 통해 ePRO 기기를 사용한 환자의 준수 여부를 모니터링해야 한다. 평가는 전자 기기 사용이 불가능한 경우에만 서면으로 보고하거나 임상 직원이 (임상시험 실시기관에서 사용할 수 있을 승인된 대본을 사용하여) 전화로 보고할 수 있다. 서면 또는 인터뷰 방법을 사용하는 경우 환자에게는 진료소 방문 시, 투여 전, 및 사전에 특정된 시점에 평가를 작성하기 위한 지침이 제공된다. 시험자 또는 임상시험 실시기관 지정자는 평가 수집 시 올바르게 완료되었는지 데이터를 검토해야 한다. 시험자 또는 임상시험 실시기관 지정자, 및 임상시험 실시기관 직원은 PRO 기기 사용에 대해 각각의 환자에게 지원을 제공하는 방법(또는 전자 기기 사용이 불가능한 경우에만 서면 평가)에 대해 교육을 받는다.

[1692] (i) EORTC 핵심 삶의 질 설문지, QLQ-C30

[1693] EORTC 핵심 삶의 질(QLQ-C-30) 평가는 임상시험에 참가하는 광범위한 암 환자에 대한 QoL 측면을 측정하기 위해 개발되었다(문헌[Aaronson 1993]), (문헌[Sneeuw 1998]). 핵심 도구의 현재 버전(QLQ-C30, 버전 3)이 다음으로 이루어진 30개 항목 평가로 도 3에 도시된다.

- [1694] • 5가지 기능 영역(신체, 역할, 인지, 정서, 및 사회),
- [1695] • 3가지 증상 척도(피로, 통증, 메스꺼움 및 구토),
- [1696] • 증상(호흡곤란, 식욕부진, 수면장애, 변비, 설사) 및 질환으로 인한 경제적 영향에 대한 단일 항목, 및
- [1697] • 두 개의 전반적인 항목(건강, 전체 QoL)

[1698] 각각의 영역은 0에서 100까지 점수가 매겨진다. 전반적인 건강 상태/QoL 및 기능 영역 점수의 경우, 점수가 더 높을수록 각각 더 나은 QoL 및 기능을 나타낸다. 증상 척도의 경우, 점수가 더 높을수록 더 큰 증상학을 나타낸다.

[1699] (ii) EuroQol-5 척도(EQ-5D-5L)

[1700] EQ-5D는 건강 결과에 대한 일반적이고 선호도 기반 측정으로 사용하기 위해 EuroQol 그룹에서 개발한 표준화된 도구이다. 이는 광범위한 건강 상태 및 치료에 적용 가능하고 간단한 설명 프로파일과 건강 상태에 대한 단일 지수 값을 제공한다. EQ-5D는 이동능력, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편감, 불안/우울을 포함하는 건강의 5가지 척도를 평가하는 기능 및 웰빙에 대한 5가지 항목의 자가 보고 측정이다(도 4를 참조한다). 각각의 척도는 세 개 수준(문제 없음, 일부/중간 정도의 문제, 극심한 문제)을 포함한다. 고유한 EQ-5D 건강 상태는 각각의 다섯 개 척도에서 한 개 수준을 결합하여 정의된다. 그런 다음 다섯 개 항목에 대한 응답은 일반 인구 샘플에서 유래한 값을 기반으로 가중 건강 상태 지수(효용 점수)로 변환된다(문헌[Herdman 2011]). 건강 효용 점수는 0 내지 1 사이이며, 0은 사망, 1은 완벽한 건강 상태를 의미한다. 효용 점수 외에도 이 평가는 응답자의 자체 평가 건강 상태를 수직 눈금(0 내지 100) 시각적 아날로그 눈금으로 기록한다.

[1701] 6.3.7.7 안전성 평가

- [1702] 이 시험 과정 동안 안전성 평가는 중대한 이상 사례[SAE]를 포함하는 AE의 감시 및 기록, 병용 의약의 기록, 및 임상시험계획에 특정된 신체검사 소견의 측정, 심장 모니터링, 및 실험실 검사로 이루어진다.
- [1703] 섹션 6.3.4.1에 기재된 대로 SMC는 시험 과정 동안 안전성을 모니터링할 것이다.
- [1704] (i) **이상 사례**
- [1705] (a) 이상 사례 정보
- [1706] **이상 사례**
- [1707] 국제의약품규제조화위원회[ICH] E2A 지침의 정의 및 신속 보고를 위한 표준, 및 21 미연방규정집[CFR] 312.32, 임상시험용 신약물[IND] 안전 보고에 따르면, AE는 의약품을 투여받은 환자 또는 임상 조사 대상에서의 임의의 뜻밖의 의학적 사건[Occurrence]이며, 이 치료와 반드시 인과 관계가 있지는 않다.
- [1708] AE 및 기존 병태 CRF에 대한 검사 결과, 병태, 또는 다른 사고[Incident] 기록 여부를 결정하는 경우, 다음 정보를 고려해야 한다.
- [1709] • 사전 동의 시점부터 시험 1일 차 전일까지 시험의 임상시험계획 관련 AE만 기록해야 한다. 임상시험계획 관련 AE는 임상시험계획 의무 절차의 결과로 발생하는 뜻밖의 의학적 사건으로서 정의된다.
- [1710] • 시험 1일 차에 존재하거나 진행 중인 투여 전의 모든 병태를 기록해야 한다.
- [1711] • (시험 약물과의 관계에 관계없이) 모든 AE는 시험 1일 차(투여 전)부터 안전성 보고 기간의 마지막(섹션 6.3.7.7 (i)(c)을 참조한다)까지 기록해야 한다. 임의의 절차(예를 들어, 생검)와 연관되어 발생하는 합병증은 절차가 임상시험계획에서 의무화되었는지 여부에 관계없이 AE로 기록해야 한다.
- [1712] • 안전성 보고 기간 동안 중증도, 빈도 또는 특성의 변화를 포함하여 병태 및 AE의 변화를 기록해야 한다.
- [1713] • 일반적으로, 비정상적인 실험실 값은 임상적 징후 또는 증상과 연관되거나, 중재가 필요하거나, SAE를 초래하거나, 시험 종료 또는 시험 치료의 일시적 중단/중단을 초래하지 않는 한 AE로서 기록해서는 안 된다. 실험실 이상에 기인하는 AE를 기록하는 경우, 이상 자체보다는 결과인 병태를 기록해야 한다(예를 들어, '저 헤모글로빈'보다는 '빈혈'을 기록해야 한다).
- [1714] **중대한 이상 사례**
- [1715] AE가 다음 기준 중 하나를 충족하는 경우 SAE로 분류해야 한다.
- [1716] • 치명적: AE가 사망을 초래했다.
- [1717] • 생명을 위협하는: AE가 환자를 즉각적인 사망 위험에 처하게 했다. 이 분류는 더 중증일 경우 가설적으로 사망의 원인이 될 수 있는 AE에는 적용되지 않는다.
- [1718] • 입원: AE가 입원 또는 기존의 입원 기간을 연장시켰다. 시험 또는 일상적인 검사에서 사전 동의에 서명하기 전에 계획된 선택적 의료 또는 수술 절차를 위한 입원 또는 치료는 이 기준에 따르면 SAE가 아니다. 완화 병동이나 호스피스 요양 시설에 입소하는 것은 입원으로 고려되지 않는다. 임상시험 동안 악화되지 않은 기저 암 또는 시험 표적 질환의 치료, 진단 또는 수술 절차를 위해 사전 계획된 입원은 SAE로 묘사할 필요가 없다.
- [1719] • 장애화[Disabling]/불능화: 환자의 정상적인 삶의 기능을 수행하는 능력의 지속적인 또는 상당한 불능 또는 실질적인 파괴를 초래한 AE.
- [1720] • 선천성 이상 또는 선천성 기형: 수태 전 또는 임신 도중 분자 또는 시험 치료 요법에 노출된 환자의 아이 또는 태아에서 발생하는 이상 결과.
- [1721] • 의학적으로 유의미함: AE는 위의 기준 중 임의의 하나를 충족하지 않았지만, 환자를 위태롭게 할 수 있고, 위에 나열된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의학적 또는 외과적 중재가 필요할 수 있거나, 감염원의 의약품을 통한 전파가 의심되는 것을 포함할 수 있다.

- [1722] **이상 사례 중증도**
- [1723] AE 중증도는 NCI CTCAE, 버전 4.03을 사용하여 등급을 매겨야 한다. 이들 기준은 작업 바인더에 제공된다.
- [1724] AE 중증도와 중대성은 독립적으로 평가한다. '중증도'는 AE의 강도를 나타낸다. '중대성'은 규제적 정의이고 규제적 보고 의무를 정의하는 임상시험의뢰자에 대한 지침 역할을 한다(위의 SAE에 대한 정의를 참조한다).
- [1725] **시험 치료에 대한 이상 사례의 관계**
- [1726] 엔포투맵 베도틴 및/또는 캄브롤리주맵 및/또는 카보플라틴/시스플라틴/젠타빈에 대한 각각의 AE의 관계는 다음 기준을 사용하여 시험자에 의해 평가되어야 한다.
- [1727]
 - 관련: 흔하지 않고 약물 노출과 강력하게 연관되어 있는 것으로 알려진 사례의 단회 발생(예를 들어, 혈관부종, 간 손상, 스티븐스-존슨 증후군) 또는 일반적으로 약물 노출과 연관되지 않지만 약물에 노출된 집단에서는 달리 흔하지 않은 사례(예를 들어, 힘줄 파열)이 한 번 이상 발생과 같이 약물과 AE 사이의 인과 관계를 시사하는 증거가 있다.
- [1728]
 - 관련 없음: AE의 또 다른 원인이 더 타당하거나(예를 들어, 기저 질환으로 인해 또는 시험 집단에서 일반적으로 발생) AE의 발병 및 시험 치료의 투여와 시간 순서의 관계를 확립할 수 없거나, 인과 관계가 생물학적으로 타당하지 않은 것으로 고려된다.
- [1729] (b) 이상 사례 도출 및 기록 절차
- [1730] 시험자 및 시험 요원은, 적절한 경우, CRF 및/또는 SAE 양식에 이들을 기록함으로써, 환자 설문 동안 도출되었는지의 여부, 신체검사, 실험실 검사 및/또는 다른 수단 동안 발견되었는지의 여부에 대해 모든 AE 및 SAE를 보고한다.
- [1731] **이상 사례 도출**
- [1732] AE의 보고를 도출하기 위해 각각의 시험 방문 시 개방형 또는 비유도적 질문 방법을 사용해야 한다.
- [1733] **이상 사례 기록**
- [1734] AE 및 기존 병태 CRF에 기록해야 할 정보는 다음과 같다.
- [1735]
 - 시작 날짜 및 해결 날짜를 포함하는 설명
- [1736]
 - SAE 기준을 충족하는지 여부
- [1737]
 - 중증도
- [1738]
 - 시험 치료 또는 다른 인과 관계와의 관계
- [1739]
 - 결과
- [1740] **진단 대 징후 또는 증상**
- [1741] 일반적으로, 통합 진단을 사용하는 것이 개별 증상을 나열하는 것보다 바람직하다. 증상을 진단으로 그룹화하는 것은 표준 의학 교본에 의해 입증되는 바와 같이 각각의 징후 및/또는 증상 구성 요소가 의학적으로 확인된 진단의 구성 요소인 경우에만 수행해야 한다. 징후 또는 증상의 임의의 측면이 진단의 전형적인 패턴에 맞지 않는 경우, 개별 증상은 별도의 AE로 보고한다.
- [1742] 이 시험에서 중요한 예외 사항은 시험 약물 주입과 연관된 이상 반응이다. IRR의 경우 NCI CTCAE 용어인 '주입 관련 반응'을 전체 중증도 수준(NCI CTCAE 기준)과 함께 기록한다. 또한, 반응의 각각의 징후 또는 증상을 개별 AE로 기록한다. 주어진 주입 관련 사례로 여러 징후 또는 증상이 발생하는 경우 각각의 징후 또는 증상을 중증도 수준과 함께 별도로 기록해야 한다.
- [1743] **중대한 이상 사례 기록**
- [1744] SAE의 경우, 사례(들)는 CRF 및 SAE 양식 둘 다에 기록한다.

- [1745] SAE를 기록할 때 다음 사항을 고려해야 한다.
- [1746] • 사망은 사례의 결과이다. 사망을 초래했던 사례는 SAE 양식과 CRF 둘 다에 기록하고 보고해야 한다.
- [1747] • 입원, 수술, 또는 진단 절차의 경우, 수술 또는 진단 절차로 이어지는 질병은 절차 자체가 아닌 SAE로서 기록해야 한다. 절차는 질병에 대응하여 취해지는 조치의 일부로서 묘사해야 한다.
- [1748] **기저암의 진행**
- [1749] 기저 악성종양의 진행이 유효성 변수로서 평가되고 있기 때문에, 이를 AE 또는 SAE로서 보고해서는 안 된다. 질환 진행의 방사선학적 징후(예를 들어, '종양 진행' 또는 '전이')는 AE 또는 SAE로 보고되어서는 안 된다(이들 데이터는 유효성 평가에서 묘사된다). 그러나, 질환 진행의 임상적 증상 및 징후(예를 들어, '피로', '호흡곤란')는 증상을 기저 악성종양의 진행으로 인해 배타적인 것으로 결정할 수 없거나 시험 중인 질환에 대한 진행의 예상된 패턴에 맞지 않는 경우, AE 또는 SAE로서 보고하고, AE 용어로서 질환 진행을 보고하지 않는다. 또한, 기저 악성종양의 진행으로 인한 합병증은 AE 또는 SAE로 보고해야 한다.
- [1750] 사망은 사례의 결과이다. 사망을 초래했던 사례는 SAE 양식과 CRF 둘 다에 기록하고 보고해야 한다.
- [1751] **임신**
- [1752] 약물 안전성에 대한 통지: 임신 보고서 양식은 남성 시험 환자의 파트너에서 발생하는 임의의 임신을 포함하여 시험 약물의 첫 투여부터 시험 약물(들)의 마지막 투여 후 6개월까지 발생하는 모든 임신에 대해 작성한다. 추정 수태 날짜가 남성 환자의 첫 시험 약물 투여 후인 경우 남성 환자의 파트너에서 발생하는 임신만 보고한다. 임신 사실을 인지한 후 48시간 이내에 약물 안전성 부서에 이메일이나 팩스를 보낸다(SAE 보고서 양식에 특정된 이메일 또는 팩스 번호를 참조한다). 모든 임신은 전체 지속 기간 동안 모니터링된다. 모든 주산기 및 신생아기 결과를 보고해야 한다. 최소 8주 동안 유아를 추적해야 한다.
- [1753] CRF에 대한 데이터 수집: 시험 약물(들)의 마지막 투여의 30일 이내에 발생하는 모든 임신(전술한 바와 같음)은 또한 AE 및 기존 병태 CRF에 기록한다.
- [1754] 우발적이든 치료를 위한 것이든 자연적이든 유산은 SAE로 보고해야 한다. 위의 '중대성' 기준[섹션 6.3.7.7(i)(a)의 정의를 참조한다]에 의해 정의된 선천성 이상 또는 선천성 기형은 SAE로 보고해야 한다.
- [1755] **각막 이상 사례**
- [1756] 2등급 이상의 각막 궤양 또는 각막염 AE는 각각의 NCI CTCAE 범주 내에서 등급을 매겨야 한다. 1등급 각막 궤양 또는 각막염 AE는 '눈 장애 - 기타, 구체적으로 서술' 기준에 따라 등급을 매겨야 한다. 다른 각막 AE는 '눈 장애 - 기타, 구체적으로 서술' 기준에 따라 기록하고 등급을 매겨야 한다.
- [1757] **당뇨병 및 고혈당증**
- [1758] 당뇨병에 대한 등급 분류는 포도당 불내성의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반해야 한다. 고혈당증에 대한 등급 분류는 고혈당증의 NCI CTCAE v4.03 사례 용어에 기반해야 한다.
- [1759] **가능한 간 기원 이상 사례**
- [1760] AE가 간 기능 검사[LFT] 값(예를 들어, AST, ALT, 빌리루빈 등)의 증가를 동반하거나 간 기능 장애로 인한 것으로 의심되는 경우 간 이상에 대한 권장되는 모니터링 및 평가에 대한 상세한 내용은 섹션 6.3.11을 참조한다. 간 안전성과 관련된 치료 중단 권장 사항은 섹션 6.3.6.2(iii)(a)를 참조한다.
- [1761] LFT 이상을 동반한 간 기원 AE가 있는 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- [1762] (c) 이상 사례 및 중대한 이상 사례 보고 기간
- [1763] 신보조제 및 보조제에 대한 AE 및 SAE는 시험 1일 차부터 EOT까지 또는 시험 후 중재 30일 중 더 늦은 시점까지 보고해야 한다. 임상시험제 또는 RC+PLND와 관련된 것으로 평가된 안전성 보고 기간 후에 발생하는 SAE는 보고해야 한다.
- [1764] (d) 중대한 이상 반응은 즉시 보고해야 함
- [1765] SAE를 관찰하거나 알게된 지 24시간 이내에 시험자는 시험 치료 요법에 대한 사례의 관계에 관계없이 임상시험

의뢰자에게 사례를 보고해야 한다.

[1766] 최초 SAE 보고서는 사용 가능한 증례 세부 정보를 SAE 양식에 기록해야 한다. 최소한 다음을 포함해야 한다.

[1767] • 환자번호

[1768] • 사례 발병 날짜

[1769] • 사례에 대한 설명

[1770] • 시험자의 인과 관계 평가

[1771] • 알려진 경우, 시험 치료

[1772] 작성을 마친 SAE 양식 및 SAE 팩스 표지장은 24시간 이내에 임상시험의뢰자의 약물 안전성 부서에 이메일 또는 팩스로 전송해야 한다.

[1773] 관련 추적관찰 정보는 사용 가능한 즉시 임상시험의뢰자에게 제출해야 한다.

[1774] (ii) **임상 실험실 검사**

[1775] 샘플은 중앙 및 현지 실험실용으로 채취된다.

[1776] 현지 실험실 검사는 안전성을 평가하고 임상 결정을 하기 위한 시험 적격성의 임상시험실시기관 표준 검사를 포함한다. 투여를 진행할지 또는 용량 수정이 필요한지 여부를 결정하기 위해 시험 약물 투여 전에 모든 현지 실험실 결과를 검토해야 한다.

[1777] 시험 과정 도중 예정된 시점(표 41을 참조한다)에 안전성을 평가하기 위해 현지 실험실에서 다음 실험실 평가를 수행한다.

[1778] • 혈청 화학 패널은 다음의 검사를 포함해야 한다. 알부민, 알칼리성 포스파테이스, ALT, AST, 중탄산염, 혈중 요소질소, 칼슘, 크레아티닌, 염화물, 포도당, 젖산 탈수소효소, 인, 포타슘, 소듐, 총 빌리루빈, 아밀레이스, 리페이스, 요산, 및 GFR. 참고: 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 확인한다(섹션 6.3.6.4를 참조한다). 당뇨병 환자는 진료소에서 검사를 받아야 하고, 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만이어야 한다. 인슐린 사용은 SOC의 일부로서 허용된다.

[1779] • 차동으로 CBC는 다음 검사를 포함해야 한다. 5부 차동(호중구, 림프구, 단핵구, 호산구, 및 호염기구)으로 백혈구 수 계산, 혈소판 수, 헤모글로빈, 및 적혈구용적률.

[1780] • 임상시험실시기관 표준에 따라 결정된 기준선의 CrCl.

[1781] • 다음을 포함하는 갑상선 기능 검사: 트라이아이오도싸이로닌 또는 유리 트라이아이오도싸이로닌, 유리 싸이록신, 및 갑상선 자극 호르몬

[1782] • 표준 뇨분석(반사 현미경 검사 사용).

[1783] • INR/PT/PTT

[1784] • B형 간염 표면 항원 및 항B형 간염 중심 항체에 대한 혈청학.

[1785] • C형 간염 항체에 대한 혈청학. 양성인 경우, 중합효소 연쇄 반응/바이러스 부하 검사를 사용하여 추적관찰.

[1786] • 가임 여성을 위한 혈청 또는 소변 베타 인간 융모막 성선 자극 호르몬 임신 검사.

[1787] • HbA1c. HbA1c가 증가한 경우(6.5% 이상), 혈당 관리를 위해 1주기 동안 환자를 적절한 의료제공자에게 의뢰한다.

[1788] (iii) **체중을 포함하는 신체검사**

[1789] 신체검사에는 다음 신체 부위/신체계에 대한 평가가 포함되어야 한다. 피부, 복부, 사지, 머리, 심장, 폐, 목

및 신경계. 키는 기준선 방문 시에만 측정한다. 체중은 특정 시점(표 41를 참조한다)에서 측정되고 해당되는 경우 임상시험실시기관 표준에 따라 더 수집되지만 EOT 후 방문 시 측정할 필요는 없다.

[1790] (iv) ECG 수행 상태

[1791] 동부협력중앙학회[ECOG] 수행 상태(표 43)는 임상시험계획에 특정된 시점(표 41을 참조한다)에 평가될 것이다.

[1792] (v) 심장 모니터링

[1793] ECG는 기준선과 EOT 방문 시에 수행된다. 임상적으로 권고된 경우 추가 ECG를 수행해야 한다. 일상적인 12 리드 ECG는 환자가 적어도 5분 동안 양와위 자세에 있는 후에 수행된다. ECG 평가는 가급적 PK 및 바이오마커 샘플을 수득하기 전에 수행해야 한다. NYHA III급 심부전(섹션 6.3.10을 참조한다)이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 기준선에서 경흉부 ECHO가 필요하다. 임상적으로 권고된 경우 향후 테스트에서는 동일한 방식을 사용해야 한다.

[1794] (vi) 종합 시력 검사

[1795] 환자는 시력, 세극등, 안압 측정 검사, 및 확장 안저 검사가 포함되지만 이에 제한되지는 않는, 선별 시 자격을 갖춘 검안사 또는 안과외에 의해 수행되는 종합 시력 검사를 받는다. 후속 시력 검사는 임상적으로 권고된 대로 수행되어야 한다. 시험 동안 각막 AE를 경험한 환자에게는 EOT 세극등 검사가 필요하다. EOT 세극등 검사(시험 동안 각막 AE를 경험하는 대상에게만 필요)는 마지막 투여부터 적어도 4주에 수행되어야 한다.

[1796] 6.3.7.8 치료 후 평가

[1797] (i) 후속관찰 평가

[1798] 하기 나열된 평가는 RC 후 기준선 스캔으로부터 2년이 끝날 때까지 매 12주($\pm$ 7일)에 수행되고 이후 질환 진행/재발, 환자 사망, 동의 철회, 또는 시험 종료 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 매 24주($\pm$ 14일)에 수행된다.

[1799] • 신체검사(체중 포함)

[1800] • ECG 수행 상태

[1801] • IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 요로조영술. 조영제가 금기인 경우 현재 영상 획득 지침(섹션 6.3.12를 참조한다)에서 바람직한 스캐닝 및 조영제 옵션을 참조한다. 후속 스캔은 동일한 방사선학적 방식을 통해 수행해야 한다.

[1802] • QoL PRO 평가[EQ-5D-5L]

[1803] • 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우)

[1804] • 뼈 스캔(임상적으로 권고된 경우)

[1805] (ii) 장기 추적관찰 평가

[1806] 장기 추적관찰 동안 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태, QoL PRO 평가[EQ-5D-5L](코호트 L의 경우) 및 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 매 24주($\pm$ 14일)에 연락을 받는다.

[1807] 6.3.7.9 측정의 적절성

[1808] 이 시험에서 사용된 안전성 측정은 시험 의약의 잠재적인 유해효과를 평가하기 위한 표준 절차로 간주한다.

[1809] 항종양 활성의 결정은 RECIST 버전 1.1(문헌[Eisenhauer 2009])(표 42를 참조한다)에 정의된 바와 같이 확인된 객관적 반응 평가에 기반하고 시험자의 치료 결정은 RECIST 버전 1.1을 기반으로 한다. RECIST 기준은 이 유형의 신생물에 대한 종양학 실시의 표준으로 간주되고, 이 임상시험계획에서 평가 간격은 질환 관리에 적절하다.

[1810] 면역원성은 일반적으로 생물체계에 대해 평가되므로, 엔포투맵 베토딘에 대한 특이적 항체의 존재 가능성을 검출하기 위해 표준 검사를 수행한다.

[1811] 약동학 평가는 또한 용량 노출 반응 관계를 특성 분석하는 것을 돕기 위해 임상시험에서도 흔하다.

[1812] 말초 혈액 샘플의 탐색적 바이오마커 측정은 PK 평가와의 상관관계를 가능하게 하며 임상시험에서 흔하다. 치료

전 종양 조직에 대해 수행되는 평가도 유사하게 혼다. 말초 혈액과 종양 바이오마커 샘플 둘 다, 일반적으로 사용되는 표준 검사를 사용하여 평가된다.

[1813] 치유 의도가 있는 RC+PLND는 일반적으로 MIBC 진단 후 8 내지 12주에 발생하며, 이는 새로운 수술 전후 치료 접근법을 검사할 수 있는 독특한 기회를 제공한다.

[1814] NAC에 대한 반응에서 비근침윤성 질환에 대한 병리학적 병기하향률(pT1 이하)는 개선된 OS의 잘 알려진 바이오마커이고 신보조제 시험의 적합한 평가변수로서 고려될 것이다(문헌[Sonpavde 2009; Chism 2013]).

[1815] 6.3.8 데이터 분석 방법

[1816] 6.3.8.1 샘플 크기 결정

[1817] 대략 50명의 환자가 이 시험에 등록될 수 있다.

[1818] 샘플 크기는 공식적인 가설 검사를 위한 검정력 계산을 기반으로 하지 않지만 95% CI를 특징으로 하는 pCRR 추정치의 정밀도를 기반으로 선택된다.

[1819] 환자 50명의 샘플 크기에 대해 병리학적 완전 관해율[pCRR]을 30% 또는 40%로 가정하는 양면 95% CI가 하기 표 40에 요약되어 있다.

【표 40】

pCRR	95% 정확한 CI (n=20)	95% 정확한 CI (n=50)
30%	(12%, 54%)	(18%, 45%)
40%	(19%, 64%)	(26%, 55%)

[1820] 6.3.8.2 시험 평가변수 정의

[1822] (i) 병리학적 완전 관해율[pCRR]

[1823] pCRR은 pCR이 있는 환자의 비율로 정의된다. pCR은 RC+PLND에서 검사한 조직에서 생존 가능한 종양(pT0N0)이 부재한 것으로 정의된다.

[1824] (ii) 병리학적 병기하향률[pDSR]

[1825] pDSR은 pDS가 있는 환자의 비율로 정의된다. pDS는 RC+PLND에서 검사한 조직에서 pT2(pT0, pTis, pTa, pT1 포함) 초과 및 N0를 갖는 환자로 정의된다.

[1826] (iii) 무병 생존기간[DFS]

[1827] DFS는 RC 후 기준선 스캔부터 다음 중 하나가 처음으로 발생하는 시점까지의 시간으로 정의된다.

- [1828] • CT 또는 MRI 및/또는 생검으로 평가한 국소 또는 원격 재발, 또는
- [1829] • 임의의 원인으로 인한 사망.

[1830] (iv) 무사례 생존기간[EFS]

[1831] EFS는 시험 치료 시작부터 다음 사건 중 임의의 것이 처음으로 발생하는 시점까지의 시간으로 정의된다.

- [1832] • RC+PLND 전에 치유 의도 수술을 배제하는 방사선학적 질환 진행
- [1833] • 잔존 근침윤성 질환 및/또는 임의의 방사선학적 질환이 있는 참가자의 경우 RC+PLND를 시행할 수 없음
- [1834] • RC+PLND 시점에 남겨진 총 잔존 질환(절제할 수 없는 종양 또는 새로 발견된 전이성 질환으로 인해 외과 의사가 완치 의도 수술을 완료할 수 없음)
- [1835] • CT 또는 MRI 및/또는 생검으로 평가한 RC 후 국소 또는 원격 재발. 참가자의 안전으로 인해 생검이 실현 불가능한 경우 CT/MRI만으로 충분할 것

- [1836] • 임의의 원인으로 인한 사망
- [1837] 참고: 비요로상피성 이차 원발성 악성종양은 사례로 간주되지 않는다.
- [1838] EFS 데이터는 EFS의 일차 분석을 위해 후술한 대로 검열될 것이다.
- [1839] • 수술을 거부하지 않고 임의의 EFS 사례가 없는 환자는 마지막 질환 평가 날짜에 검열된다.
- [1840] • 수술을 거부하는, 질환이 없고 NMIBC가 있거나 평가가 불완전하고 환자는 수술을 거부하기 전 마지막 질환 평가에서 검열된다.
- [1841] • 수술을 거부하는 잔존 MIBC 또는 진행성 질환 환자는 사례로 계산된다. 수술을 거부하지만 선별 후 스캔을 하지 않은 환자는 시험 1일 차에 검열될 것이다.
- [1842] (v) **전체 생존기간**
- [1843] OS는 시험 치료 시작부터 임의의 원인으로 인한 사망 날짜까지의 시간으로 정의된다. 사망이 확인되지 않은 경우, OS는 환자가 생존한 것으로 알려진 마지막 날짜에 검열된다.
- [1844] **6.3.8.3 통계 및 분석 계획**
- [1845] 하기에 나타난 통계 및 분석 계획은 통계 분석 계획[SAP]에 상세히 설명될 보다 완전한 계획을 요약한다. 임상 시험계획에 기재된 데이터 분석 방법을 변경하려면 임상시험계획의 주요 기능이 변경되는 경우에만 임상시험계획 수정이 필요하다. SAP는 데이터베이스 잠금 전에 완료된다. 최종 SAP에 기재된 방법에 대한 임의의 변경 사항은 임상시험 보고서에 기재되고 타당성이 입증된다.
- [1846] (i) **일반적인 고려 사항**
- [1847] 질환 반응은 중앙 병리학 검토에 의한 RC+PLND 시점의 병리학적 종양 반응을 기반으로 요약한다. 영상화를 기반으로 한 종양 반응은 시험자와 BICR에 의해 평가된 RECIST 버전 1.1 기준에 따라 요약된다.
- [1848] 일반적으로, 연속형 변수의 경우 관측치 수, 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값, 범주형 변수의 경우 범주별 수 및 백분율(비누락)을 포함하는 기술통계가 제공된다.
- [1849] 달리 특정하지 않는 한 CI는 양면 95% 수준으로 계산된다.
- [1850] 클로퍼-피어슨 방법론(문헌[Clopper 1934])을 사용한 양면 95% 정확한 CI는 적용 가능한 경우(예를 들어, ORR, DCR, pCRR, 및 pDSR) 응답률에 대해 계산된다.
- [1851] 사례까지의 시간 평가변수의 경우 중앙값 생존시간은 카플란 마이어 방법을 사용하여 추정된다. 연관 95% CI는 보완적인 로그-로그 변환을 기반으로 계산된다(문헌[Collett 1994]).
- [1852] **데이터 변환 및 파생**
- [1853] 분석 계획에서 달리 특정되지 않는 한, 두 개의 날짜, 예를 들어, 시작 날짜 및 종료 날짜를 기반으로 하는 시간 변수는 (종료 날짜 - 시작 날짜 +1)(일)로 계산한다.
- [1854] 모든 분석에서 사용된 기준선 값은 분석 계획에서 달리 특정되지 않는 한 시험 약물의 첫 투여 전의 가장 최근의 비누락 측정치이다.
- [1855] **분석 세트**
- [1856] 안전성 분석 세트에는 연구 약물(엔포투맙 베도틴 또는 조합제)을 투여받은 모든 환자가 포함된다. 안전성 분석 세트는 모든 안전성 분석에 사용된다.
- [1857] 전체 분석 세트[FAS]는 시험에 등록하고 임의의 양의 시험 약물(엔포투맙 베도틴 또는 복합제)을 투여받은 모든 환자를 포함한다. FAS 분석 세트는 안전성 및 유효성 평가변수를 분석하기 위해 사용한다. pCR에 대한 분석 모집단은 수술을 거부하는, 질환이 없는 환자를 제외하고 FAS의 모든 환자를 포함한다. pDS에 대한 분석 모집단은 수술을 받고 RC+PLND에서 조직 샘플을 검사한 FAS의 모든 환자를 포함한다. 환자 인구 통계학 및 기준선 질환 특성은 FAS에 기반하여 요약한다.
- [1858] 유효성 평가 가능한 분석 세트는 기준선 후 반응 평가가 적어도 2회 있었거나 임의의 이유로 치료가 중단된 FAS

의 모든 환자를 포함한다. 유효성 평가 가능한 분석 세트는 유효성 평가변수에 대한 추가 분석에 사용된다.

[1859] PK 분석 세트는 엔포투맵 베도틴을 투여받고 적어도 한 개의 혈액 샘플을 채취하고 엔포투맵 베도틴, MMAE, 또는 Tab 농도에 대해 검정한 모든 환자를 포함한다. 모든 엔포투맵 베도틴, MMAE, 및 TAB 농도에 대해 투여 시간 및 샘플 채취에 대한 상응하는 기록도 이용 가능해야 한다. PK 분석 세트는 PK 매개변수 분석에 사용된다.

[1860] 환자의 추가 분석 세트는 SAP에서 정의될 수 있다.

[1861] 하위군 평가

[1862] 탐색적 분석으로서, 선택된 평가변수에 대해 하위군 분석을 수행할 수 있다.

[1863] 분석 타이밍

[1864] 일차 분석은 치료받은 모든 환자가 할당된 시험 중재를 완료하고 시험에 대한 적절한 추적관찰이 있는 후에 수행된다.

[1865] 추가 마감 날짜가 정의될 수 있고 상응하는 데이터베이스 잠금이 발생할 수 있어 사례까지의 시간 평가변수를 보다 정확하게 추정할 수 있다.

[1866] (ii) 환자 시험참가 상태

[1867] 시험 환자의 시험참가 상태별 장부를 표로 작성하여 각각의 분석 세트의 환자 수를 코호트별 및 전체별로 요약한다. 모든 등록된 환자에 대해 시험 치료를 중단하는 환자와 시험 철회를 하는 환자를 중단 또는 철회 이유와 함께 정리한다.

[1868] (iii) 환자 특성

[1869] 인구 통계학 및 다른 기준선 특성을 FAS를 사용하여, 코호트별 및 전체별로 요약한다. 상세 사항은 SAP에 제공된다.

[1870] (iv) 유효성 분석

[1871] 유효성 평가변수의 일차 분석은 섹션 6.3.8.3에 정의된 FAS를 사용하여 분석된다. 유효성 평가 가능한 분석 세트를 사용하여 유효성 평가변수에 대한 보충 분석을 제시할 수 있다.

[1872] pCRR, pDSR, DFS, EFS, 및 OS 분석이 수행된다.

[1873] 시험의 이 구성 요소의 주요 유효성 평가변수는 중앙 병리학 검토에 따른 pCRR이다. 관찰된 pCRR 및 95% CI는 클로퍼-피어슨 방법론을 사용하여 코호트별로 제공된다.

[1874] 중앙 병리학 검토에 의한 pDSR은 이차 평가변수이고 전술한 바와 유사하게 분석된다.

[1875] 시험자에 의한 DFS, BICR에 의한 DFS, 시험자에 의한 EFS, BICR에 의한 EFS, 및 OS와 같은 다른 이차 평가변수는 사례까지의 시간 평가변수이고 카플란-마이어 방법론을 사용하여 분석되고 카플란-마이어 플롯이 코호트별로 제공된다. 상세한 검열 알고리즘은 SAP에서 제공된다.

[1876] (v) 약동학 및 ATA 분석

[1877] 엔포투맵 베도틴 농도 ADC, MMAE, 및 Tab 농도는 각각의 PK 샘플링 시점에서 기술통계로 요약한다. AUC, Cmax, 및 Tmax를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 PK 매개변수가 비구획 분석에 의해 추정되고 기술통계에 의해 요약한다. PK와 약력학 평가변수, 안전성, 또는 유효성 사이의 관계를 탐색할 수 있다.

[1878] ATA의 발생률은 안전 분석 세트를 이용하여 방문 및 코호트별로 요약한다.

[1879] (vi) 환자 보고 결과 분석

[1880] 각각의 평가의 완료율과 준수율을 요약한다. PRO 분석은 FAS 모집단에 대해 수행된다. 임의의 추가 분석이 계획된 경우 보충 SAP에 상세히 설명된다.

[1881] (vii) 바이오마커 분석

[1882] 유효성, 안전성, 및 PK 매개변수에 대한 바이오마커 매개변수(예를 들어, 치료 전 값, 치료 전에서의 절대적 및 상대적 변화)의 관계를 탐색한다. 목적 대상으로 결정된 관계 및 연관 데이터를 요약한다. 이들 분석의 상세 사

항은 별도로 기재된다.

[1883] (viii) **안전성 분석**

[1884] 안전성 분석 세트는 모든 안전성 평가변수를 요약하는 데 사용된다.

[1885] (a) 노출 정도

[1886] 치료 지속 기간, 주기 수, 총 용량 및 용량 강도를 코호트별로 요약한다. 용량 수정도 유사한 방식으로 요약한다. 상세 사항은 SAP에 제공된다.

[1887] (b) 이상 사례

[1888] AE의 개요는 모든 AE, TEAE, 치료 관련 AE, 3등급 이상 AE, SAE, 치료 관련 SAE, 사망, 및 시험 치료 중단을 초래하는 AE의 발생률을 코호트별 및 전체별로 표로 제공한다. AE는 시험 치료 후 및 새로 발생하거나 악화되는 경우 치료 유발로 정의된다.

[1889] AE는 국제의약품어사전[MedDRA]에 나열되고, 대표 용어, 중증도, 및 시험 약물과의 관계로 요약한다. 한 명의 대상에서 동일한 대표 용어를 갖는 동일한 AE가 다수 발생하는 경우, AE는 한 번 발생한 것으로 계산한다. AE의 발생률은 대표 용어 및 코호트별로 표로 작성한다. 시험 약물의 조기 중단을 초래하는 AE는 동일한 방식으로 요약하고 나열한다.

[1890] (c) 사망 및 중대한 이상 사례

[1891] SAE는 모든 AE와 동일한 방식으로 나열하고 요약한다. 치명적인 결과를 가져온 사례가 나열된다.

[1892] (d) 임상 실험실 결과

[1893] 실험실 값(예를 들어, 화학, 혈액학, 반사 현미경 분석을 통한 뇨분석)은 방문별로 표로 제시될 수 있다. 요약 통계는 예정된 방문별로 적절하게 표로 작성될 수 있다. 실험실 값은 NCI CTCAE 버전 4.03당 등급과 함께 나열하고 값이 정상 참조 범위 밖에 있을 때 따로 표시를 해둔다.

[1894] (e) 다른 안전성 분석

[1895] **활력 징후**

[1896] 적절한 경우 요약 통계와 기준선 및/또는 투여 전부터 투여 후까지의 변화를 표로 작성할 수 있다.

[1897] **ECOG 상태**

[1898] ECOG 상태는 각각의 방문에 대해 요약한다. 기준선에서 기준선 후 최고 및 최저로의 이동 점수를 코호트별 및 전체별로 표로 작성할 수 있다.

[1899] **ECG**

[1900] ECG 상태(정상, 임상적으로 유의미한 비정상, 또는 임상적으로 유의미하지 않은 비정상)는 각 예정된 ECG와 비 예정 ECG에 대해 요약될 수 있고, 기준선에서의 이동은 코호트별 및 전체별로 표로 작성할 수 있다.

[1901] (ix) **중간 분석**

[1902] 공식적인 중간 분석은 계획에 없다.

[1903]

[표 41]
시험 일정

	시험/기준선	등 록 평점	신보초제 기간 매 8주 주기 (3주기)				BC	BC 후 기초선 값	보조제 기간 매 8주 주기 (6주기) BC ± 14일 후 8주에 시작	BC _{0.5}	추진관찰 BC _{0.5}	장기 추진관찰 BC _{0.5}
			-28일 차 내지 1일 차	-7일 차 내지 1일 차	1일 차	8일 차	15일 차	BC 전 BC 전 4주 전	1일 차	8일 차	15일 차	매 24주
시험/기준선 평가	합차					± 2일 ^C	± 1일	± 7일	± 2일 ^C	± 1일	± 1일	± 14일
	방문 일도우											
	신경제외, 평점	Y										
	사전 등어	Y										
	T1801 중앙 표본 채취 시작 ^{1,2}	Y										
	중합 검사	Y										
	임상적으로 관과로 평가 내 스캔 ³	Y						Y			Y	
	임상적으로 관과로 평가 내 스캔 ³	Y						Y			Y	
	T1801/T1802	Y										
	B형 간염 표면 항원 및/또는 한 B 형 간염 중심 항체에 대한 혈청학	Y										
	C 형 간염 항체에 대한 혈청학	Y										
	HbA1c	Y										
	반사 형미경 분 석 을 포 함 적 외 적 영상	Y									Y	
	임신 검사(소변 검사, 혈액, 모든 여성에 한함 ⁴)	Y										
안전성 평가	신체검사(제동 시험) 키											
	혈액 검사											
	혈액 검사											

	선별/기준선		등록	신보조제 기간 매 8주 주기 (8주기)				BC	BC 후 기준선 스캔 ³	보조제 기간 매 8주 주기 (6주기) BC ± 14일 후 8주에 시작	BC ^{1,2}	수적관찰 ^{1,2}	장기 수적관찰 ^{1,2}							
	-28일 차 내지 1일 차	-7일 차 내지 1일 차	첫 후 2 일 이내	1일 차	8일 차	15일 차	BC 전 BC 전 4주 전	12주 차	BC 후 8주 ± 14일	1일 차 8일 차 15일 차 ± 1일	± 2일 ^c ± 1일	± 7일	± 2일 ^c ± 1일	± 14일	± 28일 ^c ± 14일	± 7일 (2년이 넘을 때까지), 그런 다음 ± 14일	± 14일	매 24주	± 14일	
일차																				
방문 윈도우																				
차등으로 CR ^{1,2,3}																				
혈청 패널 ^{1,2,3,4}																				
CCI																				
합성인 경사																				
EOG 수행																				
상대 EOG																				
경훈과 EOG ^{1,2}																				
세극경 검사																				
병용 영상																				
이상 수일																				
치료제 ¹																				

[1905]

평가항목	평가기준	평가를 위한 세부 사항은 표, 그림, 및 바이오마커 표를 참조한다.									
		영양상태 ³	혈액								
빈응 평가	EC 시험의 평균적인 평가										
	정신 상태 ⁴										
	수면 패턴 ⁵										
	생체 리듬 ⁶										
평가 보고 결과 평가											

A EC, ALT, 및 바이오마커 정렬법에 대해서는 표 20을 참조한다.

B EOT 방문은 환자가 요구된 모든 시험 중재(시험 중재는 RCTD 포함임)를 완료하거나 요구된 모든 시험 중재를 완료하기 전에 중단한 후 30-37 일 이내에 발생해야 한다. EOT 평가는 재등검사를 계획하고 이에 대한 새로운 요법을 시작하기 전에 수행해야 한다(세등검사는 마지막 투여 후 4 주 후에 수행해야 함). EOT 평가가 마지막 시험 중재 후 30일 전에 완료되면, 안전성 추적관찰을 완료하고 표를 평가하기 위해 마지막 시험 중재 날짜에서 30 내지 37 일 후에 환자에게 전화로 연락할 것이다.

C 원도는 신보조제 2 및 3주와 보조제 1 내지 6주기에 적용된다.

D 1주기 1 일 차 전 30 일 이내, 이 조치는 또한 면역조직화학(IHC)에 의한 PD-L1 결정을 위해 전용될 것이다.

E 바이오마커 시험을 위해 환자의 원래 진단 당시 식별된 항원 양성 종양 조직 시험에 참가하려면 샘플을 제공할 수 있는 것으로 확인되어야 한다. 종양 차단이 바람직하다. 종양 차단이 불가능한 경우 슬라이드가 허용된다.

F 시험 이전에 적어도 임상적으로 평가된 대조군으로 포함되었다.

[1906]

- G FEU_{10} 가 증가한 경우(0.5% 이상), 혈당 관리를 위해 1 주가 동안 환자를 적절한 의료 제공자에게 의뢰한다.
- H 가임 여성에 대한 혈청 또는 소변 임신 검사, 기운선 평가가 2일 차 내지 1일 차, 혈청 또는 소변 임신 검사, 기운선 평가가 7일 이내에 수행된 경우 1 주가에는 필요하지 않다. EOT 후 6개월 동안 매월(± 1 주) 반복한다. 임신 검사는 시험 약물 투여 전 1 일 이내에 수행될 수 있다.
- I 기운선 평가가 1 일 이내에 수행된 경우 1 주가에는 필요하지 않다.
- J 결과는 투여 전에 수행되어야 한다.
- K 추적관찰 신체검사는 체중 증진을 포함하지 않을 것이다.
- L 임상적으로 유의미한 비정상적인 실험실 값은 임상적으로 권고된 대로 신보조제 1 주가 동안 1 일 이내에 확인될 것이다.
- M 안전성 실험실은 최대 투여 1 일 전까지 수집될 수 있다.
- N 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만인지 검증한다. 당고혈 환자는 진료소에서 검사를 받아야 하고, 투여 전 혈당이 250 mg/dL 미만이어야 한다. 인슐린 사용은 표준치로의 일부로서 허용된다.
- O 표준 기운선(EOT EOG) 평가는 모든 환자에 대해 수행될 것이다.
- P 시험 기간 동안 각막 TEO 를 경험한 환자에게만 필요하다. 마지막 투여 후 4 주 후에 수행해야 한다.
- Q 사진 등의 시점부터.
- R 엔도투발 폐도된 투여 사이에는 적어도 1 주가 경과해야 한다.
- S 기준선 방사선학 실험 평가는 IV 조영제를 사용한 흉부 CT와 복부 및 골반의 CT 요로조영술을 사용하여 수행될 것이다. 조영제가 금기인 경우 현재 영상 획득 지침(색전 6.3.12)에서 바람직한 스캐닝 및 조영제 용량을 참조한다. EC 전 스캔은 EC+END 4 주 전에 완료되어야 한다(EC+END는 시험 치료 시작 후 12 주에 발행해야 한다). EC+END 전에 EC 전 스캔을 검토해야 한다. EC 후 기준선 영상화 후, 환자는 EC 후 기준선 스캔으로부터 2년이 끝날 때까지 매 12 주(± 7 일)에 영상화를 경험할 것이다. 시험의 이 기간 후, 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24 주(± 14 일)로 감소할 것이다. 영상화는 질량 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 계속될 것이다.
- T 사망, 시험 종료, 또는 환자의 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태, 질량 상태, 및 후속 항암 치료 경과 수집을 위해 환자에게 평가한다.
- U 추적관찰은 EC 후 기준선 스캔에서 2년이 끝날 때까지 매 12 주(± 7 일)에 수행될 것이다. 영상화는 질량 진행/재발, 환자 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 계속될 것이다. 시험의 이 기간 후, 반응 평가를 포함하는 방문의 빈도가 매 24 주(± 14 일)로 감소할 것이다.
- V 환자는 사망, 시험 종료, 또는 동의 철회 중 먼저 발생하는 것의 시점까지 생존 상태, 후속 항암 요법 정보 수집을 위해 EC+END 후 매 24 주(± 14 일)에 연락을 받을 것이다.
- W 투여를 진행할지 또는 용량 수정이 필요한지 여부를 결정하기 위해 시험 약물 투여 전에 모든 현재 실험실 결과를 검토한다. 임의의 추가(신보조제 2 및 3 주가 및 보조제 1 내지 6 주가)의 1 일 후에 투여를 방지하는 값이 있는 경우,

[1907]

- X WTA III 글 선택권이 있거나 관상동맥 심장 질환, 부정맥, 또는 다른 심각한 심장 질환의 이력이 있는 대상의 경우 경흉부 심장 조율기가 필요하다.
- Y RC 및 PWD 수술을 받지 않은 환자에게만 필요하다(예컨 7.2.2.2를 참조한다).
- Z 환자 보고 결과[PWD] 평가는 EQ-5D-5L을 사용하여 완료될 것이다. 신보조제 1~8주기 1일 차 및 8일 차 투여 전 2일 이내에 평가가 완료될 것이다. 신보조제 주기 완료 후, 환자는 RC+PWD(해당되는 경우) 및 EMT에서 ePMD를 한 번 완료할 것이다. RC+PWD(해당되는 경우) 및 EMT 이후 환자는 8년 동안 18주마다 한 번씩(수적 추적 기간 동안) PWD 평가를 완료하고 그 이후에는 24주마다 한 번씩(양기 추적 기간 동안) PWD 평가를 완료할 것이다. 평가 원도우 외에 방문하는 경우에도 평가는 완료되어야 한다.
- AA 시험 중재를 중단하는 환자의 경우, EMT 영상원은 마지막 시험 중재 4주 이내에 수행되어야 한다. 시험 중재 중단 4주 이내에 영상원을 수행한 경우에는 필요하지 않다. EMT 영상원이 완료되면 후속 스캔은 임상시험 계획에 특정된 영상학 설정을 기반으로 해야 한다.

【표 42】

RECIST 기준 요약(버전 1.1)

고형 종양 반응평가기준	
용어	정의
완전 관해[CR]	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절은 단축에서 10 mm 미만으로 감소되어야 한다.
부분 관해[PR]	참조로서 기준선 직경의 합을 측정하여, 표적 병변 직경의 합에서 30% 이상의 감소.
진행성 질환[PD]	참조로서 시험상의 가장 작은 직경의 합(이것이 시험상의 가장 작은 것인 경우, 이는 기준선 합을 포함함)을 측정하여, 표적 병변 직경의 합에서 적어도 20% 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합이 적어도 5 mm 절대적 증가했음도 입증하여야 한다. 하나 이상의 새로운 병변의 출현은 또한 진행으로 간주된다.
안정한 질환[SD]	시험 중 가장 작은 직경의 합을 참조로서 측정하여, PR 자격을 갖춘 충분한 위축이 아니거나, PD 자격을 갖춘 충분한 증가도 아님.
측정 가능한 병변(들)	CT/MRI 스캔에 의해 최소 크기 10 mm로 적어도 한 개 척도(측정 평면의 가장 긴 직경을 기록해야 함)를 정확하게 측정해야 한다(CT 슬라이스 두께는 5 mm 이하)[최대 다섯 개의 병변, 부위당 두 개 이하, 장축에서 적어도 10 mm(또는 결절성 병변의 경우 단축에서 15 mm)]. 림프절은 CT/MRI 스캔에 의해 평가하는 경우, 측정 가능한 것으로 고려되려면 단축에서 15 mm 이상이어야 한다.

출처: RECIST 버전 1.1(문헌[Eisenhauer 2009])

[1908]

[1909]

다음 질환 평가(초기 반응 후 적어도 4~5주)에서 여전히 관해(CR 또는 PR)가 나타나는 경우 관해(CR 또는 PR)가 확인된 것으로 간주한다. 초기 반응 후, SD가 뒤따르는 경우, SD 후 PR 또는 CR이 뒤따르면 확인된 것으로 간주한다. 예를 들어, 환자가 9주 차에 PR, 14주 차에 SD, 및 18주차에 PR을 경험한 경우, 이 PR은 확인된 것으로 간주한다.

[1910]

기준선 병변 확인

[1911]

기준선에서 하나 초과 측정 가능한 병변이 있는 경우, 모든 관여된 기관을 나타내는 총 최대 다섯 개까지의 모든 병변(및 기관당 최대 두 개의 병변)은 표적 병변으로서 확인되어야 하고, 기준선에서 기록 및 측정된다. 표적 병변은 이의 크기(가장 긴 직경을 지니는 병변)를 기준으로 선택하여야 하고, 모든 관여된 기관을 나타내지만, 또한, 재현 가능한 반복 측정치를 제공할 수 있는 것들이어야 한다(빠 병변은 표적 병변으로서 선택되어서는 안 됨). 때때로, 가장 큰 병변은 이들 자체에서 재현 가능한 측정치를 제공하지 않고, 이 경우 재현 가능하게 측정될 수 있는 그 다음으로 큰 병변을 선택하여야 한다. CT/MRI 스캔에서 검출된 방광의 병변은 방사선 전문의가 병변(들)이 기준선 후 시점에서 재현 가능한 측정치를 제공하고 병변이 적절한 방광 팽창으로 측정된 경우 표적 병변으로 선택될 수 있다. 시험 치료 전반에 걸쳐 동일한 영상화 기법을 사용해야 한다.

[1912]

측정 가능한 것으로 정의되고 표적 병변으로서 확인된 병리학적 림프절은 CT 또는 MRI 스캔에 의해 단축 15 mm 이상의 기준을 충족해야 한다. 다른 모든 병리학적 결절(단축이 10 mm 이상, 15 mm 미만인 것들)은 비표적 병변으로 고려되어야 한다. 단축이 10 mm 미만인 림프절은 비병리학적인 것으로 고려되므로 기록하거나 추적해서는 안 된다. 병리학적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비표적 병변으로서 확인하여야 하고, 또한 기준선에서 기록하여야 한다.

【표 43】

수행 상태 척도 변환

카르노프스키		랜스키		ECOG	
백분율	설명	백분율	설명	점수	설명
100	정상, 불만 없음, 질환의 증거 없음.	100	완전히 활동적, 정상.	0	정상적인 활동, 완전히 활동적, 제한 없이 질환 전 활동을 수행할 수 있음.
90	정상적인 활동을 계속할 수 있음. 질환의 경미한 징후 또는 증상.	90	육체적으로 힘든 활동에서 경미한 제한.		
80	정상적인 활동에 노력이 필요함. 질환의 일부 징후 또는 증상.	80	활동적, 그러나 더 빨리 지침.	1	증상은 있지만 견딜 수 있음. 육체적으로 힘든 활동은 제한되지만 견뎌내고 가벼운 자식 성질의 일은 수행할 수 있음(예를 들어, 가벼운 집안일 또는 사무일).
70	자신을 돌보지만 정상적인 활동을 수행하거나 활동적인 일을 수행할 수 없음.	70	활동적으로 활동하는 데, 더 제한이 있고 더 적은 시간을 소비함.		
60	가끔 도움이 필요하지만 대부분의 필요 사항을 돌볼 수 있음.	60	침대에서 벗어나 활동 가능하지만, 활동적인 움직임은 최소화됨. 조용한 활동으로 바쁘게 지냄.	2	침대에 있는 시간은 50% 미만임. 견뎌내고 모든 자기 관리를 할 수 있지만 임의의 작업 활동을 수행할 수 없음. 깨어 있는 시간의 약 50% 초과하는 동안 침대에서 벗어나 활동.
50	상당한 도움과 빈번한 의료가 필요함.	50	옷을 갈아입지만 하루의 대부분을 누워서 지냄. 활동적인 움직임 없음. 모든 조용하고 활동적인 움직임과 활동에 참여할 수 있음.		
40	거동 불능, 특별한 관리와 도움이 필요함.	40	주로 침대에서 지냄. 조용한 활동에 참가함.	3	침대에 있는 시간은 50% 초과임. 제한된 자기 관리만 가능. 깨어있는 시간의 50%를 초과하여 침대 또는 의자에서만 보냄.
30	심각하게 거동 불능, 입원이 권고됨. 죽음이 임박하지 않음.	30	침대에서 지냄. 조용한 움직임에도 도움이 필요함.		
20	매우 아픈, 입원이 권고됨. 죽음이 임박하지 않음.	20	중증 감을 감, 매우 수동적인 활동으로 움직임이 완전히 제한됨.	4	100% 침대에 누워있음. 완전히 거동 불능. 임의의 자기 관리를 수행할 수 없음. 완전히 침대나 의자에서만 지냄.
10	빈사 상태, 치명적인 과정이 급격히 진행되고 있음.	10	움직임 없음, 침대에서 일어나지 않음.		
0	사망.	0	사망.	5	사망.

[1913]

[1914]

6.3.10 뉴욕 보건 협회 분류

[1915]

심장병 환자의 신체 활동 처방을 위한 기능적 및 치료적 분류.

[1916]

I급: 활동에 제한이 없는 환자, 평범한 활동에서는 증상을 앓지 않음.

[1917]

II급: 약간의, 경미한 활동 제한이 있는 환자, 휴식을 취하거나 가벼운 운동을 해도 편안함.

[1918]

III급: 활동에 현저한 제한이 있는 환자, 휴식을 취할 때만 편안함.

[1919]

IV급: 침대나 의자에서만 지내며 완전한 휴식을 취해야 하는 환자, 임의의 신체 활동은 불편함을 가져오고 휴식 중에도 증상이 발생함.

[1920]

온라인 출처: www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp

[1921]

6.3.11 간 안전성 모니터링 및 평가

[1922]

다음 권장 사항은 2009년 7월에 발표된 "Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation"라는 명칭의 업계에 대한 FDA 지침의 내용이다.

[1923]

혈청 아미노전이효소가 3 X 정상 상한치[ULN]를 초과하거나 빌리루빈이 2 X ULN 초과로 증가한 임의의 환자는 간 효소(적어도 알라닌 아미노전이효소[ALT], 아스파테이트 아미노전이효소[AST], 알칼리성 포스파테이스[ALP] 및 총 빌리루빈 포함)에 대한 상세한 검사를 받아야 한다. 이상을 확인하려면 검사 결과 통지 후 72시간 이내에 검사를 반복해야 한다.

[1924]

간 이상의 정의

[1925]

확인된 간 이상은 다음과 같이 중등도 및 중증으로 특성 분석될 것이다.

[1926]

중등도:

[1927]

- 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 또는 2 X ULN 초과 총 빌리루빈

[1928]

중증:

[1929]

- 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 및 2 X ULN 초과 총 빌리루빈(*하이의 법칙 정의를 참조한다)

- [1930] • 8 X ULN 초과 ALT 또는 AST
- [1931] • 2주 넘은 동안 5 X ULN 초과 ALT 또는 AST
- [1932] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST 및 1.5 초과 INR(INR 검사가 적용 가능/평가되는 경우)
- [1933] • 3 X ULN 초과 ALT 또는 AST와 함께 간 손상을 시사하는 증상(예를 들어, 우상사분면의 통증 또는 강직)의 출현 및/또는 호산구 증가증(5% 초과)
- [1934] 시험자는 위에서 설명한 것 이외의 비정상적인 간 기능 결과가 중등도 또는 중증 이상으로 분류될 수 있으며 추가 모니터링 및 후속 조치가 필요할 수 있다고 판단할 수 있다.
- [1935] *하이의 법칙: 간세포 손상으로 인한 약물 유발 황달은 사망률(또는 이식)이 10 내지 50%로, 좋지 않은 결과의 비율이 높다. 하이의 법칙의 두 가지 '요구 사항'은 1) 약물이 간세포형 손상을 유발할 수 있다는 증거로서, 일반적으로 3 X ULN 초과 아미노전이효소 증가의 증가에 의해 나타난다("2 X ULN 증가는 치료받은 및 치료받지 않은 환자에서 너무 일반적이어서 구별할 수 없다"). 2) 적어도 3 X ULN의 동시 아미노전이효소 증가를 갖는 증가된 빌리루빈(적어도 2 X ULN)의 경우 및 간내 또는 간외 빌리루빈 폐색(증가된 ALP) 또는 길버트 증후군의 증거는 없다(문헌[Temple et al., Pharmacoepidemiol Drug Saf (2006);15(4): 241-3.]).
- [1936] **추적관찰 절차**
- [1937] 확인된 중등도 및 중증 간 기능 이상은 적절한 전문가 상담, 상세한 관련 이력, 신체검사 및 실험실 검사를 통해 철저하게 특성 분석되어야 한다. 간 기능 검사에서 비정상이 확인된 환자는 후술한 대로 따라야 한다.
- [1938] 확인된 중등도 비정상 LFT는 매주 2 내지 3회 반복한 다음, 이상이 안정화되거나 시험 약물이 중단되고 환자에게 증상이 없는 경우 매주 이하로 반복해야 한다.
- [1939] 위에 정의된 중증 간 기능 이상은 다른 원인이 부재한 경우 중요한 의학적 사례로 간주될 수 있고 SAE로 보고될 수 있다. 시험 약물로 인해 발생할 수 있는 중증 간 기능 이상이 관찰된 모든 환자에 대해 임상시험의뢰자에게 연락하여 알려야 한다.
- [1940] 비정상적인 간 실험실 소견을 더 평가하기 위해 시험자가 다음을 수행할 것이 권장된다.
- [1941] • 증상과 이전 또는 현재 질환에 대한 보다 상세한 이력을 취득한다. 저혈압 사례, 보상되지 않은 심장 질환 등 이차적인 간 이상을 초래할 수 있는 질병과 병태에 주목해야 한다. 비알코올성 지방간염은 비만한 고지단백혈증 및/또는 당뇨병 환자에서 나타나고 아미노전이효소 수준의 변동과 연관될 수 있다.
- [1942] • 병용 약물 사용(비처방 의약, 보완 및 대체 의약 포함), 알코올 사용, 기분 전환 약물 사용, 및 특별 식이 요법의 이력을 취득한다.
- [1943] • 환경 화학 물질에 노출된 이력을 취득한다.
- [1944] • 환자의 이력에 기반하여 다음을 포함하는 다른 검사가 적절할 수 있다. 급성 바이러스 간염(A, B, C, D, E 또는 다른 감염원), 담도 질환을 평가하기 위한 초음파 또는 다른 영상화, 또는 국제 정규화 비율[INR]을 포함하는 다른 실험실 검사, 직접 빌리루빈.
- [1945] • 위장병학 또는 간학 상담을 고려한다.
- [1946] 가능한 병인을 더 평가하기 위해 시험자가 결정한 대로 추가 검사를 수행한다.
- [1947] **6.3.12 영상 획득 지침**
- [1948] **다음 항목에 대해 선호도가 낮은 순서로 선별 스캔한다.**
- [1949] 1. IV 조영제를 사용한 흉부 CT 및 복부 및 골반의 CT 요로조영술
- [1950] 2. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용한 복부 및 골반의 MRI 요로조영술(아이오딘화 조영제가 의학적으로 금기인 경우)

- [1951] 다음 항목에 대해 선호도가 낮은 순서로 방광 절제술 후 스캔한다.
- [1952] 1. 경구 및 IV 조영제를 사용한 흉부-복부-골반 CT
- [1953] 2. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용한 복부-골반의 MRI(아이오딘화 조영제가 의학적으로 금기인 경우)
- [1954] 3. IV 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT 및 IV 가돌리늄 조영제를 사용하지 않은 복부-골반의 MRI(아이오딘화 조영제 및 가돌리늄 조영제가 의학적으로 금기인 경우)
- [1955] 4. IV 가돌리늄 조영제를 사용한 흉부-복부 및 골반의 MRI
- [1956] 5. IV 조영제(경구 조영제 권장됨)를 사용하지 않은 흉부-복부-골반 CT(환자가 아이오딘화 조영제 및 MRI 스캔 금기인 경우)
- [1957] 다음 중 선호도가 높은 순서대로 뇌 스캔(임상적으로 권고된 경우):
- [1958] 1. IV 가돌리늄을 사용한 뇌 MRI
- [1959] 2. IV 조영제를 사용한 뇌 CT(가돌리늄 및/또는 MRI가 의학적으로 금기인 경우)
- [1960] 3. IV 가돌리늄을 사용하지 않은 뇌 MRI(가돌리늄이 의학적으로 금기인 경우)
- [1961] 4. IV 조영제를 사용하지 않은 뇌 CT(가돌리늄이 의학적으로 금기인 경우)
- [1962] 영상화 방식, 해부학적 범위, 및 획득 매개변수는 각각의 환자의 모든 영상화 방문에서 일관되게 유지되어야 한다.
- [1963] **6.3.13 수술**
- [1964] 수술 지침:
- [1965] RC+PLND(예를 들어, 개복, 로봇 보조를 통한 복강경) 및 요로전환(예를 들어, 회장 도관, 신방광)에 대한 외과적 접근법은 치료하는 비뇨기과 전문의와 참가자의 재량에 따른다.
- [1966] RC+PLND는 다음과 같이 AUA/ASCO/ASTRO/SUO 지침*에 따라 수행된다.
- [1967] "표준 근치적 방광절제술을 수행하는 경우, 임상의는 남성의 방광, 전립선, 및 정낭을 제거하고 여성의 방광, 자궁, 나팔관, 난소, 및 전방 질벽을 제거해야 한다. 양측 골반 림프절 절제를 수행하는 경우, 임상의는 최소한 외부 및 내부 장골 림프절과 폐쇄성 림프절을 제거해야 한다(표준 림프절 절제술)." 신방광 재건의 경우, 표준 치료와 치료를 담당하는 비뇨기과 전문의의 판단에 따라 여성 성기를 보존하는 것이 허용될 수 있다. 이 지침에서 벗어난 임의의 사항은 의료 기록 및 eCRF에 기록해야 한다.
- [1968] 모든 수술 후 합병증은 해당되는 경우 다른 AE(CTCAE 버전 4.0)와 동일한 방식으로 보고되고 등급이 지정되며 시험자 및/또는 외과사가 수술 후 합병증으로 확인한다.
- [1969] * [https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-\(2017\)](https://www.auanet.org/guidelines/bladder-cancer-non-metastatic-muscle-invasive-(2017))
- [1970] **6.3.14 피임에 대한 지침**
- [1971] 이 지침의 목적을 위해, 환자의 선호 생활 방식과 일치한다면, 완전한 금욕은 피임의 허용 가능한 형태이다. 완전한 금욕은 사전 동의 시점부터 시작하여 시험 기간 내내 그리고 전신 노출이 끝날 때까지(시험 약물의 최종 투여 후 적어도 6개월) 금욕으로 정의된다.
- [1972] 매우 효과적인 피임(임신 방지)을 위해 허용되는 방법
- [1973] 가임이거나 가임 파트너가 있고 임신을 초래할 수 있는 방식으로 성생활을 하는 환자는 다음 방법 중 임의의 두 가지를 선택할 수 있다(하기에서 허용되는 조합을 참조한다).
- [1974] • 금기 사항이 아닌 한, 호르몬 피임 방법(프로게스틴 단독 환제 제외, 방법은 배란 억제와 연관되어야 함)
- [1975] • 실패율이 1% 미만인 자궁내 장치
- [1976] • 난관 결찰

- [1977] • 정관수술(무정자증을 기록하는 정액 분석을 통해 수술 날짜부터 적어도 90일 이상)
- [1978] • 장벽 방법(살정제를 포함 또는 포함하지 않은 남성 또는 여성용 콘돔, 살정제를 포함 또는 포함하지 않은 자궁경부 캡, 살정제를 포함 또는 포함하지 않은 격막)b
- [1979] • 가임자는 여성으로 출생한 임의의 자로서 정의되고, 초경을 경험하고 외과적 불임(예를 들어, 자궁적출술, 양쪽 난관절제술, 양쪽 난소절제술)을 겪지 않았거나 폐경을 완료하지 않았다. 폐경은 다른 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 원인의 부재하에 45세 초과 여성으로 출생한 자에서 12개월의 무월경으로 임상적으로 정의된다.
- [1980] • 장벽 방법은 장벽 방법이 아닌 매우 효과적인 피임법과 함께만 사용해야 한다. 이중 장벽 방법을 포함한 장벽 방법만으로는 매우 효과적인 피임 방법으로 간주되지 않는다(허용되지 않는 피임 방법을 참조한다).
- [1981] 허용되는 피임 방법 조합은 호르몬 방법과 정관 절제술, 호르몬 방법과 장벽 방법, 자궁내 장치와 정관 절제술, 자궁내 장치와 장벽 방법, 난관 결찰과 정관 절제술, 및 난관 결찰과 장벽 방법을 포함한다.
- [1982] 정액에 대한 이차 노출을 방지하기 위해 허용되는 방법은 다음과 같다. 옵션 1 - 남성용 콘돔(살정제 포함 또는 포함 안 함) 및 자궁경부 캡 및 옵션 2 - 남성용 콘돔(살정제 포함 또는 포함 안 함) 및 격막. 남성으로 출생했고 임신 또는 수유 중인 사람과 성생활을 하는 대상은 옵션 1 또는 2의 피임법을 사용해야 한다.
- [1983] 허용되지 않는 피임 방법은 주기적인 금욕, 살정제만 사용, 방법 없음, 프로세스틴 단독 환제, 질외사정, 여성용 및 남성용 콘돔 병용 사용, 주기, 및 장벽 방법 단독(이중 장벽 방법 포함)을 포함한다.

도면

도면1aa

19IP4D12의 cDNA(서열 번호 1) 및 아미노산 서열(서열 번호 2).
시작 메티오닌은 밑줄 표시된다. 개방 해독들은 정지 코돈을 포함하는
핵산 264~1796으로부터 연장된다.

```

1  ggccgtcggtgtgtggccacagcgtgggaagcagctctggggagctcgagctcccgatc
61  acggcttcttggggtagctacgctgggtgtgtagaacggggccgggctgggctggg
121  tccctagtgagaccaagtgcgagaggcaagaactctgcagcttctgcttctgggt
181  cagttctcttattcaagtctgcagccggctcccaggagatctcggtggaacttcagaaac
1      M P L S L G A E M W G P E
241  gctgggcagtcctgcctttcaaccATGCCCCCTGTCCTGGGAGCCGAGATGTTGGGGCCTG
14   A W L L L L L L L L A S F T G R C P A G E
301  AGGCTGGCTGCTGCTGCTACTGCTGGCATCATTTACAGGCGGTCGCCCCGGGGTG
34   L E T S D V V T V V L G Q D A K L P C F
361  AGCTGGAGACCTCAGACGTGGTAAGTGTGGTGGTGGCCAGGACGAAACTGCCCTGCT
54   Y R G D S G E Q V G Q V A W A R V D A G
421  TCTACCGAGGGGACTCCGCGGAGCAAGTGGGGCAAGTGGCATGGGCTCGGGTGGACGCGG
74   E G A Q E L A L L H S K Y G L H V S P A
481  GCGAAGGCGCCAGGAAGTACGCTACTGCACTCCAAATACGGGCTTCATGTGAGCCCGG
94   Y E G R V E Q P P P P R N P L D G S V L
541  CTTACGAGGCGCCGCTGGAGCAGCCGCGCCCCACGCAACCCCTGGACGGCTCAGTGC
114  L R N A V Q A D E G E Y E C R V S T F P
601  TCCTGCGCAACGAGTGCAGGCGGATGAGGGCGAGTACGAGTGCCGGGTGAGCACCTTCC
134  A G S F Q A R L R L R V L V P P L P S L
661  CCGCCGGCAGCTTCCAGGCGGGCTGCGGGCTCCGAGTGTGGTGCCTCCCCTGCCCTCAC
154  N P G P A L E E G Q G L T L A A S C T A
721  TGAATCCTGGTCCAGCACTAGAAGAGGGCCAGGGCCTGACCTGGCAGCCTCCTGCACAG
174  E G S P A P S V T W D T E V K G T T S S
781  CTGAGGGCAGCCAGCCCCAGCGTGACCTGGGACACGGAGGTCAAAGGCACAACGTCCA
194  R S F K H S R S A A V T S E F H L V P S
841  GCGGTTCTCAAGCACTCCCGCTCTGCTGCCGTACCTCAGAGTTCCACTTGGTGCCTA
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  ACCAAAGGATCACCCACATCCTCCAGTGTCTTCTTGTGAGGGCTCTGTGAGGGGCC
254  E D Q N L W H I G R E G A M L K C L S E
1021 TTGAAGACCAAAATCTGTGGCATTGGCAGAGAAGGAGCTATGCTCAAGTGCCTGAGTG
274  G Q P P P S Y N W T R L D G P L P S G V
1081 AAGGGCAGCCCCCTCCCTCATACAAGTGGACACGGCTGGATGGGCTCTGCCCAGTGGGG
294  R V D G D T L G F P P L T T E H S G I Y
1141 TACGAGTGGATGGGGACACTTTGGGCTTTCCCCACTGACCACTGAGCACAGCGGCATCT
314  V C H V S N E F S S R D S Q V T V D V L
1201 ACGTCTGCCATGTGAGCAATGAGTTCTCCTCAAGGGATTCTCAGGTCACTGTGGATGTT
334  D P Q E D S G K Q V D L V S A S V V V V

```

도면1ab

```

1261 TTGACCCCCAGGAAGACTCTGGGAAGCAGGTGGACCTAGTGTGACGCTCGGTGGTGGTGG
354  G V I A A L L F C L L V V V V V L M S R
1321 TGGGTGTGATCGCCCACTCTTGTCTGCCTTCTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGG
374  Y H R R K A Q Q M T Q K Y E E E L T L T
1381 GATACCATCGGCGCAAGGCCAGCAGATGACCCAGAAATATGAGGAGGAGCTGACCCCTGA
394  R E N S I R R L H S H H T D P R S Q P E
1441 CCAGGGAGAACTCCATCCGAGGCTGCATTCCCATCACACGACCCAGGAGCCAGCCGG
414  E S V G L R A E G H P D S L K D N S S C
1501 AGGAGAGTGTAGGGCTGAGAGCCGAGGGCCACCTGATAGTCTCAAGGACAACAGTAGCT
434  S V M S E E P E G R S Y S T L T T V R E
1561 GCTCTGTGATGAGTGAAGAGCCGAGGGCCGAGTTACTCCACGCTGACCACGCTGAGGG
454  I E T Q T E L L S P G S G R A E E E E D
1621 AGATAGAAACACAGACTGAATGCTGTCTCCAGGCTCTGGGCGGGCCGAGGAGGAGGAAG
474  Q D E G I K Q A M N H F V Q E N G T L R
1681 ATCAGGATGAAGGCATCAAACAGGCCATGAACCATTTGTTTCAAGGAGAATGGGACCTAC
494  A K P T G N G I Y I N G R G H L V *
1741 GGGCCAAAGCCACGGGCAATGGCATCTACATCAATGGGCGGGGACACCTGGTCTGAacca
1801 ggccctgcctccctccctagggcctggcctcctgttgacatgggagatttttagctcatc
1861 ttgggggcctccttaaacacccccattttcttgcggaagatgctcccatccactgactg
1921 cttgacctttacctccaacccctctgttcacgggagggctccaccaattgagctctctcc
1981 caccatgcacgcaggtcactgtgtgtgcacatgtgtgcctgtgtgagtggtgactgactg
2041 tgtgtgtgtggaggggtgactgtccgtggaggggtgactgtgtccgtggtgtgtattatg
2101 ctgtcatatcagagtcagtgaaactgtggtgtatgtgccacgggatttgagtggttgctg
2161 gggcaacactgtcaggggttgccgtgtgtgtcatgtggctgtgtgtgacctctgcctgaa
2221 aaagcaggtattttctcagacccacagagcagttatgatgcagaggttgagagagaga
2281 ggtggagactgtggtcagacccaggtgtgcgggcatagctggagctggaatctgcctcc
2341 ggtgtgagggaaacctgtcctaccacttcggagccatgggggcaagtgtgaagcagcca
2401 gtcctgggtcagccagaggttgaaactgttacagaagccctctgccctctgggtggcctc
2461 tgggctgctgcatgtacatattttctgtaaatatacatgcgcgggagcttcttgacgg
2521 aatactgctccgaataccttttaattttttctttttttttcttgcctttccattagt
2581 tgtattttttatttttttttttttttttttttagagatggagctctcactatgttgc
2641 tcaggctggccttgaactcctgggctcaagcaatcctcctgcctcagcctccctagtagc
2701 tgggaactttaagtgtacaccactgtgcctgctttgaatcctttacgaagagaaaaaaaaa
2761 attaaagaaaagccttttagatttatccaatgtttaactactgggattgcttaaagtggggc
2821 cctccaacaccagggggttaattcctgtgattgtgaaaggggctactccaaggcatcct
2881 catgcaggcagccccctgggagggcacctgagagctggtagagctctgaaattagggatgt
2941 gagcctcgtggttactgagtaaggtaaaattgcacccacattgtttgtgataccttagg
3001 gaattgcttggaacctggtgacaagggctcctgttcaatagtgggttggggagagagaga
3061 gcagtgattatagaccgagagagtaggagttgaggtgaggtgaaggaggtgctgggggtg
3121 agaatgtgcctttccccctgggttttgatcactaatcaagcctctctggatgttctc
3181 tctgggttggggctggaggtcaatgaggtttatttttagctggccacccagatacactc
3241 agccagaatacctagatttagtaccacaaactctcttagtctgaaatctgctggatttct
3301 ggccaaagggagaggtcccatccttcgttccccagccagcctaggacttgaatgtgga
3361 gcctgaagatctaagatcctaacatgtacattttatgtaaatatgtgcataattgtacat
3421 aaaatgatattctgttttaataaacagacaaaaacttgaaaaa

```

도면1b

Ha22-2(2,4)6.1 중쇄의 cDNA(서열 번호 3) 및 아미노산 서열(서열 번호 4).
두 줄 밑줄은 리더 서열이고, 밑줄은 중쇄 가변 영역이고,
점선 밑줄은 인간 IgG1 불변 영역이다.

M E L G L C W V F L V A I L E

```

1  GGTGATCAGCACTGAACACAGAGGACTCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCTTGTGTGCTATTTTAG
   · G V Q C E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S
76  AGGTGTCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTC
   · C A A S G F T F S S Y N M N W V R Q A P G K G L E
151 CTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAACATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGA
   · W V S Y I S S S S S S T I Y Y A D S V K G R F T I S
226 GTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTC
   · R D N A K N S L S L Q M N S L R D E D T A V Y Y C
301 CAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTCTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACAGGGCTGTGTATTACTG
   · A R A Y Y Y G M D V W G Q G T T V T V S S A S T K
376 TGCGAGAGCATACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCCAAGGGACCAAGCTCACCGTCTCTCTCAGCCTCCACCAA
   · G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V
451 GGGCCCATCGGCTCTTCCCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGCCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGT
   · K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P
526 CAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGCGGTGCACACCTTCCC
   · A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
601 GGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA
   · T Y I C N V N H K P S N T R V D K R V E P K S C D
676 GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
   · K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K
751 CAAAACTCACACATGCCCGACCGTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA
   · P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P
826 ACCCAAGGACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCC
   · E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y
901 TGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGCTGGAGGTGCATTAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTA
   · N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C
976 CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTCAAGTG
   · K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P
1051 CAAGGCTCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
   · Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
1126 ACAGGTGTACACCTTCCCCCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCTTGGTCAAAAG
   · F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
1201 CTTCTATCCAGCGAGCTGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCC
   · V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N
1276 CGTGTGACTCCGACGCGCTCTTCTTCTTATAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAA
   · V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
1351 CGTCTTCTCATGCTCCGCTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACAGCAGAGAGCCCTCTCCCTGTCCCCGGG
   · K
1426 TAAATGA
  
```

도면1c

Ha22-2(2,4)6.1 경쇄의 cDNA(서열 번호 5) 및 아미노산 서열(서열 번호 6).
두 줄 밑줄은 리더 서열이고, 밑줄은 경쇄 가변 영역이고,
점선 밑줄은 인간 카파 불변 영역이다.

M D M R V P A Q L L G L L L L W F

```

1  AGTCAGACCCAGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
   P G S R C D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T
76  CCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGCTGCACTCTGTGGAGACAGAGTCACC
   I T C R A S Q G I S G W L A W Y Q Q K P G K A P K
151 ATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCGGTGGTATGACCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAG
   F L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D
226 TTCTGTATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGCTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGAT
   F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q A N S F P
301 TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCT
   P T F G G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P
376 CCCCTTTTCGGCGGAGGACCAAGGTGGAGATCAACGAACCTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCCGCA
   S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K
451 TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCCAA
   V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D
526 GTACAGTGGAGTGAATACCGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
   S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E
601 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGGAA
   V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C *
676 GTCACCATCAGGCGCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG
  
```

도면1d

Ha22-2(2,4)6.1 중쇄의 아미노산 서열(서열 번호 7).
두 줄 밑줄은 리더 서열이고, 밑줄은 중쇄 가변 영역이고
(서열 번호 22, 서열 번호 7의 20번째 내지 136번째 아미노산 범위의 서열임),
점선 밑줄은 인간 IgG1 불변 영역이다.

```

1  MELGLCWVFLVAILEGVOCEVOLVESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSS
51  YNMNWVRQAPGKGLEWVSYSISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL
101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS
151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA
251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
351 IEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
401 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
451 LHNHYTQKSLSLSPGK
    
```

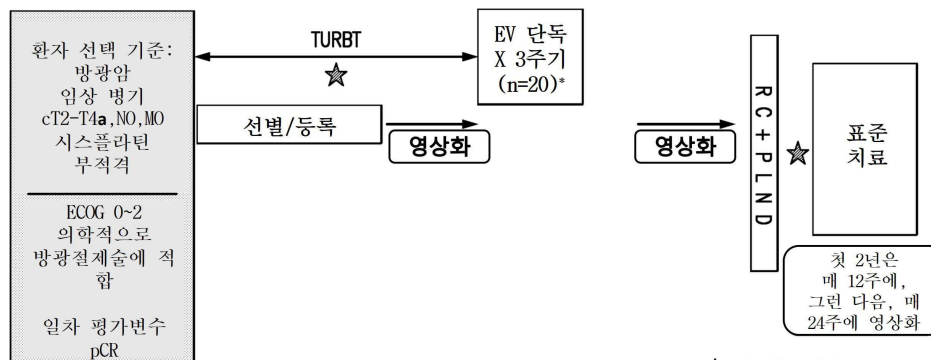
도면1e

Ha22-2(2,4)6.1 경쇄의 아미노산 서열(서열 번호 8).
두 줄 밑줄은 리더 서열이고, 밑줄은 중쇄 가변 영역이고
(서열 번호 23, 서열 번호 8의 23번째 내지 130번째 아미노산 범위의 서열임),
점선 밑줄은 인간 카파 불변 영역이다.

```

1  MDMRVPAQLLGLLLWFPGRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQG
51  ISGWLAWYQQKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL
101 QPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
201 LTLISKADYEEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNREGC
    
```

도면2



*샘플 크기는 대략적이다.

★ 바이오마커 채취
(TURBT 및 근치적 방광절제술은
표준치료의 일부임)

도면3a

EORTC-QLQ-C-30



EORTC QLQ-C30(버전 3)

귀하 및 귀하의 건강에 대해 몇 가지 알고 싶은 게 있습니다. 귀하에게 가장 적절한 수에 동그라미를 쳐 귀하에 대한 모든 질문에 답변을 남겨 주십시오. ‘옳거나’ ‘그른’ 답변은 없습니다. 제공해 주신 정보는 엄격히 기밀로 유지됩니다.
 귀하의 이니셜을 작성해 주십시오.
 생년월일(일, 월, 년):
 오늘 날짜(일, 월, 년):

	전혀 아님	약간	꽤	매우
1. 무거운 장바구니 또는 캐리어를 드는 것과 <u>같이</u> 격렬한 <u>활동</u> 을 하는 데 어떤 문제가 있으십니까?	1	2	3	4
2. <u>오래</u> 걷는 데 어떤 문제가 있으십니까?	1	2	3	4
3. 집 밖에서 <u>짧게</u> 걷는 데 어떤 문제가 있으십니까?	1	2	3	4
4. 하룻 동안 침대 혹은 의자에 머물러야 하십니까?	1	2	3	4
5. 식사하거나, 옷을 갈아입거나, <u>스스로 씻거나</u> 화장실을 사용하는 데 도움이 필요하십니까?	1	2	3	4

지난 주 동안:

	전혀 아님	약간	꽤	매우
6. 일 또는 다른 일상 활동을 하는 데 제한이 있으셨습니까?	1	2	3	4
7. 취미 또는 <u>다른 여가</u> 시간 활동을 하는 데 제한이 있으셨습니까?	1	2	3	4
8. 호흡곤란이 있으셨습니까?	1	2	3	4
9. 통증을 경험하셨습니까?	1	2	3	4
10. 휴식을 취해야 하셨습니까?	1	2	3	4
11. 수면에 어려움이 있으셨습니까?	1	2	3	4
12. 쇠약을 경험하셨습니까?	1	2	3	4
13. 식욕부진을 겪으셨습니까?	1	2	3	4
14. 메스꺼움을 경험하셨습니까?	1	2	3	4
15. 구토하셨습니까?	1	2	3	4
16. <u>변비</u> 가 있으셨습니까?	1	2	3	4

다음 페이지에서 계속

도면3b

지난 주 동안:	전혀 아님	약간	꽤	매우
17. <u>철사</u> 한 적이 있으십니까?	1	2	3	4
18. 피곤하셨습니다니까?	1	2	3	4
19. 일상 활동 중 통증을 경험하셨습니다니까?	1	2	3	4
20. 신문을 보거나 텔레비전을 보는 것과 <u>같이</u> <u>무언가</u> <u>에</u> 집중하는 데 어려움을 겪으셨습니까?	1	2	3	4
21. 긴장감을 느끼셨습니까?	1	2	3	4
22. 걱정을 느끼셨습니까?	1	2	3	4
23. 짜증을 느끼셨습니까?	1	2	3	4
24. 우울감을 느끼셨습니까?	1	2	3	4
25. 무언가를 기억하는 데 어려움이 있으셨습니까?	1	2	3	4
26. 귀하의 신체적인 상태 또는 의료가 <u>간중</u> 관계에 <u>방해</u> 가 되셨습니까?	1	2	3	4
27. 귀하의 신체적인 상태 또는 의료가 <u>사회</u> 활동에 <u>방해</u> 가 되셨습니까?	1	2	3	4
28. 귀하의 신체적인 상태 또는 의료가 재정적 어려움 을 <u>초래</u> 했습니까?	1	2	3	4

다음 질문의 경우, 1 내지 7 사이의 수 중 귀하께 가장 적합한 것에 동그라미를 쳐 주십시오.

29. 지난 주 동안 귀하의 전체 건강 상태를 어떻게 평가하시겠습니까?

1	2	3	4	5	6	7
매우 나쁨			우수			

30. 지난 주 동안 귀하의 전체 삶의 질을 어떻게 평가하시겠습니까?

1	2	3	4	5	6	7
매우 나쁨			우수			

© Copyright 1995 EORTC Quality of Life Group. All rights reserved. 버전 3.0

도면4a

EQ-5D-5L

각각의 표제당, 현재 귀하의 건강 상태를 가장 잘 묘사하는 상자 하나에 표시해 주십시오.

이동능력

- 나는 걷는 데 아무 문제가 없다. ☐
- 나는 걷는 데 약간의 문제가 있다. ☐
- 나는 걷는 데 중간 정도의 문제가 있다. ☐
- 나는 걷는 데 심각한 문제가 있다. ☐
- 나는 걸을 수 없다. ☐

자기관리

- 나는 스스로 씻거나 옷을 갈아입는 데 아무 문제가 없다. ☐
- 나는 스스로 씻거나 옷을 갈아입는 데 약간의 문제가 있다. ☐
- 나는 스스로 씻거나 옷을 갈아입는 데 중간 정도의 문제가 있다. ☐
- 나는 스스로 씻거나 옷을 갈아입는 데 심각한 문제가 있다. ☐
- 나는 스스로 씻거나 옷을 갈아입을 수 없다. ☐

일상 활동(예를 들어, 일, 공부, 집안일, 가족 또는 여가 활동)

- 나는 일상 활동을 하는 데 아무 문제가 없다. ☐
- 나는 일상 활동을 하는 데 약간의 문제가 있다. ☐
- 나는 일상 활동을 하는 데 중간 정도의 문제가 있다. ☐
- 나는 일상 활동을 하는 데 심각한 문제가 있다. ☐
- 나는 일상 활동을 할 수 없다. ☐

통증/불편감

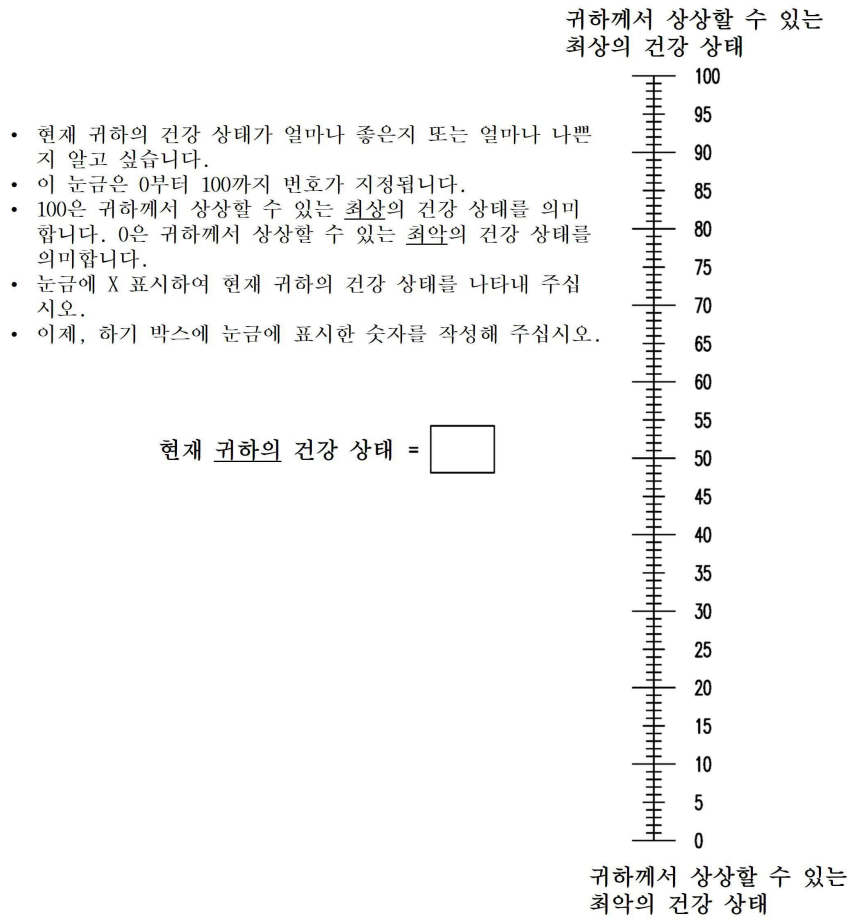
- 나는 통증이나 불편감이 없다. ☐
- 나는 통증이나 불편감이 약간 있다. ☐
- 나는 중간 정도의 통증이나 불편감이 있다. ☐
- 나는 심각한 통증이나 불편감이 있다. ☐
- 나는 극심한 통증이나 불편감이 있다. ☐

불안/우울

- 나는 불안하거나 우울하지 않다. ☐
- 나는 약간 불안하거나 우울하다. ☐
- 나는 중간 정도로 불안하거나 우울하다. ☐
- 나는 심각하게 불안하거나 우울하다. ☐
- 나는 극심하게 불안하거나 우울하다. ☐

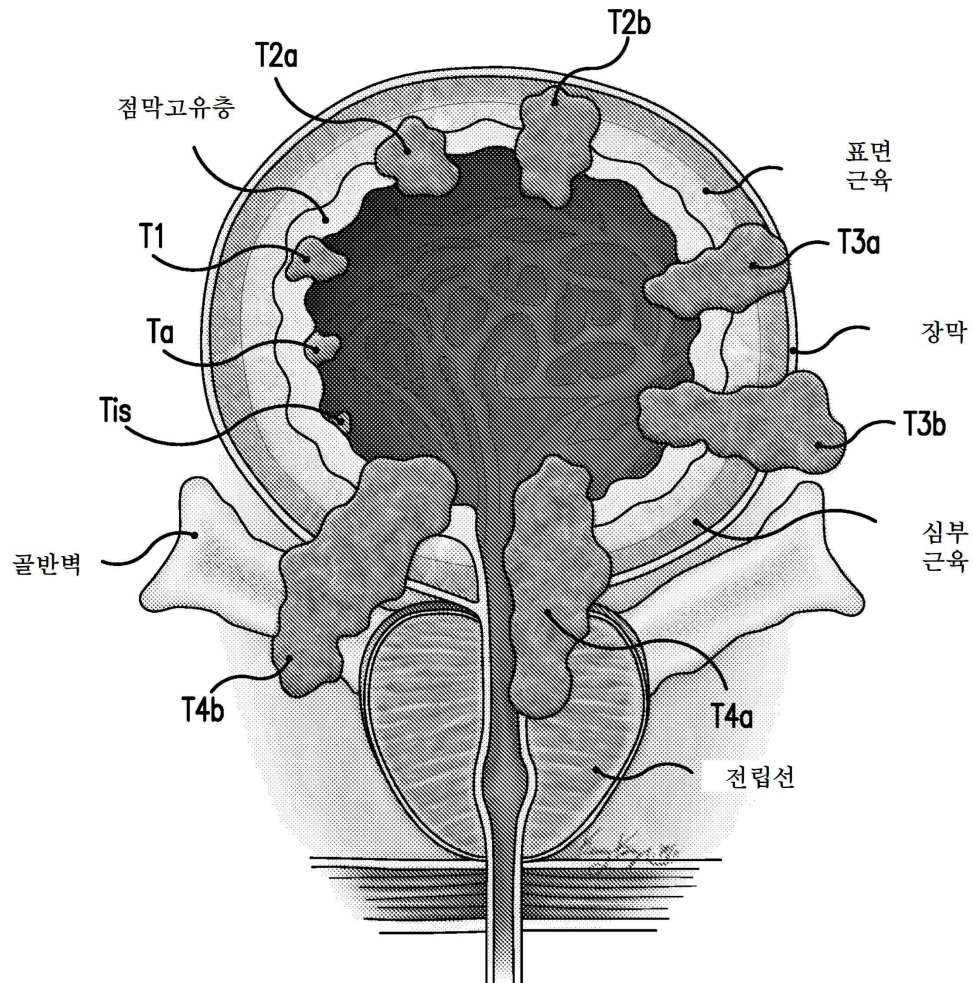
USA (English)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™는 EuroQol 그룹의 상표입니다

도면4b

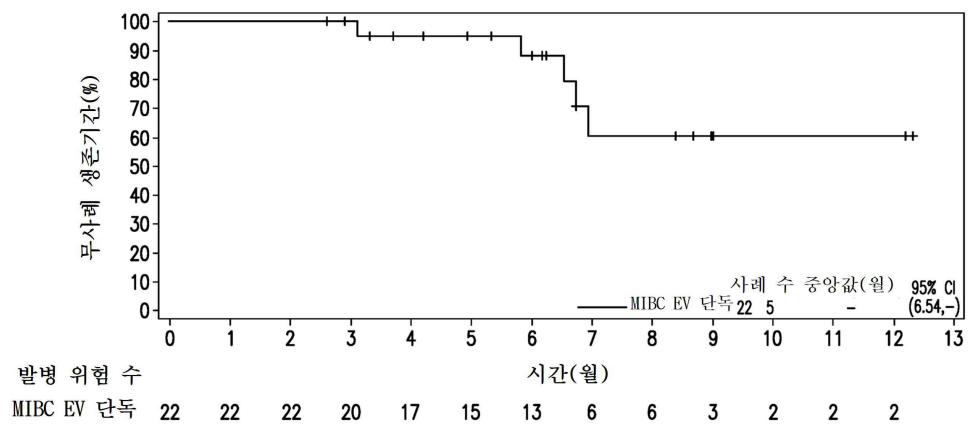


USA (English)© 2009 EuroQol Group EQ-5D™는 EuroQol 그룹의 상표입니다

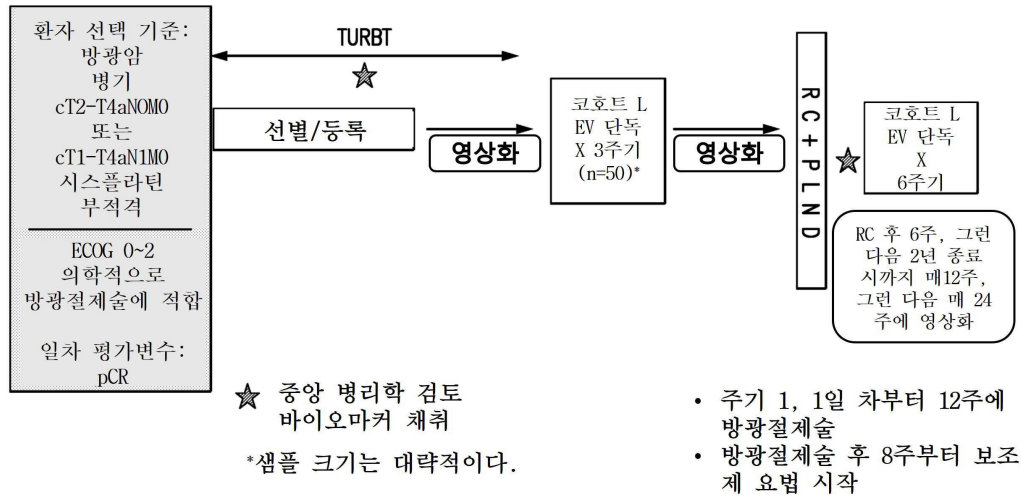
도면5



도면6



도면7



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.