



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0035486
(43) 공개일자 2022년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 47/6803 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2022-7005740
- (22) 출원일자(국제) 2020년07월21일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년02월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/042865
- (87) 국제공개번호 WO 2021/016233
국제공개일자 2021년01월28일
- (30) 우선권주장
62/877,233 2019년07월22일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823
- (72) 발명자
스티븐스, 에밀리
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823, 씨젠 인크.사내
리, 흥
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823, 씨젠 인크.사내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김영철, 김 순 영

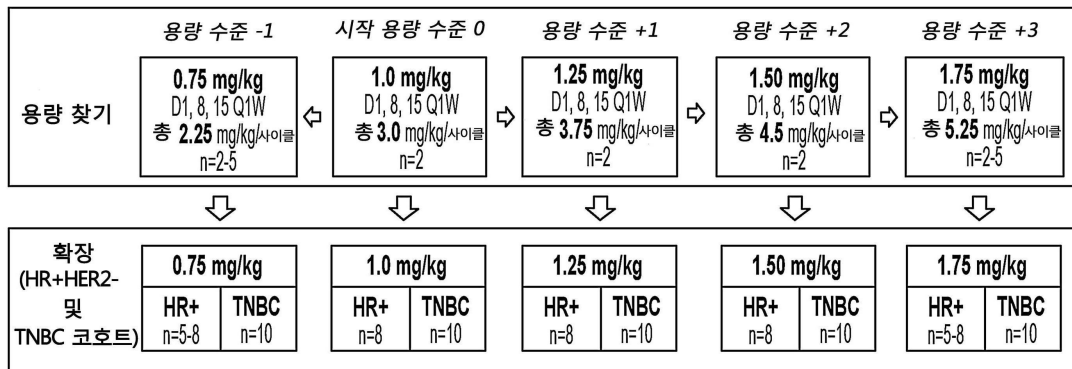
전체 청구항 수 : 총 163 항

(54) 발명의 명칭 암 치료를 위한 인간화 항-LIV1 항체

(57) 요약

세포, 예컨대 LIV1-발현 세포의 증식을 저해하기 위해, 뿐만 아니라 예를 들어 LIV1-관련 고형 종양 및 유방암 (예를 들어, 국소 진행성 유방암 또는 전이성 유방암)과 같은 암의 치료를 위해 항-LIV1 항체-약물 컨쥬게이트를 포함한 항-LIV1 항체 및 항체-약물 컨쥬게이트를 사용하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6851 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

헨리, 윌리엄

미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브 에스.이.
21823, 씨젠 인크.사내

가핀, 필립

미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브 에스.이.
21823, 씨젠 인크.사내

헨젤, 쇼나

미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브 에스.이.
21823, 씨젠 인크.사내

(30) 우선권주장

62/890,498	2019년08월22일	미국(US)
63/003,613	2020년04월01일	미국(US)
63/031,496	2020년05월28일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

LIV1-관련 암을 갖거나 이를 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

치료적 유효 용량의, 인간 LIV1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며,

상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1과 적어도 95%의 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO:2와 적어도 95%의 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하고,

상기 암은 고형 종양인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1의 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2의 3개의 CDR을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1과 적어도 98%의 동일성을 갖고, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2와 적어도 98%의 동일성을 갖는, 방법.

청구항 4

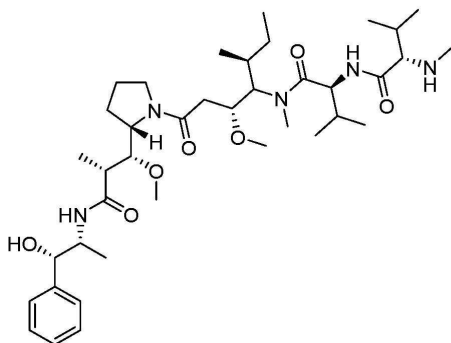
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1과 적어도 99%의 동일성을 갖고, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2와 적어도 99%의 동일성을 갖는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2의 서열을 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE; monomethyl auristatin E)에 컨쥬게이트되는, 방법:

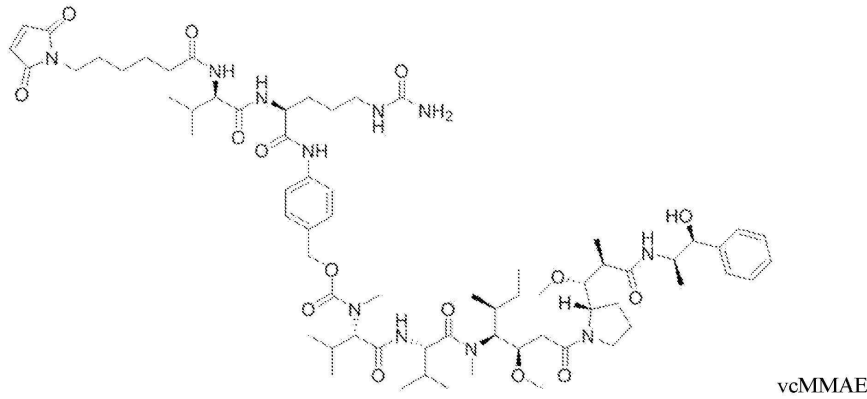


MMAE.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 발린-시트룰린-모노메틸 오

리스타틴 E(vcMMAE)에 컨쥬게이트되는, 방법:



청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 vcMMAE의 비(ratio)는 약 1 내지 약 8인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 vcMMAE의 비는 약 4인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 약 2.5 mg/kg 대상체 체중인, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 200 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 250 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 사이클은 Q3W 치료 사이클인, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 약 1.0 mg/kg 대상체 체중인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 100 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용량은 약 1.25 mg/kg 대상체 체중인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 125 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 사이클은 Q1W 치료 사이클인, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아닌, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후에 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아닌, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아닌, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 종양은 폐암, 두경부암, 식도암, 위암, 및 위식도 접합부암(gastroesophageal junction cancer)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 고형 종양은 폐암인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 폐암은 소세포 폐암(small cell lung cancer)인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 대상체는 소세포 폐암에 대한 선행(prior) 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 대상체는 소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 소세포 폐암에 대한 제1선(1 line) 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 30

제23항에 있어서, 상기 폐암은 비(非)-소세포 폐암(non-small cell lung cancer)인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 비-소세포 폐암은 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)인, 방법.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 비-소세포 폐암은 우세 편평 조직학(predominant squamous histology)을 갖는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 비-소세포 폐암 세포 중 85% 초과는 편평 조직학을 갖는, 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 비-소세포 폐암은 비(非)-편평 세포 암종인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 41

제22항에 있어서, 상기 고형 종양은 두경부암인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 두경부암은 편평 세포 암종인, 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 상기 대상체는 두경부암에 대한 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 대상체는 두경부암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 두경부암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 49

제22항에 있어서, 상기 고형 종양은 식도 암종인, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 식도 암종은 편평 세포 암종인, 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 식도 암종은 우세 편평 조직학을 갖는 것인, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 식도 세포 중 85% 초과는 편평 조직학을 갖는 것인, 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 식도암에 대한 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 대상체는 식도암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료를 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 식도암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 57

제22항에 있어서, 상기 고형 종양은 위암인, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 위암은 위 선암종(gastric adenocarcinoma)인, 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 상기 대상체는 위암에 대한 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 대상체는 위암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 62

제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 과발현하는 것인, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 대상체는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 65

제59항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 위암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 66

제22항에 있어서, 상기 고형 종양은 위식도 접합부암인, 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 위식도 접합부 암은 위식도 접합부 선암종인, 방법.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였던 것인, 방법.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 상기 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 71

제68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 72

제68항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 과발현하는 것인, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 대상체는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 74

제68항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 진행 단계(advanced stage) 암인, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암인, 방법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 상기 진행 단계 암은 전이성 암인, 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 재발성(recurrent) 암인, 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 절제 불가능한(unresectable), 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였던 것인, 방법.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%의 암세포는 LIV1을 발현하는, 방법.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 하나 이상의 치료 효과는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후 기준선에 비해 향상되는, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료 효과는 암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률(objective response rate), 반응의 기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존율(progression free survival), 및 전체 생존율(overall survival)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 전 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%만큼 감소되는, 방법.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 객관적 반응률은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%인, 방법.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약

18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존율을 나타내는, 방법.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 전체 생존율을 나타내는, 방법.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 컨쥬게이트에 대한 반응 기간은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년인, 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 부작용을 갖고, 상기 하나 이상의 부작용을 해소하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 부작용이 발증할 위험에 있고, 상기 하나 이상의 부작용을 방지하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 하나 이상의 부작용은 등급 3 이상의 부작용인, 방법.

청구항 92

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 하나 이상의 부작용은 중증 부작용인, 방법.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주입인, 방법.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단독치료법으로서 투여되는, 방법.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 체크포인트 저해제와 병용되어 투여되는, 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 체크포인트 저해제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, B7-DC-Fc, LAG3, 또는 TIM3인, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 체크포인트 저해제는 MEDI0680, AMP-224, 니볼루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 피딜리주맵(pidilizumab), MEDI4736, MPDL3280A, 이필리무맵(ipilimumab) 및 트레멜리무맵

(tremelimumab)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 상기 체크포인트 저해제는 팜브롤리주맙인, 방법.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 101

키트로서,

(a) 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.8 mg/kg 범위의 투약량의, LIV1에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편; 및

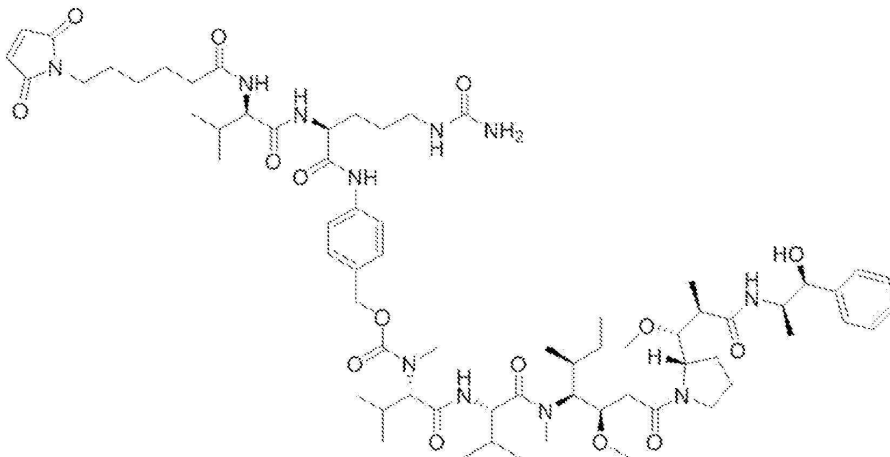
(b) 제1항 내지 제100항 중 어느 한 항의 방법에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

청구항 102

LIV1-관련 암을 갖거나 이를 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

치료적 유효 용량의 LIV1 항체-약물 컨쥬게이트(LIV1-ADC)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 LIV1-ADC는 vcMMAE(발린-시트룰린-모노메틸 오리스타틴 E(valine-citrulline-monomethyl auristatin E))에 컨쥬게이트된 인간화 hLIV22 항체를 포함하고, 상기 hLIV22 항체는 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며,

상기 vcMMAE는 하기 구조를 갖고:



상기 LIV1-ADC는 주당 약 1회 투여되는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 0.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 0.75 mg/kg 내지 약 1.67 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 105

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 0.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 106

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 107

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 108

제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 109

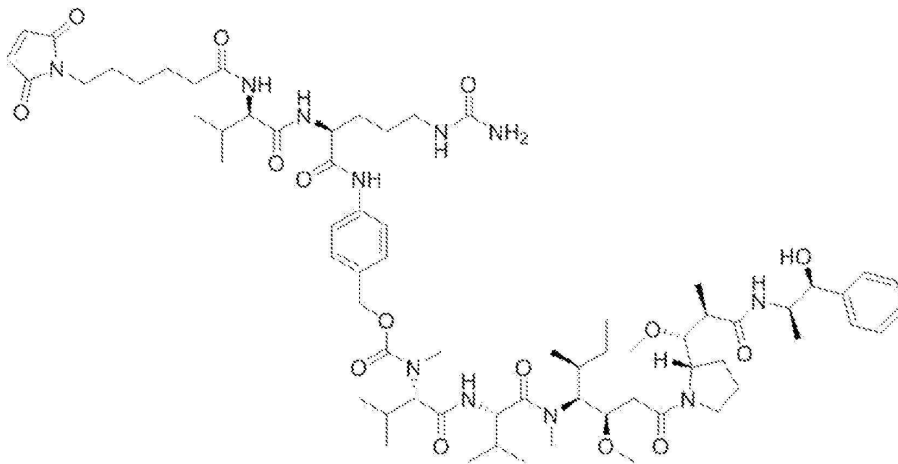
제102항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 110

LIV1-관련 암을 갖거나 이를 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법으로서,

치료적 유효 용량의 LIV1 항체-약물 컨주게이트(LIV1-ADC)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 LIV1-ADC는 vcMMAE(발린-시트룰린-모노메틸 오리스타틴 E)에 컨주게이트된 인간화 hLIV22 항체를 포함하고, 상기 hLIV22 항체는 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며,

상기 vcMMAE는 하기 구조를 갖고:



상기 LIV1-ADC는 3주 치료 사이클에서 2회 투여되는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일에 투여되는, 방법.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 113

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 114

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 115

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 116

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 1.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 117

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 2.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 118

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 2.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 119

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 120

제102항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, hLIV22에 대한 vcMMAE의 비는 1 내지 8인, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 LIV1-ADC의 집단 내에서 hLIV22에 대한 vcMMAE 비의 평균값은 약 4인, 방법.

청구항 122

제102항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LIV1-관련 암은 유방암인, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암인, 방법.

청구항 124

제122항 또는 제123항에 있어서, 상기 유방암은 프로게스테론 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성 유방(PR+/HER2-) 암인, 방법.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 상기 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아닌, 방법.

청구항 126

제122항에 있어서, 상기 유방암은 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer)인, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 대상체는 하나의 비-호르몬-지향(directed) 선행 치료법을 받았던 것인, 방법.

청구항 128

제126항에 있어서, 상기 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았던 것인, 방법.

청구항 129

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았던 것인,

방법.

청구항 130

제122항에 있어서, 상기 유방암은 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암인, 방법.

청구항 131

제122항에 있어서, 상기 유방암은 HER2 양성 유방암인, 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았던 것인, 방법.

청구항 133

제122항에 있어서, 상기 유방암은 HR+/HER2 음성 유방암인, 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 대상체는 화학치료법에 적합한(eligible), 방법.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서, 상기 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아닌 것인, 방법.

청구항 136

제102항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 진행 단계 암인, 방법.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암인, 방법.

청구항 138

제102항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 전이성 암인, 방법.

청구항 139

제102항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 절제 불가능한 것인, 방법.

청구항 140

제102항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 국소 진행성인, 방법.

청구항 141

제102항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 재발성 암인, 방법.

청구항 142

제102항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였던 것인, 방법.

청구항 143

제102항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아닌 것인, 방법.

청구항 144

제102항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후에 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아닌 것인, 방법.

청구항 145

제102항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아닌 것인, 방법.

청구항 146

제102항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%의 암세포는 LIV1을 발현하는 것인, 방법.

청구항 147

제102항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에서 하나 이상의 치료 효과는 LIV1-ADC의 투여 후 기준선에 비해 향상되는, 방법.

청구항 148

제147항에 있어서, 상기 하나 이상의 치료 효과는 암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응의 기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존율, 및 전체 생존율로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 149

제102항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 LIV1-ADC의 투여 전 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%만큼 감소되는, 방법.

청구항 150

제102항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 객관적 반응률은 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%인, 방법.

청구항 151

제102항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 LIV1-ADC의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존율을 나타내는, 방법.

청구항 152

제102항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 LIV1-ADC의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 전체 생존율을 나타내는, 방법.

청구항 153

제102항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 컨쥬게이트에 대한 반응 기간은 LIV1-ADC의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년인, 방법.

청구항 154

제102항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 부작용을 갖고, 상기 하나 이상의

부작용을 해소하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 155

제102항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 하나 이상의 부작용이 발생할 위험에 있고, 상기 하나 이상의 부작용을 방지하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 추가로 투여받는, 방법.

청구항 156

제154항 또는 제155항에 있어서, 상기 하나 이상의 부작용은 등급 3 이상의 부작용인, 방법.

청구항 157

제154항 또는 제155항에 있어서, 상기 하나 이상의 부작용은 중증 부작용인, 방법.

청구항 158

제102항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LIV1-ADC의 투여 경로는 정맥내 주입인, 방법.

청구항 159

제102항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 단독치료법으로서 투여되는, 방법.

청구항 160

제102항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 트라스투주맙(trastuzumab)과 병용되어 투여되는, 방법.

청구항 161

제102항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LIV1-ADC는 LIV1-ADC 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 존재하는, 방법.

청구항 162

제102항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 163

키트로서,

(a) 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 범위의 투약량의 LIV1-ADC; 및

(b) 제102항 내지 제162항 중 어느 한 항의 방법에 따른 LIV1-ADC를 사용하기 위한 설명서를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 7월 22일에 출원된 미국 임시 출원 62/877,233호, 2019년 8월 22일에 출원된 미국 임시 출원 62/890,498호, 2020년 4월 1일에 출원된 미국 임시 출원 63/003,613호, 및 2020년 5월 28일에 출원된 미국 임시 출원 63/031,496호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] ASCII 텍스트 파일 상에서의 서열 목록의 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일 상에서의 하기 제출의 내용은 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다: 컴퓨터 판독 가능한 형태(CRF)의 서열 목록(파일명: 761682002140SEQLIST.TXT, 기록일자: 2020년 7월 9일, 크기: 3 KB).

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 항체-기반 암 치료제의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 암, 예컨대 고형 종양, 예를 들어, 국소 진행성(locally advanced) 또는 전이성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암(small cell lung cancer),

비(非)-소세포 폐암(non-small cell lung cancer), 두경부 편평 세포 암종(head and neck squamous cell carcinoma), 식도 편평 세포 암종(esophageal squamous cell carcinoma), 및 위 및 위식도 접합부 선암종(gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma), 및 유방암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 유방암)의 치료를 위한 인간화(humanized) 항-LIV1 항체 및 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-항체-약물 컨쥬게이트(LIV1-ADC))의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0007] LIV1(SLC39A6)은 추정상(putative) 아연 수송체 및 메탈로프로테이나제(metalloproteinase) 활성을 갖는 다중-경유(multi-span) 막관통 단백질인 용질 담체 계열의 구성원이다. LIV1은 처음에 유방암 세포주 ZR-75-1에서 에스트로젠-유도 유전자로서 식별되었다. LIV-1은 전이성 유방암의 대부분의 하위유형에서 발현된다.
- [0008] 암은 인간 건강에 있어서 가장 치명적인 위협 중 하나로 남아 있다. 미국에서, 암은 매년 거의 130만명의 새로운 환자에게 영향을 미치고, 심장 질환 다음으로 사망의 제2의 주된 원인으로 사망 4건 중 약 1건의 원인이다. 또한, 암은 5년 이내에 사망의 제1 원인으로서는 심혈관 질환을 추월할 수 있는 것으로 예측된다. 고형 종양은 이들 사망 중 대부분에 책임이 있다. 소정의 암의 의학적 치료에서 유의한 진전이 있어 왔지만, 모든 암에 대한 전체 5년 생존율은 지난 20년 내에 단지 약 10%만큼 향상되었다. 암, 또는 악성 종양은 비제어된 방식으로 신속하게 전이하고 성장하여, 시기적절한 검출 및 치료를 매우 어렵게 만든다.
- [0009] 폐암은 미국에서 암으로 인한 사망의 주된 원인으로 남아 있으며, 2017년에는 155,000 사례가 넘는 사망이 추정되었다. 초기 질환을 갖는 환자에 대해 치유적 의도를 갖는 치료는 수술, 화학치료법, 방사선 치료법, 또는 병용요법을 포함한다. 그러나, 대부분의 환자는 진행 단계(advanced stage) 질환으로 진단되고, 이는 통상 난치성(incurable)이다. 비-소세포 폐암(NSCLC)은 모든 폐암 중 최대 80%를 차지한다. NSCLC의 하위유형 내에서, 편평 세포 암종(SCC/NSCLC)은 대략 30%의 NSCLC를 차지한다. SCC/NSCLC에 대한 전이성 환경에서 사용되는 전신 치료법은 제한된 이익을 나타내었고, 치료로 인한 부작용을 최소화하는 한편 생존율을 연장시키고 삶의 질을 가능한 한 오래 유지시키는 데 주로 목적이 있다. 종양이 높은 수준의 PD-L1을 발현하지 않는 SCC/NSCLC를 갖는 환자에 대한 제1 선 치료는, 쥘시타빈 및 시스플라틴과 병용된 페메트렉세드, 항-VEGF 항체, 또는 항-EGFR 항체 네시투무맙을 함유하지 않는 백금-기반 화학치료법 더블릿을 포함한다. PD-L1에 대해 적어도 50% 종양 세포 염색을 갖는 환자에게 항-PD-1 저해제 켈브롤리주맙을 이용한 제1 선 치료가 제공된다. 초기 병용 화학치료법 요법에서 진전을 보이는 환자는 항-PD-1 또는 PD-L1 항체를 받을 수 있고, PD-1/L1 저해제를 받은 후 질환이 진전되었던 환자에게 병용 치료법이 고려된다. SCC/NSCLC 환자에게 유의미한 이익을 제공할 수 있는 새로운 부류의 치료법이 시급하다.
- [0010] 두경부암은 미국에서 대략 3%의 암을 차지한다. 63,000개가 넘는 사례가 2017년에 진단되었던 것으로 추정되고, 13,000명 초과 환자가 이 질환으로 인해 사망하였다. 그렇지만, 인간 유두종 바이러스(HPV; human papilloma virus) 감염 또한, 두경부암에 기여하는 것으로 보인다. 90-95% 초과 환자가 구강암 및 비인두암은 편평 조직학(squamous histology)을 보인다. 수술적 절제, 방사선치료법, 및/또는 화학방사선은 초기 또는 국소화된 질환을 갖는 환자에게 빈번하게 권고된다. 고식적(palliative) 화학치료법, 면역치료법 및/또는 지지적 치유(supportive care)는, 확정적 치료법(definitive therapy)을 쉽게 따르지 않는 국소 재발성 또는 전이성 질환을 갖는 환자에 대해 가장 적절한 선택사항이다. 백금-기반 요법은 재발성 또는 드노보(de novo) 전이성 두경부 편평 세포 암종(SCCHN)을 갖는 환자에 대한 치유 치료의 바람직한 표준이다. 백금/5-FU 요법과 병용된 세특시맙(cetuximab)은 백금/5-FU 단독과 비교하여 임상적으로 유의미한 이익을 실증하였다. 제1 선 치료에서 진전을 보이는 환자의 경우, 제2 선 치료는 단일 제제 화학치료법, 표적화된 치료법, 또는 체크포인트 저해제, 예컨대 니블루맙 또는 켈브롤리주맙을 이용하는 것이다. 전체적으로, 제1 선 백금 병용 치료법, 뒤이어 제2 선 PD-1 치료법 후에 진전을 보였던 SCCHN 환자에 대해 충족되지 않은 큰 의학적 필요성이 존재한다.
- [0011] 식도암은 이의 전체적으로 불량한 예후로 인해 암-관련 사망률의 6번째의 주된 원인이다. 식도 편평 세포 암종(ESCC)의 세계적인 연령-표준화된 발생률은 100,000명당 1.4명 내지 13.6명이다. 식도암은 2016년에 미국에서 15,690건의 사망 사례 및 16,940건의 새로운 사례의 원인인 것으로 추정된다. 대부분의 환자는 국소 진행성 또는 전신 질환이 나타내며, 결과는 치료에서의 진전에도 불구하고 불량한 채로 남아 있다. 국소 진행성 또는 전신 질환을 갖는 이들 환자에 대한 더욱 효과적인 치료가 시급하다.
- [0012] 위암, 또는 위장암(stomach cancer)은 가장 보편적으로 박테리아 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori)에 의한 감염에 의해 야기된다. 위장암 중 약 90% 내지 95%는 선암종이다. 위암은 성인에서 대체로 발생한다(진단 시 평균 연령: 69세). 위암의 발생률은 111명 중 약 1명이다. 미국에서 위암을 갖는 모든 사람의 전체 5년 상대

생존율은 약 29%이다. 위식도 접합부 선암종은 식도 하부(lower part)의 암이다. 위식도 접합부 선암종의 발생률은 서방 국가에서 신속하게 상승하고 있으며, 치료 선택사항은 제한되고, 전체 예후는 매우 불량하다.

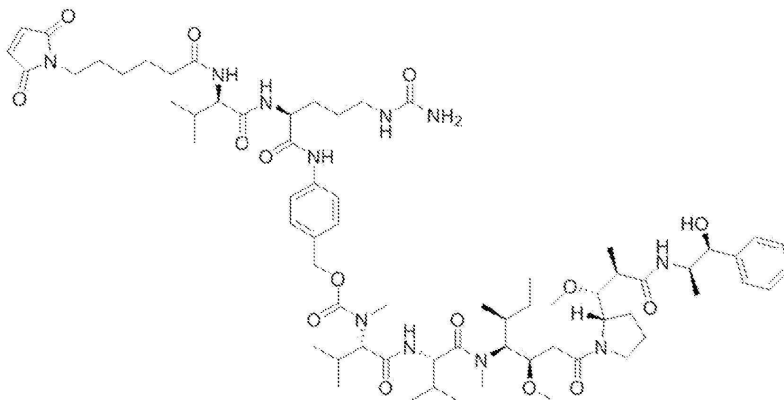
[0013] 유방암은 3개의 단백질 발현 마커에 기반하여 분류된다: 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PgR), 및 성장 인자 수용체 HER2/neu의 과발현. 타목시펜(tamoxifen) 및 아로마타제 저해제(aromatase inhibitor)를 포함한 호르몬 치료법은, 호르몬 수용체 ER 및 PgR을 발현하는 종양을 치료하는 데 효과적일 수 있다. HER2-지향(directed) 치료법은 HER2/neu를 발현하는 종양에 유용하며; 이들 종양은 현재 면역치료법에 적합한(eligible) 유방암의 유일한 부류이다. 이들 환자의 경우, 비킨주게이트된 항체, 예컨대 헤르셉틴(Herceptin) 또는 페르제타(Perjeta)는 일반적으로 화학치료법과 병용되어 사용된다.

[0014] 고형 종양, 특히 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양, 및 유방암, 특히 후기 유방암에 효과적인 치료에 대한 유의한 필요성이 명백하게 존재한다. 본 발명은 고도로 특이적이고 효과적인 항-LIV1-항체-약물 키투게이트를 제공함으로써 예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종)과 같은 고형 종양, 및 유방암의 향상된 치료에 대한 필요성을 충족시킨다.

[0015] 특허 출원, 특허 공보, 및 과학적 문헌을 포함하여 본원에서 인용된 모든 참조문헌은, 각각의 개별 참조문헌이 참조로서 포함되는 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 지시되는 바와 같이, 그 전문이 참조로서 본원에 포함된다.

발명의 내용

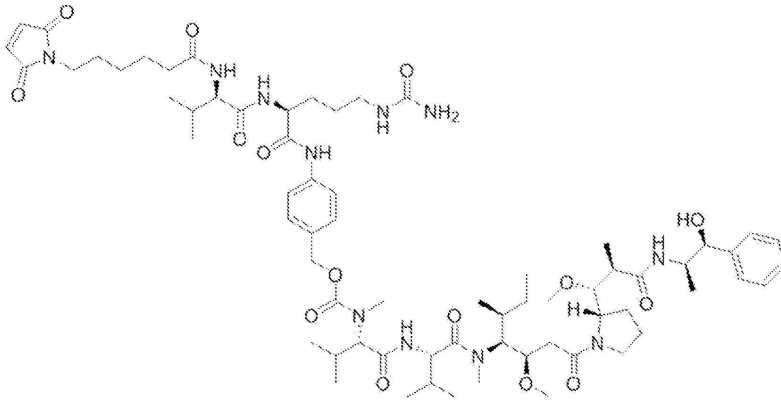
[0016] LIV1-관련 암을 갖고 있거나 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되고, 상기 방법은 치료적 유효 용량의 LIV1 항체-약물 키투게이트(LIV1-ADC)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 LIV1-ADC는 vcMMAE(발린-시트룰린-모노메틸 오리스타틴 E)에 키투게이트된 인간화 hLIV22 항체를 포함하고, 상기 hLIV22 항체는 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, vcMMAE는 하기 구조를 갖는다:



[0017]

[0018] 상기 LIV1-ADC는 주당 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 0.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 0.75 mg/kg 내지 약 1.67 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 0.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다.

[0019] 또한, LIV1-관련 암을 갖고 있거나 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효 용량의 LIV1 항체-약물 키투게이트(LIV1-ADC)를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 LIV1-ADC는 vcMMAE(발린-시트룰린-모노메틸 오리스타틴 E)에 키투게이트된 인간화 hLIV22 항체를 포함하고, 상기 hLIV22 항체는 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:2의 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, vcMMAE는 하기 구조를 갖는다:



[0020]

[0021]

상기 LIV1-ADC는 3주 치료 사이클에서 2회 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일에 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.0 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 1.75 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 2.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 투여된다.

[0022]

일부 구현예에서, hLIV22에 대한 vcMAE의 비는 1 내지 8이다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC의 군집 내에서 hLIV22에 대한 vcMAE 비의 평균값은 약 4이다. 일부 구현예에서, LIV1-관련 암은 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 에스트로겐 수용체 양성(ER+) 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 프로게스테론 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성 유방(PR+/HER2-) 암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 삼중 음성 유방암(triple negative breast cancer)이다. 일부 구현예에서, 유방암은 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 HER2 양성 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 HR+/HER2 음성 유방암이다. 일부 구현예에서, 암은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 절제 불가능(unresectable)하다. 일부 구현예에서, 암은 국소적으로 진행된다. 일부 구현예에서, 암은 재발성(recurrent) 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후에 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 LIV1-ADC가 아니다. 일부 구현예에서, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%의 암세포는 LIV1을 발현한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 하나 이상의 치료 효과는 기준선에 비해 LIV1-ADC의 투여 후 향상된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률(objective response rate), 반응의 기간, 반응하기까지의 시간, 무진행 생존율(progression free survival), 및 전체 생존율(overall survival)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC의 투여 경로는 정맥내 주입이다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 단독치료법으로서 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 트라스투주맙(trastuzumab)과 병용되어 투여된다. 일부 구현예에서, LIV1-ADC는 LIV1-ADC 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0023]

또한 본원에서 키트가 제공되며, 상기 키트는

[0024]

(a) 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 범위의 투약량의 LIV1-ADC; 및

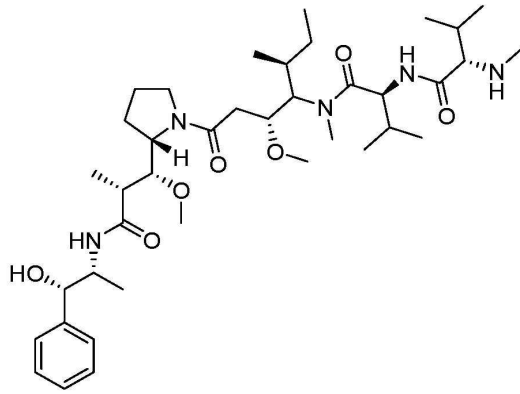
[0025]

(b) 본원에 제공된 임의의 방법에 따른 LIV1-ADC를 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

[0026]

또한, LIV1-관련 암을 갖고 있거나 가질 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 치료적 유효 용량의, 인간 LIV1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 상기 대상체에게 투여

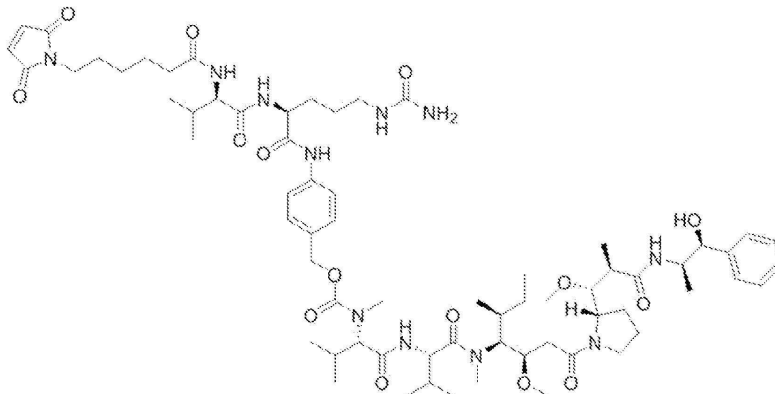
하는 단계를 포함하며, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 SEQ ID NO:1과 적어도 95%의 동일성을 갖는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 SEQ ID NO:2와 적어도 95%의 동일성을 갖는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함하고, 상기 암은 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1의 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2의 3개의 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:1의 서열을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO:2의 서열을 포함한다. 본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE; monomethyl auristatin E)에 컨쥬게이트된다:



[0027]

[0028]

본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 발린-시트룰린-모노메틸 오리스타틴 E(vcMMAE)에 컨쥬게이트된다:



[0029]

[0030]

일부 구현예에서, 용량은 약 2.5 mg/kg 대상체 체중이다. 본원의 일부 구현예에서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 200 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본원의 일부 구현예에서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 250 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본원의 일부 구현예에서, 치료 사이클은 Q3W 치료 사이클이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 1.0 mg/kg 대상체 체중이다. 본원의 일부 구현예에서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 100 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 용량은 약 1.25 mg/kg 대상체 체중이다. 본원의 일부 구현예에서, 투여되는 용량은 치료 사이클당 약 125 mg 미만의 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 본원의 일부 구현예에서, 치료 사이클은 Q1W 치료 사이클이다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아니다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후에 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아니다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아니다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 폐암, 두경부암, 식도암, 위암, 및 위식도 접합부암 (gastroesophageal junction cancer)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 폐암이다. 본원의 일부 구현예에서, 폐암은 소세포 폐암이다. 본원의 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다. 본원의 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 비-편평 세포 암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 편평 세포 암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 두경부암이다. 본원의 일부 구현예에서, 두경부암은 편평 세포 암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 식도 암종이다. 본원의 일부 구현예에서,

식도 암종은 편평 세포 암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 위암이다. 본원의 일부 구현예에서, 위 암은 위 선암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 고형 종양은 위식도 접합부암이다. 본원의 일부 구현예에서, 위 식도 접합부 암은 위식도 접합부 선암종이다. 본원의 일부 구현예에서, 암은 진행 단계 암이다. 본원의 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 본원의 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 전이성 암이다. 본원의 일부 구현예에서, 암은 재발성 암이다. 본원의 일부 구현예에서, 암은 절제 불가능하다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 본원의 일부 구현예에서, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%의 암세포는 LIV1을 발현한다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체에서 하나 이상의 치료 효과는 기준선에 비해 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 후 향상된다. 본원의 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응의 기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존율, 및 전체 생존율로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주입이다. 본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 단독치료법으로서 투여된다. 본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 체크포인트 저해제와 병용되어 투여된다. 본원의 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, B7-DC-Fc, LAG3, 또는 TIM3이다. 본원의 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 MEDI0680, AMP-224, 니볼루맵 (nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 피딜리주맵(pidilizumab), MEDI4736, MPDL3280A, 이필리무맵 (ipilimumab) 및 트레멜리무맵(tremelimumab)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원의 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 펌브롤리주맵이다. 본원의 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물에 존재한다. 본원의 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0031]

또한 본원에서 키트가 제공되며, 상기 키트는

[0032]

(a) 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.8 mg/kg 범위의 투약량의, LIV1에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편; 및

[0033]

(b) 본원에 제공된 방법 중 일부에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0034]

특허 또는 출원 파일은 컬러로 실시된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)을 갖는 이러한 특허 또는 특허 출원 공보의 복사본은 요청 및 필요한 요금의 지불 시 청(Office)에 의해 제공될 것이다.

도 1은 용량 찾기(상위 패널) 및 확장(하위 패널) 프로토콜을 나타내는 개략도이며, 여기서 D1,8-Q3wk 스케줄에서 1.25 mg/kg이 출발 용량 수준으로서 선택되었다. 사이클당 총 노출(mg/kg/사이클) 및 출발 용량과 비교하여 근사 상대 노출(approximate relative exposure)(x AUC)이 또한 제시된다.

도 2는 상이한 용량 수준에서 주간 투약 스케줄(Q1W) 또는 D1,8-Q3W 투약 스케줄 하에 총 용량 및 상대 노출(상대 AUC)을 나타내는 표이다.

도 3a는 Q3W 투약의 LV 투여 후 7일에 걸쳐 대상체에 대한 혈중 ADC에서 약물-항체 비(DAR)의 변화를 도시하는 산점도이다. 도 3b 내지 도 3c는 Q3wk 스케줄(적색 선) 시 3 mg/kg에서의 또는 Q1wk 스케줄(검정색 선) 시 1.0 mg/kg에서의 LV 투여에 대해 시간 경과에 따라 각각 DAR ≥ 4를 갖는 ADC 및 DAR = 2-3을 갖는 ADC의 약물동력학적 모델링을 도시하는 그래프이다.

도 4a 내지 도 4h는 LV의 약물동력학적 모델링을 도시하는 일련의 그래프이며, 여기서, 시간 경과에 따른 DAR ≥ 4를 갖는 ADC, DAR = 2-3을 갖는 ADC, DAR = 1을 갖는 ADC, DAR = 0을 갖는 ADC, 총 항체, ADC, 항체-컨쥬게이트 MMAE 및 자유 MMAE의 각각의 농도는 D1,8-Q3wk 스케줄(적색 선) 시 1.5 mg/kg에서의 또는 Q1wk 스케줄(검정색 선) 시 1.0 mg/kg에서의 LV 투여에 대해 시뮬레이션되었다. 도 4i는 D1,8-Q3wk 또는 Q1wk 투약 계획 하에 LV 투여에 후속적인 각각의 종에 대한 투여-후 처음 21일에 대한 면적-아래-곡선(AUC_{0-21일}), 및 C_{최저혈중} 값에 의해 측정되는 시뮬레이션된 노출을 도시하는 요약 표이다.

도 5a 내지 도 5e는 BV(적색 선) 및 LV(청색 선)의 약물동력학적 모델링을 도시하는 그래프의 시리즈이며, 여기서, 시간 경과에 따른 측정된 총 ADC 농도(도 5a), 및 DAR ≥ 4를 갖는 ADC, DAR = 2-3을 갖는 ADC, DAR = 1을 갖는 ADC, 및 DAR = 0을 갖는 ADC의 각각의 시뮬레이션된 농도가 나타났다(도 5b 내지 도 5e).

도 6a 내지 도 6c는 LV의 약물동력학과 치료 효능과의 상관관계를 도시하는 일련의 그래프이며, 여기서, 반응의 확률은 ADC의 $C_{\text{최저혈중}}$ 값(도 6a), ADC의 $C_{\text{최대}}$ 값(도 6b) 및 MMAE의 $C_{\text{최저혈중}}$ 값(도 6c)에 대해 플롯화되었다.

도 7a는, 대상체가 Q3W 또는 Q1W 투약 스케줄 하에 BV로 투여되었을 때 지시된 표준화된 용량 수준(mg/kg/wk)에서 말초 신경병증(NP), 등급 2 이상의 NP($Gr \geq 2$ PN) 또는 호중구감소증의 확률을 요약하는 표이다. 도 7b의 상위 패널은, $Gr \geq 2$ PN이 Q3W 투약 스케줄(청색) 또는 Q1W 투약 스케줄(적색)에 대해 관찰되기 전에 받은 표준화된 용량 대 이러한 $Gr \geq 2$ PN의 확률의 플롯을 도시하는 한편, 도 7b의 하위 패널은 Q1W vs. Q3W의 위험비(HR; Hazard Ratio), 및 95% 신뢰 구간(95% CI)을 도시하는 생존을 회귀(survival regression) 분석이다.

도 8a 내지 도 8b는, LV가 2.5 mg/kg D1Q3wk(검정색 선); 0.75 mg/kg QW(청색 선); 1 mg/kg D1,8,15-Q4wk(적색 선); 또는 1.25 mg/kg D1,8-Q3wk(녹색 선)에서 투여되었을 때 시간 경과에 따른 ADC 및 MMAE 농도의 약물동력학적 모델링을 도시하는 그래프이다. 도 8c는 ADC 및 MMAE에 대한 각각의 피크 대 최저혈중 변동($C_{\text{최대}}/C_{\text{최저혈중}}$) 및 총 노출(AUC_{tau})을 나타내는 요약 표이다.

도 9a 내지 도 9b는, LV가 Q3wk 하에 2.5 mg/kg(검정색 선)에서; 또는 D1,8-Q3wk 하에 1.0 mg/kg(청색 선), 1.25 mg/kg(적색 선), 1.5 mg/kg(녹색 선), 또는 1.75 mg/kg(보라색 선)에서 투여되었을 때 시간 경과에 따른 ADC 및 MMAE 농도의 약물동력학적 모델링을 도시하는 그래프이다. 도 9c는 ADC 및 MMAE에 대한 각각의 피크 대 최저혈중 변동($C_{\text{최대}} / C_{\text{최저혈중}}$) 및 총 노출(AUC_{tau})을 나타내는 요약 표이다.

도 10a 내지 도 10b는, LV가 Q3W 하에 2.5 mg/kg에서; 또는 Q1W 하에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg에서 투여되었을 때 시간 경과에 따른 ADC 및 MMAE 농도의 약물동력학적 모델링을 도시하는 그래프이다.

도 11은 실시예 19에 기재된 1상 연구에 대한 용량 상승 및 용량 확장 개략도를 도시하는 차트이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명이 더욱 쉽게 이해될 수 있도록, 소정의 기술적 및 과학적 용어가 아래에서 구체적으로 정의된다. 본 명세서에서 어디에서나 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 다른 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 당업자에 의해 보편적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0036] **I. 정의**

[0037] 첨부된 청구항을 포함하여 본원에 사용된 바와 같이, 단수형 형태의 단어, 예컨대 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 다르게 지시하지 않는 한, 이의 상응하는 복수형을 포함한다.

[0038] "항체-약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"는 세포독성제 또는 세포정지제에 컨쥬게이트된 항체를 지칭한다. 일반적으로, 항체-약물 컨쥬게이트는 세포 표면 상의 표적 항원(예를 들어, LIV1)에 결합하고, 뒤이어 세포 내로의 항체-약물 컨쥬게이트의 내재화(internalization) 및 세포 내로의 약물의 후속적인 방출이 수행된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항체-약물 컨쥬게이트는 LIV1-ADC이다.

[0039] "폴리펩타이드" 또는 "폴리펩타이드 사슬"은 천연적으로 또는 합성적으로 생성되든지 간에 펩타이드 결합에 의해 결합된 아미노산 잔기의 중합체이다. 약 10개 미만의 아미노산 잔기의 폴리펩타이드는 보편적으로 "펩타이드"로서 지칭된다.

[0040] "단백질"은 하나 이상의 폴리펩타이드 사슬을 포함하는 거대분자이다. 단백질은 또한 비-펩타이드 구성요소, 예컨대 탄수화물 기를 포함할 수 있다. 탄수화물 및 다른 비-펩타이드성 치환기는, 단백질이 생성되는 세포에 의해 단백질에 첨가될 수 있고, 세포의 유형에 따라 다양할 것이다. 단백질은 이의 아미노산 백본 구조의 측면에서 본원에 정의된다. 치환기, 예컨대 탄수화물 기는 일반적으로 명시되지 않지만, 존재할 수 있다.

[0041] 용어 "아미노-말단" 및 "카르복시-말단"은 폴리펩타이드 내의 위치를 의미한다. 문맥상 가능하게 하는 경우, 이들 용어는 근접부 또는 상대 위치를 의미하기 위해 폴리펩타이드의 특정 서열 또는 일부를 참조로 하여 사용된다. 예를 들어, 폴리펩타이드 내의 기준 서열에 대해 카르복시-말단에 위치하는 소정의 서열은 기준 서열의 카르복시 말단에 근접하게 놓이지만, 완전 폴리펩타이드의 카르복시 말단에 있지는 않다.

[0042] 아미노산 치환을 보존적 또는 비보존적으로서 분류하기 위해, 하기 아미노산 치환은 보존적 치환으로 여겨진다: 트레오닌, 알라닌, 또는 아스파라긴에 의해 치환되는 세린; 프롤린 또는 세린에 의해 치환되는 트레오닌; 아스파르트산, 히스티딘, 또는 세린에 의해 치환되는 아스파라긴; 글루탐산 또는 아스파라긴에 의해 치환되는 아스

파르트산; 글루타민, 리신, 또는 아스파르트산에 의해 치환되는 글루탐산; 아르기닌, 리신, 또는 글루탐산에 의해 치환되는 글루타민; 티로신 또는 아스파라긴에 의해 치환되는 히스티딘; 리신 또는 글루타민에 의해 치환되는 아르기닌; 이소류신, 류신 또는 발린에 의해 치환되는 메티오닌; 류신, 발린, 또는 메티오닌에 의해 치환되는 이소류신; 발린, 이소류신, 또는 메티오닌에 의해 치환되는 류신; 티로신 또는 트립토판에 의해 치환되는 페닐알라닌; 트립토판, 히스티딘, 또는 페닐알라닌에 의해 치환되는 티로신; 트레오닌에 의해 치환되는 프롤린; 세린에 의해 치환되는 알라닌; 글루탐산, 글루타민, 또는 아르기닌에 의해 치환되는 리신; 메티오닌, 이소류신, 또는 류신에 의해 치환되는 발린; 및 페닐알라닌 또는 티로신에 의해 치환되는 트립토판. 보존적 치환은 또한 동일한 부류 내의 아미노산 사이에서의 치환을 의미할 수 있다. 부류는 하기와 같다: I 군(소수성 측쇄): Met, Ala, Val, Leu, Ile; II 군(중성 친수성 측쇄): Cys, Ser, Thr; III 군(산성 측쇄): Asp, Glu; IV 군(염기성 측쇄): Asn, Gln, His, Lys, Arg; V 군(사슬 배향에 영향을 미치는 잔기): Gly, Pro; 및 VI 군(방향족 측쇄): Trp, Tyr, Phe.

[0043] 2개의 아미노산 서열은, 이러한 2개의 아미노산 서열의 아미노산 잔기가 최대 상응도를 위해 정렬될 때 동일하다면 "100% 아미노산 서열 동일성"을 갖는다. 서열 비교는 표준 소프트웨어 프로그램, 예컨대 DNASTAR(Madison, Wisconsin)에 의해 생성된 LASERGENE 생물정보학 컴퓨터 스위트에 포함된 것을 사용하여 수행될 수 있다. 최적 정렬을 결정함으로써 2개의 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열을 비교하기 위한 다른 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Peruski 및 Peruski, The Internet and the New Biology: Tools for Genomic and Molecular Research (ASM Press, Inc. 1997)]; 문헌[Wu et al. (eds.), "Information Superhighway and Computer Databases of Nucleic Acids and Proteins," in Methods in Gene Biotechnology 123-151 (CRC Press, Inc. 1997)]; 문헌[Bishop (ed.), Guide to Human Genome Computing (2nd ed., Academic Press, Inc. 1998)] 참조) 2개의 아미노산 서열은, 이러한 2개의 서열이 서로에 비해 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는다면 "실질적인 서열 동일성"을 갖는 것으로 여겨진다.

[0044] 서열 동일성 백분율은 카바트 넘버링 관례(Kabat numbering convention)에 의해 최대로 정렬된 항체 서열로 결정된다. 정렬 후, 대상체 항체 영역(예를 들어, 중쇄 또는 경쇄의 전체 가변 도메인)이 기준 항체의 동일한 영역과 비교된다면, 대상체 항체 영역과 기준 항체 영역 사이의 서열 동일성 백분율은, 갭을 고려하지 않으면서, 대상체 항체 영역과 기준 항체 영역 둘 다에서 동일한 아미노산에 의해 점유되는 위치의 수를 2개 영역의 정렬된 위치의 총 수로 나누고, 100을 곱하여 백분율로 전환한 것이다.

[0045] 하나 이상의 언급된 요소를 "포함하는" 조성물 또는 방법은 구체적으로 언급되지 않는 다른 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체를 포함하는 조성물은 항체를 단독으로 또는 다른 성분과 조합하여 함유할 수 있다.

[0046] 값의 범위의 표기는 해당 범위 내의 또는 해당 범위를 정의하는 모든 정수를 포함한다.

[0047] 본원에 기재된 항체 또는 다른 단백질에서, SEQ ID NO에 의해 명시되는 잔기에 상응하는 아미노산 잔기에 대한 지칭은 이러한 잔기의 번역-후 변형을 포함한다.

[0048] 용어 "항체"는 항원의 존재에 반응하여 신체에 의해 생성되는 면역글로불린 단백질을 의미하며, 항원, 뿐만 아니라 이의 항원-결합 단편 및 조작된 변이체에 결합한다. 그러므로, 용어 "항체"는 예를 들어, 무손상(intact) 단일클론 항체(예를 들어, 하이브리도마 기술을 사용하여 생성되는 항체) 및 항원-결합 항체 단편, 예컨대 F(ab')₂, Fv 단편, 이중체(diabody), 단쇄 항체, scFv 단편, 또는 scFv-Fc를 포함한다. 유전적으로, 조작된 무손상 항체 및 단편, 예컨대 키메라 항체, 인간화 항체, 단쇄 Fv 단편, 단쇄 항체, 이중체, 미니체(minibody), 선형 항체, 다가(multivalent) 또는 다중-특이적(예를 들어, 이중특이적(bispecific)) 하이브리드 항체 등이 또한 포함된다. 그러므로, 용어 "항체"는 항체의 항원-결합 부위를 포함하고 이의 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질을 포함하기 위해 확장적으로 사용된다.

[0049] 용어 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 "컨쥬게이트된" 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약학적 제제에, 예를 들어, 세포정지 또는 세포독성 약물에 공유적으로 또는 비-공유적으로 결합된 "항체-약물 컨쥬게이트(ADC)"를 포함한다.

[0050] 용어 "유전적으로 조작된 항체"는, 아미노산 서열이 네이티브(native) 또는 모(parental) 항체의 서열로부터 다양해진 항체를 지칭한다. 가능한 변이는 많으며, 예를 들어, 가변 영역 또는 불변 영역의 단지 하나 또는 소수의 아미노산의 변화로부터 완전한 재설계까지 다양하다. 불변 영역에서의 변화는 일반적으로, 예를 들어, 보체 결합 기능 및 다른 이펙터 기능과 같은 특징을 향상시키거나 변경시키기 위해 이루어진다. 일반적으로, 가변 영역에서의 변화는 항원-결합 특징을 향상시키고/거나, 가변 영역 안정성을 향상시키고/거나, 면역원성의 위험을

감소시키도록 이루어진다.

- [0051] 용어 "키메라 항체"는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종(예를 들어, 인간)으로부터 유래되거나 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인 한편, 사슬(들)의 나머지가 또 다른 종(예를 들어, 마우스)으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편을, 이들이 요망되는 생물학적 활성을 나타내는 한 지칭한다.
- [0052] "항체의 항원-결합 부위"는 항체의 항원에 결합하기에 충분한 이러한 항체의 해당 부분이다. 최소의 이러한 영역은 일반적으로 가변 도메인 또는 이의 유전적으로 조작된 변이체이다. 단일 도메인 결합 부위는 낙타과 (camelid) 항체로부터 생산되거나(문헌[Muyldermans and Lauwereys, Mol. Recog. 12: 131-140, 1999]; 문헌[Nguyen et al., EMBO J. 19:921-930, 2000] 참조), 단일-도메인 항체를 생성하기 위해 다른 종의 VH 도메인으로부터 생성될 수 있다("dAbs," 문헌[Ward et al., Nature 341: 544-546, 1989]; Winter 등의 미국 특허 제 6,248,516호 참조). 보편적으로, 항체의 항원-결합 부위는 공통 에피토프에 결합하는 중쇄 가변(VH) 도메인과 경쇄 가변(VL) 도메인을 둘 다 포함한다. 본 발명의 맥락 내에서, 항체는 항원-결합 부위에 더하여, 예를 들어, 항체의 제2 항원-결합 부위(이는 동일한 또는 상이한 에피토프에 또는 동일한 또는 상이한 항원에 결합할 수 있음), 펩타이드 링커, 면역글로불린 불변 영역, 면역글로불린 힌지, 양친매성 나선(문헌[Pack and Pluckthun, Biochem. 31: 1579- 1584, 1992] 참조), 비-펩타이드 링커, 올리고뉴클레오타이드(문헌[Chaudri et al., FEBS Letters 450:23-26, 1999] 참조), 세포정지 또는 세포독성 약물 등과 같은 하나 이상의 구성요소를 포함할 수 있으며, 단량체성 또는 다량체성 단백질일 수 있다. 항체의 항원-결합 부위를 포함하는 분자의 예는 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, Fv, 단쇄 Fv(scFv), Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)_c, 이중체, 미니체, 나노체 (nanobody), Fab-scFv 융합, 이중특이적(scFv)₄-IgG, 및 이중특이적(scFv)₂-Fab를 포함한다. (예를 들어, 문헌[Hu et al, Cancer Res. 56:3055-3061, 1996]; 문헌[Atwell et al., Molecular Immunology 33: 1301-1312, 1996]; 문헌[Carter and Merchant, Curr. Op. Biotechnol. 8:449-454, 1997]; 문헌[Zuo et al, Protein Engineering 13:361-367, 2000]; 및 문헌[Lu et al, J. Immunol. Methods 267:213-226, 2002] 참조.)
- [0053] 용어 "면역글로불린"은 면역글로불린 유전자(들)에 의해 실질적으로 인코딩되는 하나 이상의 폴리펩타이드로 구성된 단백질을 지칭한다. 하나의 형태의 면역글로불린은 척추동물에서 네이티브(즉, 천연 또는 모) 항체의 기본 구조 단위를 이룬다. 이러한 형태는 사량체이고 면역글로불린 사슬의 2개의 동일한 쌍으로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 갖는다. 각각의 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역(VL 및 VH)은 함께 항원에의 결합을 주로 담당하고, 불변 영역은 항체 이펙터 기능을 주로 담당한다. 5개 부류의 면역글로불린 단백질(IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE)이 고등 척추동물에서 식별되었다. IgG는 주요 부류를 포함하고, 이는 통상 혈장에서 발견되는 두번째로 가장 풍부한 단백질로서 존재한다. 인간에서, IgG는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4로 표기되는 4개의 하위부류로 구성된다. 각각의 면역글로불린 중쇄는, 본질적으로 종 내의 주어진 하위부류에 대한 불변체 (invariant)인 불변 영역 단백질 도메인(CH1, 힌지, CH2, 및 CH3; IgG3은 또한 CH4 도메인을 함유함)으로 구성된 불변 영역을 소유한다.
- [0054] 인간 및 비-인간 면역글로불린 사슬을 인코딩하는 DNA 서열은 당업계에 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Ellison et al, DNA 1: 11-18, 1981]; 문헌[Ellison et al, Nucleic Acids Res. 10:4071-4079, 1982]; 문헌[Kenten et al, Proc. Natl. Acad. Set USA 79:6661-6665, 1982]; 문헌[Seno et al, Nucl. Acids Res. 11 :719-726, 1983]; 문헌[Riechmann et al, Nature 332:323-327, 1988]; 문헌[Amster et al, Nucl. Acids Res. 8:2055-2065, 1980]; 문헌[Rusconi and Kohler, Nature 314:330-334, 1985]; 문헌[Boss et al, Nucl. Acids Res. 12:3791-3806, 1984]; 문헌[Bothwell et al, Nature 298:380-382, 1982]; 문헌[van der Loo et al, Immunogenetics 42:333-341, 1995]; 문헌[Karlin et al, J. Mol. Evol. 22: 195-208, 1985]; 문헌[Kindsvogel et al, DNA 1:335-343, 1982]; 문헌[Breiner et al, Gene 18: 165-174, 1982]; 문헌[Kondo et al, Eur. J. Immunol. 23:245-249, 1993]; 및 GenBank 기탁 번호 J00228. 참조) 면역글로불린 구조 및 기능의 검토를 위해, 문헌[Putnam, The Plasma Proteins, Vol V, Academic Press, Inc., 49-140, 1987]; 및 문헌[Padlan, Mol. Immunol. 31: 169-217, 1994]을 참조한다. 용어 "면역글로불린"은 이의 보편적인 의미로 본원에 사용되며, 맥락에 따라 무손상 항체, 이의 구성요소 사슬, 또는 사슬의 단편을 의미한다.
- [0055] 전장 면역글로불린 "경쇄"(약 25 kDa 또는 214개 아미노산)는 아미노-말단에서 가변 영역 유전자(약 110개 아미노산을 인코딩함)에 의해 그리고 카르복실-말단에서 카파 또는 람다 불변 영역 유전자에 의해 인코딩된다. 전장 면역글로불린 "중쇄"(약 50 kDa 또는 446개 아미노산)는 가변 영역 유전자(약 116개 아미노산을 인코딩함) 및 감마, 뮤, 알파, 델타, 또는 입실론 불변 영역 유전자(약 330개 아미노산을 인코딩함)에 의해 인코딩되며, 후자

는 항체의 이소타입(isotype)을 각각 IgG, IgM, IgA, IgD, 또는 IgE로서 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 영역 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 결합되며, 상기 중쇄는 또한 약 10개 초과 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. (일반적으로 문헌[Fundamental Immunology (Paul, ed., Raven Press, N.Y., 2nd ed. 1989), Ch. 7] 참조).

[0056] 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 가변 영역(본원에서 각각 "경쇄 가변 도메인"("VL 도메인") 또는 "중쇄 가변 도메인"("VH 도메인"))으로도 지칭됨)은 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"에 의해 중단된(interrupted) "프레임워크" 영역으로 구성된다. 프레임워크 영역은 항원의 에피토프에의 특이적인 결합을 위해 CDR을 정렬시키는 역할을 한다. 그러므로, 용어 "CDR"은 항원 결합을 주로 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 지칭한다. 아미노-말단으로부터 카복실-말단으로, VL 도메인과 VH 도메인은 하기 프레임워크(FR) 및 CDR 영역을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[0057] 각각의 가변 영역 도메인에의 아미노산의 지정은 면역학 관심의 단백질의 카바트 서열(Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest)(National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 및 1991)의 정의에 따른 것이다. 카바트는 또한, 상이한 중쇄 가변 영역 사이에서의 또는 상이한 경쇄 가변 영역 사이에서의 상응하는 잔기가 동일한 숫자로 지정되는 광범위하게 사용되는 넘버링 관례(카바트 넘버링)를 제공한다. VL 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한 본원에서 각각 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3으로 지칭된다. VH 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한 본원에서 각각 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3으로 지칭된다. 주목할 만하다면, CDR의 지정은 카바트 대신에 IMGT®(문헌[Lefranc et al., Developmental & Comparative Immunology 27:55-77; 2003])에 따른 것일 수 있다.

[0058] 중쇄 불변 영역의 넘버링은 카바트에 제시된 바와 같이 EU 지수를 통한 것이다(National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 및 1991).

[0059] 문맥상 다르게 지시하지 않는 한, 용어 "단일클론 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성되는 항체로 제한되지는 않는다. 용어 "단일클론 항체"는 임의의 진핵생물, 원핵생물 또는 파지 클론을 포함하여 단일 클론으로부터 유래되는 항체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 항체는 단일클론 항체이다.

[0060] 용어 "인간화 VH 도메인" 또는 "인간화 VL 도메인"은 전체적으로 또는 실질적으로 비-인간 공여기(donor) 면역글로불린(예를 들어, 마우스 또는 래트)으로부터의 일부 또는 모든 CDR 및 전체적으로 또는 실질적으로 인간 면역글로불린 서열로부터의 가변 도메인 프레임워크 서열을 포함하는 면역글로불린 VH 또는 VL 도메인을 지칭한다. CDR을 제공하는 비-인간 면역글로불린은 "공여기"라고 하고, 프레임워크를 제공하는 인간 면역글로불린은 "수용기(acceptor)"라고 한다. 일부 경우, 인간화 항체는 적절한 결합 특성을 증강시키기 위해 인간 가변 도메인 프레임워크 내에 일부 비-인간 잔기를 유지할 것이다(예를 들어, 프레임워크에서의 돌연변이는 항체가 인간화될 때 결합 친화도를 보존하는 데 필요할 수 있음).

[0061] "인간화 항체"는 인간화 VH 도메인 및 인간화 VL 도메인 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 항체이다. 면역글로불린 불변 영역(들)이 존재할 필요는 없으나, 존재한다면, 이러한 불변 영역은 전체적으로 또는 실질적으로 인간 면역글로불린 불변 영역으로부터의 것이다.

[0062] 인간화 항체는, 비-인간 "공여기" 항체로부터의 CDR이 인간 "수용기" 항체 서열 내로 그래프팅되는 유전적으로 조작된 항체이다(예를 들어, Queen, 미국 특허 제5,530,101호 및 제5,585,089호; Winter, 미국 특허 제5,225,539호; Carter, 미국 특허 제6,407,213호; Adair, 미국 특허 제5,859,205호; 및 Foote, 미국 특허 제6,881,557호 참조). 수용기 항체 서열은 예를 들어, 성숙 인간 항체 서열, 이러한 서열의 복합물, 인간 항체 서열의 컨센서스 서열, 또는 생식세포계 영역 서열일 수 있다.

[0063] 인간 수용기 서열은, 다른 기준 중에서도 수용기 CDR과 공여기 CDR 사이에서의 캐노니컬(canonical) 형태를 매칭시키기 위해 가변 영역 프레임워크에서 공여기 서열과 높은 정도의 서열 동일성에 대해 선택될 수 있다. 그러므로, 인간화 항체는 전체적으로 또는 실질적으로 공여기 항체로부터의 CDR, 및 존재한다면 전체적으로 또는 실질적으로 인간 항체 서열로부터의 가변 영역 프레임워크 서열 및 불변 영역을 갖는 항체이다. 유사하게는, 인간화 중쇄는 일반적으로, 전체적으로 또는 실질적으로 공여기 항체 중쇄로부터의 모든 3개의 CDR, 및 존재한다면 실질적으로 인간 중쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 불변 영역 서열로부터의 중쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 중쇄 불변 영역을 갖는다. 유사하게는, 인간화 경쇄는 일반적으로, 전체적으로 또는 실질적으로 공여기 항체 경쇄로부터의 모든 3개의 CDR, 및 존재한다면 실질적으로 인간 경쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 불변 영역 서열로부터의 경쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 경쇄 불변 영역을 갖는다.

- [0064] 인간화 항체 내 CDR은, 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 상응하는 잔기(카바트 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이), 또는 약 100%의 상응하는 잔기(카바트 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이)가 각각의 CDR 사이에서 동일할 때, 실질적으로 비-인간 항체 내의 상응하는 CDR로부터의 것이다. 항체 사슬의 가변 영역 프레임워크 서열 또는 항체 사슬의 불변 영역은, 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 상응하는 잔기(가변 영역에 대해서는 카바트 넘버링 및 불변 영역에 대해서는 EU 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이), 또는 약 100%의 상응하는 잔기(가변 영역에 대해서는 카바트 넘버링 및 불변 영역에 대해서는 EU 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이)가 동일할 때, 실질적으로 각각 인간 가변 영역 프레임워크 서열 또는 인간 불변 영역으로부터의 것이다.
- [0065] 인간화 항체가 종종 마우스 항체로부터의 모든 6개의 CDR(바람직하게는 카바트 또는 IMGT®에 의해 정의된 바와 같음)을 혼입하긴 하지만, 이는 또한 마우스 항체로부터의 모든 6개의 CDR보다 적은(예를 들어, 적어도 3, 4, 또는 5개) CDR로 만들어질 수 있다(예를 들어, 문헌[Pascalis et al., J. Immunol. 169:3076, 2002]; 문헌[Vajdos et al., Journal of Molecular Biology, 320: 415-428, 2002]; 문헌[Iwahashi et al., Mol. Immunol. 36:1079-1091, 1999]; 문헌[Tamura et al., Journal of Immunology, 164: 1432- 1441, 2000]).
- [0066] 인간화 항체 내 CDR은, 적어도 60%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 또는 100%의 상응하는 잔기(카바트 또는 IMGT)에 의해 정의된 바와 같음)가 각각의 CDR 사이에서 동일할 때, "실질적으로" 비-인간 항체 내의 상응하는 CDR로부터의 것이다. CDR이 실질적으로 비-인간 면역글로불린으로부터의 것인 인간화 VH 또는 VL 도메인의 특정 변이에서, 인간화 VH 또는 VL 도메인의 CDR은 상응하는 비-인간 VH 또는 VL CDR에 비해 모든 3개의 CDR에 걸쳐 6개 이하(예를 들어, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하, 또는 1개 이하)의 아미노산 치환(바람직하게는 보존적 치환)을 갖는다. 항체 VH 또는 VL 도메인의 가변 영역 프레임워크 서열, 또는 존재한다면 면역글로불린 불변 영역의 서열은, 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 상응하는 잔기(가변 영역에 대해서는 카바트 넘버링 및 불변 영역에 대해서는 EU 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이), 또는 약 100%의 상응하는 잔기(가변 영역에 대해서는 카바트 넘버링 및 불변 영역에 대해서는 EU 넘버링에 의해 정의되는 바와 같이)가 동일할 때, "실질적으로" 각각 인간 VH 또는 VL 프레임워크 서열 또는 인간 불변 영역"으로부터의" 것이다. 그러므로, CDR을 제외한 인간화 항체의 모든 파트는 일반적으로, 전체적으로 또는 실질적으로 천연 인간 면역글로불린 서열의 상응하는 파트로부터의 것이다.
- [0067] 항체는 일반적으로 단리된 형태로 제공된다. 이는, 항체가 일반적으로, 간섭(interfering) 단백질 및 이의 생성 또는 정제로부터 발생하는 다른 오염물질로부터 적어도 약 50% w/w 순수함을 의미하지만, 항체가 이의 용도를 용이하게 하고자 과량의 약학적으로 허용 가능한 담체(들) 또는 다른 비히클과 조합되는 확률을 배제하지 않는다. 이따금 항체는 간섭 단백질 및 생성 또는 정제로부터의 오염물질로부터 적어도 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 또는 약 99% w/w 순수하다. 단리된 항체를 포함한 항체는 세포독성제에 컨쥬게이트되고 항체 약물 컨쥬게이트로서 제공될 수 있다.
- [0068] 항체의 표적 항원에의 이러한 항체의 특이적인 결합은 일반적으로 적어도 약 10^6 , 약 10^7 , 약 10^8 , 약 10^9 , 또는 약 $10^{10} M^{-1}$ 의 친화도를 지칭한다. 특이적 결합은 규모 면에서 검출 가능하게 더 높고, 적어도 하나의 비-특이적 표적에게 발생하는 비-특이적 결합으로부터 구별 가능하다. 특이적 결합은 특정 기능적 기 또는 특정 공간적 적합부(fit)(예를 들어, 자물쇠 및 열쇠 유형) 사이에서 결합의 형성 결과일 수 있는 반면, 비특이적 결합은 일반적으로 반테르발스 힘의 결과이다.
- [0069] 용어 "에피토프"는, 항체가 결합하는 항원의 부위를 지칭한다. 에피토프는 하나 이상의 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치되는 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성되는 에피토프는 일반적으로, 변성제, 예를 들어, 용매에 노출 시 보유되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성되는 에피토프는 일반적으로 변성제, 예를 들어, 용매의 처리 시 손실된다. 에피토프는 일반적으로 독특한 공간적 입체배좌(conformation)에서 적어도 약 3개, 더 통상적으로 적어도 약 5개, 적어도 약 6개, 적어도 약 7개, 또는 약 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 에피토프의 공간적 입체배좌를 결정하는 방법은 예를 들어, x-선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Epitope Mapping Protocols, in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996)]를 참조한다.

- [0070] 동일한 또는 중첩(overlapping) 에피토프를 인식하는 항체는 단순한 면역검정에서 식별되어, 표적 항원에의 또 다른 항체의 결합과 경쟁하는 하나의 항체의 능력을 나타낸다. 항체의 에피토프는 또한, 이의 항원에 결합된 항체의 x-선 결정학에 의해 정의되어 접촉 잔기를 식별할 수 있다.
- [0071] 대안적으로, 2개의 항체는, 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 해소하는 항원 내의 모든 아미노산 돌연변이가 또 다른 항체의 결합을 감소시키거나 해소한다면, 동일한 에피토프를 갖는다(단, 이러한 돌연변이는 항원 구조에서 전반적인 변경을 생성하지 않음). 2개의 항체는, 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 해소하는 일부 아미노산 돌연변이가 또 다른 항체의 결합을 감소시키거나 해소한다면, 중첩 에피토프를 갖는다.
- [0072] 항체 사이의 경쟁은, 시험 항체가 공통 항원에의 기준 항체의 특이적 결합을 저해하는 검정에 의해 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Junghans et al., Cancer Res. 50: 1495, 1990] 참조). 과량의 시험 항체가 기준 항체의 결합을 저해한다면, 시험 항체는 기준 항체와 경쟁한다.
- [0073] 경쟁 검정에 의해 식별되는 항체(경쟁 항체)는, 기준 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 입체 장애(steric hindrance)가 발생하기 위해 기준 항체에 의해 결합되는 에피토프에 충분히 근접한 인접 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다. 경쟁 검정에 의해 식별되는 항체는 또한, 표적 단백질에서 입체배좌 변화를 야기하여 시험 항체에 의해 결합되는 것과 상이한 에피토프에 기준 항체가 결합하는 것을 방지함으로써 기준 항체와 간접적으로 경쟁하는 것을 포함한다.
- [0074] 항체 이펙터 기능은 Ig의 Fc 영역에 의해 기여되는 기능을 지칭한다. 이러한 기능은 예를 들어, 항체-의존적 세포성 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포성 식세포작용(ADCP), 또는 보체-의존적 세포독성(CDC)일 수 있다. 이러한 기능은 예를 들어, 식세포 또는 용해 활성을 갖는 면역 세포 상의 Fc 수용체에의 Fc 영역의 결합에 의해 또는 보체계의 구성요소에서의 Fc 영역의 결합에 의해 영향을 받을 수 있다. 일반적으로, Fc-결합 세포 또는 보체 구성요소에 의해 매개되는 효과(들)는 LIV1-표적화된 세포의 저해 및/또는 결실을 초래한다. 항체의 Fc 영역은 Fc 수용체(FcR)-발현 세포를 동원하고 이 세포를 항체-코팅된 표적 세포와 병치시킬 수 있다. Fc γ RIII(CD16), Fc γ RII(CD32) 및 Fc γ RIII(CD64)을 포함하여 IgG에 대해 표면 FcR을 발현하는 세포는 IgG-코팅된 세포의 파괴를 위해 이펙터 세포로서 작용할 수 있다. 이러한 이펙터 세포는 단핵구, 대식세포, 자연 살해(NK) 세포, 호중구 및 호산구를 포함한다. IgG에 의한 Fc γ R의 연대(engagement)는 ADCC 또는 ADCP를 활성화시킨다. ADCC는 막 공격-형성 단백질 및 프로테아제의 분비를 통해 CD16+ 이펙터 세포에 의해 매개되는 한편, 식세포작용은 CD32+ 및 CD64+ 이펙터 세포에 의해 매개된다(문헌[Fundamental Immunology, 4th ed., Paul ed., Lippincott-Raven, N.Y., 1997, Chapters 3, 17 and 30]; 문헌[Uchida et al., J. Exp. Med. 199:1659-69, 2004]; 문헌[Akewanlop et al., Cancer Res. 61:4061-65, 2001]; 문헌[Watanabe et al., Breast Cancer Res. Treat. 53: 199-207, 1999] 참조).
- [0075] ADCC 및 ADCP에 더하여, 세포-결합 항체의 Fc 영역은 또한 보체 전형적 경로를 활성화시켜 CDC를 유도할 수 있다. 보체계의 C1q는, 항체가 항원과 복합체화될 때 이러한 항체의 Fc 영역에 결합한다. 세포-결합된 항체에의 C1q의 결합은, C4 및 C2의 단백질분해성 활성화를 수반하는 사건의 캐스케이드를 개시하여, C3 전환효소(convertase)를 생산할 수 있다. C3 전환효소에 의한 C3b로의 C3의 절단은 C5b, C6, C7, C8 및 C9를 포함한 말단 보체 구성요소의 활성화를 가능하게 한다. 종합하자면, 이들 단백질은 항체-코팅된 세포 상에서 막-공격 복합체 공격을 형성한다. 이들 공격은 세포막 온전성을 방해하여, 표적 세포를 사멸화시킨다(문헌[Immunobiology, 6th ed., Janeway et al, Garland Science, N. Y., 2005, Chapter 2] 참조).
- [0076] 용어 "항체-의존적 세포성 세포독성" 또는 "ADCC"는, 용해 활성을 소유하는 면역 세포(이펙터 세포로도 지칭됨)와 항체-코팅된 표적 세포와의 상호작용에 의존하는 세포 사멸을 유도하기 위한 기전을 지칭한다. 이러한 이펙터 세포는 자연 살해 세포, 단핵구/대식세포 및 호중구를 포함한다. 이펙터 세포는 이의 항원-조합 부위를 통해 표적 세포에 결합된 Ig의 Fc 영역에 부착한다. 항체-코팅된 표적 세포의 사멸은 이펙터 세포 활성의 결과로서 발생한다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항-LIV1 IgG1 항체는 모 항체에 비해 및/또는 항-LIV1 IgG3 항체에 비해 동일한 또는 증가된 ADCC를 매개한다.
- [0077] 용어 "항체-의존적 세포성 식세포작용" 또는 "ADCP"는, 항체-코팅된 세포가, Ig의 Fc 영역에 결합하는 식세포성 면역 세포에 의해(예를 들어, 대식세포, 호중구 및/또는 수지상 세포에 의해) 전체적으로 또는 부분적으로 내재화되는 과정을 지칭한다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항-LIV1 IgG1 항체는 모 항체에 비해 및/또는 항-LIV1 IgG3 항체에 비해 동일한 또는 증가된 ADCP를 매개한다.
- [0078] 용어 "보체-의존적 세포독성" 또는 "CDC"는, 표적-결합된 항체의 Fc 영역이 일련의 효소적 반응을 활성화시켜

표적 세포막에서 정공의 형성을 작동시키는 세포 사멸을 유도하기 위한 기전을 지칭한다.

- [0079] 일반적으로, 항원-항체 복합체, 예컨대 항체-코딩된 표적 세포 상의 이러한 복합체는 보체 구성요소 C1q에 결합하고 이를 활성화시키며, 이는 결국 표적 세포 사멸을 유발하는 보체 캐스케이드를 활성화시킨다. 보체의 활성화는 또한, 백혈구 상의 보체 수용체(예를 들어, CR3)에 결합함으로써 ADCC를 촉진하는 표적 세포 표면 상의 보체 구성요소의 침착을 초래할 수 있다.
- [0080] "세포독성 효과"는 표적 세포의 결실, 해소 및/또는 사멸을 지칭한다. "세포독성제"는, 세포 상에서 세포독성 효과를 가져서 표적 세포의 결실, 해소 및/또는 사멸을 매개하는 화합물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 세포독성제는 항체에 컨쥬게이트되거나 항체와 병용되어 투여된다. 적합한 세포독성제는 본원에서 추가로 기재된다.
- [0081] "세포정지 효과"는 세포 증식의 저해를 지칭한다. "세포정지제"는 세포 상에서 세포정지 효과를 가져서, 특정 세포 유형 및/또는 세포의 서브셋의 성장 및/또는 확장의 저해를 매개하는 화합물을 지칭한다. 적합한 세포정지제는 본원에서 추가로 기재된다.
- [0082] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 예방적 또는 치료적 치료를 받는 인간 및 다른 포유류 대상체, 예컨대 비-인간 영장류, 토끼, 래트, 마우스 등 및 이의 유전자이식 종을 포함한다.
- [0083] 본원에 기재된 바와 같은 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여에 의한 LIV1-발현 장애의 치료의 맥락에서 용어 "유효량"은, LIV1-관련 장애(예를 들어, LIV1-발현 암)의 발생을 저해하거나 이의 하나 이상의 증상을 호전시키기에 충분한 이러한 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양을 지칭한다. 유효량의 항체는 "효과적인 요법"에서 투여된다. 용어 "효과적인 요법"은 장애의 예방적 또는 치료적 치료(예를 들어, LIV1-발현 암의 예방적 또는 치료적 치료)를 달성하기에 적절한, 투여되는 항체의 양과 투약 빈도의 조합을 지칭한다.
- [0084] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은, 동물, 더욱 특히 인간에서 사용하기 위한 것으로 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 승인 가능하거나 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 나열된 것을 의미한다. 용어 "약학적으로 양립성인 성분"은 항-LIV1 항체(예를 들어, LIV1-ADC)와 함께 제형화되는 약학적으로 허용 가능한 희석제, 아췌반트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다.
- [0085] 어구 "약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트(bisulfate), 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트(bitartrate), 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 켄티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p 톨루엔설포네이트, 및 과모에이트(즉, 1,1'-메틸렌 비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트) 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 추가로 예를 들어, 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대이온(counterion)과 같은 추가 분자를 포함할 수 있다. 반대이온은 모(parent) 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이티피일 수 있다. 더욱이, 약학적으로 허용 가능한 염은 이의 구조에 하나 초과 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 약학적으로 허용 가능한 염의 파트인 경우는 다수의 반대이온을 가질 수 있다. 그러므로, 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다.
- [0086] "백금-기반 치료법"은 백금-기반 제제를 이용한 치료를 지칭한다. "백금-기반 제제"는 화학 원소 백금을 포함하고 화학치료법 약물로서 유용한 배위 착물을 함유하는 분자 또는 분자를 포함하는 조성물을 지칭한다. 백금-기반 제제는 일반적으로 DNA 합성을 저해함으로써 작용하고, 일부는 알킬화 활성을 갖는다. 백금-기반 제제는, 현재 화학치료법 요법의 파트로서 사용되고 있는 것, 현재 개발중에 있는 것, 및 향후 개발될 수 있는 것을 포함한다.
- [0087] 문맥상 달리 명확하지 않는 한, 값이 "약" X 또는 "대략" X로서 표현될 때, X의 언급된 값은 ±10%까지 정확한 것으로 이해될 것이다.
- [0088] 본 발명의 맥락에서 용매화물은, 용매 분자와의 배위를 통해 고체 또는 액체 상태에서 복합체를 형성하는 본 발명의 화합물의 다른 형태이다. 수화물은, 배위가 물을 이용하여 발생하는 용매화물의 하나의 특정 형태이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 맥락에서 용매화물은 수화물이다.
- [0089] **II. 항-LIV1 항체, 항원-결합 단편 및 항체-약물 컨쥬게이트**

- [0090] 본 발명은 단리된, 재조합 및/또는 합성 인간, 영장류, 설치류, 포유류, 키메라, 인간화 및/또는 CDR-그래프팅된 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC), 뿐만 아니라 하나의 항체 분자 중 적어도 일부를 인코딩하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물 및 핵산 분자를 제공한다. 나아가, 본 발명은 진단 및 치료 조성물, 방법 및 장치를 포함하여 이러한 핵산 및 항체를 제조하는 방법 및 사용하는 방법을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 인간화 항-LIV1 IgG1 항체가 제공된다. 다른 예시적인 구현예에서, 인간화 항-LIV1 IgG1 항체-약물 컨주게이트가 제공된다.
- [0091] 일부 구현예에서, 본 발명은 암 치료를 위한 항체-약물 컨주게이트를 제공한다. 일부 구현예에서, 항체-약물 컨주게이트는 오리스타틴에 컨주게이트된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 오리스타틴은 모노메틸 오리스타틴이다. 일부 구현예에서, 모노메틸 오리스타틴은 모노메틸 오리스타틴 E이다.
- [0092] 다르게 지시되지 않는 한, 항-LIV1-항체 약물 컨주게이트(즉, LIV1-ADC)는 세포독성제에 컨주게이트된 인간 LIV1 단백질에 특이적인 항체를 포함한다.
- [0093] SGN-LIV1A는, 프로테아제-절단 가능한 링커(즉, 발린-시트룰린 링커)를 통해 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)에 컨주게이트되는 항-LIV1 인간화 항체(hLIV22로도 지칭됨)이다. LIV1 발현 세포에 결합 시, SGN-LIV1A는 내재화되고 MMAE를 방출하며, 이는 미세소관을 방해하고 세포자멸사를 유도한다. SGN-LIV1A는 또한, 라디라투zumab 베도틴(ladiratuzumab vedotin)으로 알려져 있다.
- [0094] SGN-LIV1A는 미국 특허 제9,228,026호에 기재된, 인간화 형태의 마우스 BR2-22a 항체를 포함한다. SGN-LIV1A 항체를 제조하는 방법 또한 미국 특허 제9,228,026호에 개시되며, 이는 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로서 포함된다.
- [0095] SGN-LIV1A의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 SEQ ID NO: 1로서 제공된다. SGN-LIV1A의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 본원에서 SEQ ID NO: 2로서 제공된다. 약물 링커 vcMMAE(아래에 제시됨; 1006으로도 지칭됨)의 합성 및 컨주게이션은 미국 특허 제9,228,026호 및 미국 특허 공보 2005/0238649호에 추가로 기재되며, 이의 전문은 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 포함된다.

표 1

표 1. SGN-LIV1A 의 HCVR (SEQ ID NO: 1).

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Thr Ile Glu Asp Tyr
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Gly Pro Lys Phe
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
Ala Val His Asn Ala His Tyr Gly Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

[0096]

표 2

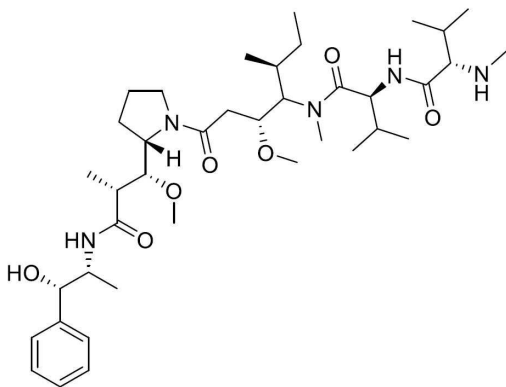
표 2. SGN-LIV1A 의 LCVR (SEQ ID NO: 2).

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 Arg

[0097]

[0098]

소정의 예시적인 구현예에 따르면, LIV1-ADC는 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)(PubChem CID: 53297465)를 포함한다:

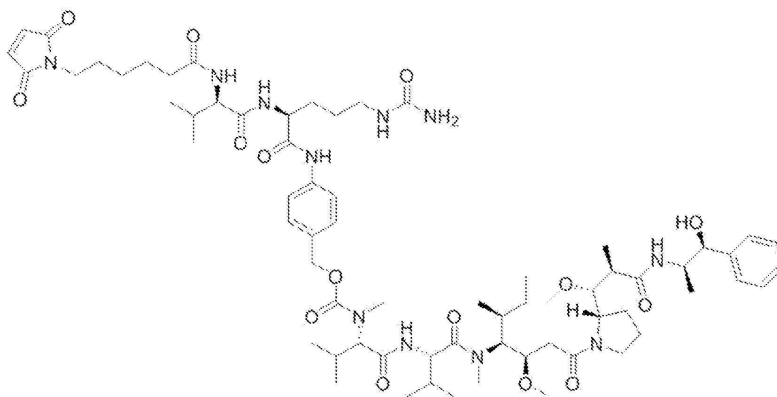


MMAE

[0099]

[0100]

소정의 예시적인 구현예에 따르면, LIV1-ADC는 이에 컨쥬게이트된 vcMMAE를 포함한다. vcMMAE는, 리소좀적으로 절단 가능한 디펩타이드 발린-시트룰린(vc)을 통해 연결된 항-유사분열제(anti-mitotic agent), MMAE를 포함하는 강력한 항종양 활성을 갖는 ADC에 대한 약물-링커 컨쥬게이트이다:



vcMMAE.

[0101]

- [0110] 본 발명의 항체 분자는 기준 항-LIV1 항체, 예를 들어, BR2-22a에 비해 특징화될 수 있다. 항체 BR2-22a는 미국 특허 제8,591,863호에 기재되어 있고, American Type Culture Collection으로부터 상업적으로 입수 가능하다.
- [0111] 항체-약물 컨주게이트
- [0112] 소정의 구현예에서, 본 발명의 항체(예를 들어, 항-LIV1 항체)는 약물과 컨주게이트되어, 항체-약물 컨주게이트(ADC)를 형성할 수 있다. 예시적인 항-LIV1-ADC 항체는 SGN-LIV1A이다. 특정 ADC는 세포독성제(예를 들어, 화학치료제), 전구약물 전환 효소, 방사성 동위원소 또는 화합물, 또는 독소(이들 모이어티는 종합해서 치료제로 지칭됨)를 포함할 수 있다. 예를 들어, ADC는 세포독성제, 예컨대 화학치료제, 또는 독소(예를 들어, 세포정지 또는 세포파괴성 제제, 예컨대, 예를 들어, 아브린(abrin), 리신 A(ricin A), 슈도모나스 외독소(pseudomonas exotoxin), 또는 디프테리아 독소(diphtheria toxin))에 컨주게이트될 수 있다. 세포독성제의 유용한 부류의 예는 예를 들어, DNA 부흥 결합제, DNA 복제 저해제, 화학치료법 감작제(chemotherapy sensitizer), DNA 알킬화제, 및 튜블린 저해제를 포함한다. 세포독성제의 다른 예시적인 부류는 안트라사이클린(anthracycline), 오리스타틴, 캄토테신(camptothecin), 듀오카르마이신(duocarmycin), 에토포사이드(etoposide), 메이탄시노이드(maytansinoid) 및 빈카 알칼로이드(vinca alkaloid)를 포함한다. 일부 예시적인 세포독성제는 오리스타틴(예를 들어, 오리스타틴 T, 오리스타틴 E, AFP, 모노메틸 오리스타틴 F(MMAF), 친유성 모노메틸 오리스타틴 F, 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)), DNA 부흥 결합제(예를 들어, 에네디아인(enediynes) 및 렉시트로핀(lexitropsin)), 듀오카르마이신, 탁산(예를 들어, 파클리탁셀 및 도세탁셀(docetaxel)), 빈카 알칼로이드, 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제 저해제(NAMPTi), 튜블리신 M(tubulysin M), 독소루비신, 모르폴리노-독소루비신, 및 시아노모르폴리노-독소루비신을 포함한다.
- [0113] 세포독성제는 예를 들어, 독소루비신, 파클리탁셀, 멜팔란(melphalan), 빈카 알칼로이드, 메토티렉세이트, 미토마이신 C 또는 에토포사이드와 같은 화학치료제일 수 있다. 제제는 또한, CC-1065 유사체, 칼리케아미신(calicheamicin), 메이탄신(maytansin), 돌라스타틴 10(dolastatin 10)의 유사체, 리족신(rhizoxin), 또는 팔리톡신(palytoxin)일 수 있다.
- [0114] 세포독성제는 또한, 오리스타틴일 수 있다. 오리스타틴은 오리스타틴 E 유도체일 수 있으며, 예를 들어, 오리스타틴 E와 케토산 사이에서 형성되는 에스테르이다. 예를 들어, 오리스타틴 E는 파라아세틸 벤조산 또는 벤조일 발레르산과 반응하여, 각각 AEB 및 AEVB를 생성할 수 있다. 다른 전형적인 오리스타틴은 오리스타틴 T, AFP, MMAF, 및 MMAE를 포함한다. 다양한 오리스타틴의 합성 및 구조는 예를 들어, US 2005-0238649호 및 US2006-0074008호에 기재되어 있다.
- [0115] 세포독성제는 DNA 부흥 결합제(minor groove binding agent)일 수 있다. (예를 들어, 미국 특허 제6,130,237호 참조.) 예를 들어, 부흥 결합제는 CBI 화합물 또는 에네디아인(enediynes)(예를 들어, 칼리케아미신(calicheamicin))일 수 있다.
- [0116] 세포독성제 또는 세포정지제는 항-튜블린제일 수 있다. 항-튜블린제의 예는 탁산(예를 들어, Taxol®(파클리탁셀), Taxotere®(도세탁셀)), T67(Tularik), 빈카 알킬로이드(vinca alkyloid)(예를 들어, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine), 및 비노렐빈(vinorelbine)), 및 오리스타틴(예를 들어, 오리스타틴 E, AFP, MMAF, MMAE, AEB, AEVB)을 포함한다. 다른 적합한 항튜블린제는 예를 들어, 박카틴(baccatin) 유도체, 탁산 유사체(예를 들어, 에포틸론(epothilone) A 및 B), 노코다졸(nocodazole), 콜히친(colchicine) 및 콜시미드(colcimid), 에스트라무스틴(estramustine), 크립토포신(cryptophysin), 세마도틴(cemadotin), 메이탄시노이드, 콤브레타스타틴(combretastatin), 디스코데르모이드(discodermoide) 및 엘류트로빈(eleuthrobin)을 포함한다.
- [0117] 세포독성제는 항-튜블린제의 또 다른 균인 메이탄시노이드일 수 있다(예를 들어, DM1, DM2, DM3, DM4). 예를 들어, 메이탄시노이드는 메이탄신 또는 메이탄신 함유 약물 링커, 예컨대 DM-1 또는 DM-4일 수 있다(ImmunoGen, Inc.; 또한 문헌[Chari et al., 1992, Cancer Res.] 참조).
- [0118] ADC는 전구-약물 전환 효소에 컨주게이트될 수 있다. 전구-약물 전환 효소는 기지의 방법을 사용하여 항체에 재조합적으로 융합되거나 이에 화학적으로 컨주게이트될 수 있다. 예시적인 전구-약물 전환 효소는 카르복시펩티다제 G2, 베타-글루쿠로니다제, 페니실린-V-아미다제, 페니실린-G-아미다제, β-락타마제, β-글루코시다제, 니트로리덕타제, 및 카르복시펩티다제 A이다.
- [0119] 치료제를 단백질에, 특히 항체에 컨주게이트시키는 기법은 잘 알려져 있다. (예를 들어, 문헌[Alley et al., Current Opinion in Chemical Biology 2010 14: 1-9]; 문헌[Senter, Cancer J., 2008, 14(3): 154-169] 참

조.) 치료제는, 이것이 항체로부터 절단되지 않는 한(예를 들어, 가수분해에 의해, 단백질분해성 분해에 의해, 또는 절단제에 의해) 이의 활성을 감소시키는 방식으로 컨쥬게이트될 수 있다. 일부 양태에서, 치료제는, 컨쥬게이트가 이것이 LIV1-발현 암세포에 의해 내재화될 때 항체로부터 절단되도록(예를 들어, 엔도솜에서 또는 예를 들어 pH 민감성 또는 프로테아제 민감성으로 인해, 리소솜 환경에서 또는 카베올리(caveolar) 환경에서) LIV1-발현 암세포의 세포내 환경에서 절단에 민감하지만 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않은 절단 가능한 링커를 이용하여 항체에 부착된다. 일부 구현예에서, 치료제는 또한, 비-절단 가능한 링커를 이용하여 항체에 부착될 수 있다.

[0120] 소정의 예시적인 구현예에서, ADC는 세포독성제 또는 세포정지제와 항체 사이에 링커 영역을 포함할 수 있다. 상기 주목된 바와 같이, 일반적으로, 링커는 세포내 조건 하에 절단 가능할 수 있어서, 링커의 절단은 세포내 환경에서 항체로부터 (예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 또는 카베올리(caveola) 내에서) 치료제를 방출시킨다. 링커는 예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하여 세포내 펩티다제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 절단제는 카텡신 B와 D 및 플라스민을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌 [Dubowchik and Walker, Pharm. Therapeutics 83:67-123, 1999] 참조). LIV1-발현 세포에 존재하는 효소에 의해 절단 가능한 펩티딜 링커가 가장 전형적이다. 예를 들어, 양성 조직에서 고도로 발현되는 티올-의존적 프로테아제 카텡신-B에 의해 절단 가능한 펩티딜 링커가 사용될 수 있다(예를 들어, Phe-Leu 또는 Val-Cit 펩타이드를 포함하는 링커).

[0121] 절단 가능한 링커는 pH-민감성, 즉, 소정의 pH 값에서 가수분해에 민감성일 수 있다. 일반적으로, pH-민감성 링커는 산성 조건 하에 가수분해 가능하다. 예를 들어, 리소솜에서 가수분해 가능한 산-불안정(labile) 링커(예를 들어, 하이드라존, 세미카르바존, 티오세미카르바존, cis-아코니틱 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈 등)가 사용될 수 있다. (예를 들어, 미국 특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; 문헌[Dubowchik and Walker, Pharm. Therapeutics 83:67-123, 1999]; 문헌[Neville et al, Biol. Chem. 264: 14653-14661, 1989] 참조.) 이러한 링커는 중성 pH 조건, 예컨대 혈액 내 조건 하에 상대적으로 안정하지만, 리소솜의 대략적인 pH인 pH 5.5 또는 5.0 미만에서 불안정하다.

[0122] 다른 링커는 환원 조건 하에 절단 가능하다(예를 들어, 이황화 링커). 이황화 링커는 SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카르보닐-알파- 메틸-알파-(2-피리딜-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Thorpe et al., Cancer Res. 47:5924-5931, 1987]; 문헌[Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987] 참조. 또한 미국 특허 제4,880,935호 참조.)

[0123] 링커는 또한 말로네이트 링커(문헌[Johnson et al., Anticancer Res. 15: 1387- 93, 1995]), 말레이미도벤조일 링커(문헌[Lau et al., Bioorg-Med-Chem. 3: 1299-1304, 1995]), 또는 3'-N-아미드 유사체(문헌[Lau et al. Bioorg-Med-Chem. 3: 1305-12, 1995])일 수 있다.

[0124] 링커는 또한, 치료제에 직접 부착되고 항체의 단백질분해성 분해에 의해 방출되는 비-절단 가능한 링커, 예컨대 말레이미도-알킬렌 또는 말레이미드-아릴 링커일 수 있다.

[0125] 일반적으로, 링커는 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않으며, 이는 ADC가 세포외 환경에(예를 들어, 혈장에) 존재할 때, ADC 시료 내의 약 20% 이하, 일반적으로 약 15% 이하, 더욱 일반적으로 약 10% 이하, 더욱 더 일반적으로 약 5% 이하, 약 3% 이하, 또는 약 1% 이하의 링커가 절단됨을 의미한다. 링커가 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않는지의 여부는 예를 들어, 독립적으로 (a) ADC("ADC 시료")와 (b) 동일한 몰량의 비컨쥬게이트된 항체 또는 치료제("대조군 시료") 둘 다를 혈장과 함께 예정된 기간(예를 들어, 2, 4, 8, 16 또는 24시간) 동안 인큐베이션한 다음, 예를 들어, 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정되는 바와 같이 ADC 시료에 존재하는 비컨쥬게이트된 항체 또는 치료제의 양을 대조군 시료에 존재하는 것과 비교함으로써 결정될 수 있다.

[0126] 링커는 또한, 예를 들어, 치료제에 컨쥬게이트될 때 세포성 내재화를 촉진할 수 있다(즉, 본원에 기재된 바와 같이 ADC 또는 ADC 유도체의 링커-치료제 모이어티의 환경에서). 대안적으로, 링커는 치료제와 항체 둘 다에 컨쥬게이트될 때 세포성 내재화를 촉진할 수 있다(즉, 본원에 기재된 바와 같이 ADC의 환경에서).

[0127] 항체(예를 들어, 항-LIV1 항체)는 항체의 헤테로원자를 통해 링커에 컨쥬게이트될 수 있다. 이들 헤테로원자는 항체 상에서 이의 천연적인 상태로 존재할 수 있거나 항체(예를 들어, 항-LIV1 항체) 내로 도입될 수 있다. 일부 양태에서, 항체(예를 들어, 항-LIV1 항체)는 시스테인 잔기의 황 원자를 통해 링커에 컨쥬게이트될 것이다.

링커 및 약물-링커를 항체에 컨쥬게이트시키는 방법은 당업계에 알려져 있다.

[0128] 예시적인 항체-약물 컨쥬게이트는 오리스타틴 기반 항체-약물 컨쥬게이트를 포함하며, 이는 약물 구성요소가 오리스타틴 약물임을 의미한다. 오리스타틴은 튜불린에 결합하며, 미세소관 동역학 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 것으로 나타났고, 항암 활성을 갖는다. 일반적으로 오리스타틴 기반 항체-약물 컨쥬게이트는 오리스타틴 약물과 항체(예를 들어, 항-LIV1 항체) 사이에 링커를 포함한다. 링커는 예를 들어, 절단 가능한 링커(예를 들어, 펩티딜 링커) 또는 비-절단 가능한 링커(예를 들어, 항체의 분해에 의해 방출되는 링커)일 수 있다. 오리스타틴은 MMAF 및 MMAE를 포함한다. 예시적인 오리스타틴의 합성 및 구조는 미국 특허 제7,659,241호, 제7,498,298호, 제7,968,687호, 및 미국 공보 2009/0111756호 및 2009/0018086호에 기재되어 있으며, 이의 각각은 그 전문이 모든 목적을 위해 참조로서 본원에 포함된다.

[0129] 소정의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약물에 컨쥬게이트되어 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)를 형성할 수 있고, 항체당 약물 모이어티의 비를 약 1 내지 약 8로 가질 수 있다. 소정의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항-LIV1 항체)은 약물에 컨쥬게이트되어 ADC를 형성할 수 있고, 항체당 약물 모이어티의 비를 약 2 내지 약 5로 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 항체당 약물 모이어티의 비는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 약물에 컨쥬게이트되어 ADC를 형성할 수 있고, 항체당 약물 모이어티의 비를 약 4로 갖는다. 일부 구현예에서, 항체-약물 컨쥬게이트에서 항체당 약물 모이어티의 평균 수는 약 1 내지 약 8이다. 일부 구현예에서, 항체-약물 컨쥬게이트에서 항체당 약물 모이어티의 평균 수는 약 4이다. ADC의 항체 또는 이의 항원-결합 단편당 약물 모이어티의 비를 결정하는 방법은 당업자에게 쉽게 알려져 있다.

[0130] **III. 치료적 적용**

[0131] 본 발명은 LIV1을 발현하는 세포와 관련된 장애, 예를 들어, 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 암, 예컨대 고형 종양, 예컨대, 예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종)의 치료를 위한 인간화 항-LIV1 항체 및 이의 항원-결합 단편 또는 컨쥬게이트(예를 들어, 항-LIV1-항체-약물 컨쥬게이트(항-LIV1-ADC)의 용도를 제공한다. 일 양태에서, 본 발명은 암, 예컨대 유방암의 치료를 위한 인간화 항-LIV1 항체 및 이의 항원-결합 단편 또는 컨쥬게이트(예를 들어, 항-LIV1-항체-약물 컨쥬게이트(항-LIV1-ADC)의 용도를 제공한다.

[0132] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 발명의 방법에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는, 포유류(예를 들어, 무린, 시미안, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등)를 포함하지만 이로 제한되지 않고, 더 바람직하게는 인간을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 병태, 질환, 장애 등의 향상을 초래하는 임의의 효과, 예를 들어, 약화, 감소, 조절, 호전 또는 해소, 또는 예를 들어, 암세포의 감소된 수, 감소된 종양 크기, 주변 기관 내로의 암세포 침윤의 감소된 속도, 또는 종양 전이 또는 종양 성장의 감소된 속도와 같은 이의 증상의 호전을 포함한다.

[0133] 암에서의 긍정적인 치료 효과는 많은 방식으로 측정될 수 있다(문헌[W. A. Weber, J. Null. Med. 50:1S-10S (2009)]; 상기 문헌[Eisenhauer et al.] 참조). 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응은 RECIST 1.1 기준을 사용하여 평가된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량에 의해 달성되는 치료는 부분 반응(PR), 완전 반응(CR), 무진행 생존율(PFS), 무질환 생존율(DFS; disease free survival), 객관적 반응(OR; objective response) 또는 전체 생존율(OS) 중 임의의 것이다. 암 환자를 치료하는 데 효과적인 본원에 기재된 치료법의 투약 요법은 환자의 질환 상태, 연령, 및 체중, 및 대상체에서 항암 반응을 유도하는 치료법의 능력과 같은 인자에 따라 다양할 수 있다. 본 발명의 치료 방법, 약제 및 용도의 구현예가 모든 대상체에서 긍정적인 치료 효과를 달성하는 데 효과적이지 않을 수 있긴 하지만, 당업계에 알려진 임의의 통계학적 검정, 예컨대 스튜던츠 t-검정(Student's t-test), 카이²-검정(chi²-test), 만 및 휘트니에 따른 U-검정(U-test according to Mann and Whitney), 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test)(H-검정), 존키어-테르스트라-검정(Jonckheere-Terpstra-test) 및 윌콕슨-검정(Wilcoxon-test)에 의해 결정되는 바와 같이 통계학적으로 유의한 수의 대상체에서는 달성할 것이다.

[0134] 본원에 사용된 바와 같이 "RECIST 1.1 반응 기준"은 적절하다면 반응이 측정되고 있는 맥락에 기반하여 표적 병변 또는 비-표적 병변에 대해 문헌[Eisenhauer et al.] 및 문헌[E. A. et al., Eur. J Cancer 45:228-247 (2009)]에 제시된 정의를 의미한다.

- [0135] 암(예를 들어, 고형암 또는 유방암)으로 진단되거나 암을 갖고 있는 것으로 의심되는 대상체에게 적용되는 바와 같은 "종양"은, 임의의 크기의 악성 또는 잠재적으로 악성 신생물 또는 조직 덩어리를 지칭한다.
- [0136] "종양 부하(tumor load)"로도 지칭되는 "종양량(tumor burden)"은 신체 전반에 걸쳐 분포되는 종양 물질의 총 양을 지칭한다. 종양량은 림프절 및 골수를 포함하여 신체 전반에 걸친 암세포의 총 수 또는 종양(들)의 총 크기를 지칭한다. 종양량은 당업계에 알려진 여러 가지 방법에 의해, 예를 들어, 대상체로부터 예를 들어 제거 시 캘리퍼(caliper)를 사용하여, 또는 신체 내에 있을 시 이미징 기법, 예를 들어, 초음파, 골 스캔, 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI) 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0137] 용어 "종양 크기"는 종양의 길이 및 폭으로서 측정될 수 있는 종양의 총 크기를 지칭한다. 종양 크기는 당업계에 알려진 여러 가지 방법에 의해, 예를 들어, 대상체로부터 예를 들어 제거 시 캘리퍼를 사용하여, 또는 신체 내에 있을 시 이미징 기법, 예를 들어, 골 스캔, 초음파, CT 또는 MRI 스캔을 사용하여 종양(들)의 치수를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0138] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익한 또는 요망되는 결과를 발휘하기에 충분한 화합물(예를 들어, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트)의 양을 지칭한다. 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 하나 이상의 투여, 적용 또는 투약량으로 투여될 수 있고, 특정 제형 또는 투여 경로로 제한되지 않고자 한다. 일반적으로, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 0.2 mg/kg 내지 3.5 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 최대 용량은 약 100 mg, 약 125 mg, 약 200 mg 또는 약 250 mg이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 100 mg, 약 125 mg, 약 200 mg, 또는 약 250 mg의 최대 용량에서 0.5 mg/kg 내지 2.8 mg/kg 범위이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 200 mg의 최대 용량에서 0.5 mg/kg 내지 3.0 mg/kg 대상체 체중 범위이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 0.5 mg/kg 내지 2.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 0.75 mg/kg 내지 1.67 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 0.5 mg/kg 내지 3.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.0 mg/kg 내지 2.5 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 0.75 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 0.75 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 1.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 1.25 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.25 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 1.5 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.5 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 1.67 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.67 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 1.75 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 1.75 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 2.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 2.0 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 약 2.25 mg/kg 대상체 체중이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 치료적 유효량은 2.5 mg/kg 대상체 체중이다. 투여되는 투약량은 기지의 인자, 예컨대 특정 제

제의 약물역학적(pharmacodynamic) 특징, 및 이의 투여 모드 및 경로; 수혜자의 연령, 건강, 및 체중; 치료될 질환 또는 적응증의 유형 및 정도, 증상의 성질 및 정도, 동반(concurrent) 치료의 종류, 치료의 빈도, 및 요망되는 효과에 따라 다양할 수 있다. 초기 투약량은, 요망되는 혈액-수준 또는 조직-수준을 신속하게 달성하기 위해 상위 수준을 넘어 증가될 수 있다. 대안적으로, 초기 투약량은 최적보다 더 적을 수 있고, 일일 투약량은 치료 과정 동안 점진적으로 증가될 수 있다. 투약 빈도는 투여 경로, 투약량, 항체의 혈청 반감기, 및 치료되는 질환과 같은 인자에 따라 다양할 수 있다. 예시적인 투약 빈도는 1일당 1회, 1주당 1회, 2주마다 1회 및 3주마다 1회이다. 단일클론 항체-기반 약물의 제형은 당업계의 통상적인 기술 내에 있다. 일부 구현예에서, 단일클론 항체는 동결건조된 다음, 투여 시 완충 식염수에서 재구성된다.

- [0139] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는, 선행 치료법 후에(예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아닌 전신 항암 치료법을 이용하여 실패하였거나 효과가 없는 치료법 후에) 지속된 반응을 달성하는 데 실패한, 즉, 암 치료-경험된 환자에게 투여된다.
- [0140] 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 약제는 액체 제형으로서 제공되거나 동결건조된 분말을 사용 전에 멸균 주사용수를 이용하여 재구성함으로써 제조될 수 있다.
- [0141] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 1개월마다 1회 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다.
- [0142] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 21일(± 2일)의 간격으로 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)은 3주일마다 약 200 mg 미만의 용량으로 사용된다.
- [0143] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 7일(± 1일)의 간격으로 약 1.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)은 1주일마다 약 100 mg 미만의 용량으로 사용된다.
- [0144] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 7일(± 1일)의 간격으로 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)은 1주일마다 약 125 mg 미만의 용량으로 사용된다.
- [0145] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 21일(± 2일)의 간격으로 약 2.5 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주일마다 약 250 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주일마다 250 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 대상체는 과립구 콜로니 자극 인자(GCSF)를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 3주일마다 약 200 mg 이상 내지 약 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 3주일마다 200 mg 이상 내지 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티움(filgrastim)(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티움(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티움(lenograstim)(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티움(GRANIX®)이다.
- [0146] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 7일(± 1일)의 간격으로 약 1.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주

게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 약 100 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 100 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 대상체는 과립구 콜로니 자극 인자(GCSF)를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 1주일마다 약 80 mg 이상 내지 약 100 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 1주일마다 80 mg 이상 내지 100 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티프(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티프(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티프(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티프(GRANIX®)이다.

[0147] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 7일(± 1일)의 간격으로 약 1.25 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 약 125 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 125 mg 이하의 용량으로 사용된다. 소정의 구현예에서, 대상체는 과립구 콜로니 자극 인자(GCSF)를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 1주일마다 약 100 mg 이상 내지 약 125 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 1주일마다 100 mg 이상 내지 125 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티프(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티프(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티프(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티프(GRANIX®)이다.

[0148] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 1개월마다 1회 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 대상체는 과립구 콜로니 자극 인자(GCSF)를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 약 200 mg 이상 내지 약 250 mg 이하 Q3W 또는 Q21D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 200 mg 이상 내지 250 mg 이하라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티프(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티프(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티프(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티프(GRANIX®)이다.

[0149] 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 약 7일(± 1일)의 간격으로 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 소정의 구현예에서, 투약 요법은 치료 과정 전반에 걸쳐 3주 치료 사이클에서 2회 약 0.5 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg 대상체 체중의 용량으로 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 투여하는 단계를 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일(D1 및 D8 Q3W)에 투여된다. 항체-약물 컨쥬게이트 투약의 빈도를 예컨대 주간 투약의 사용 또는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일(D1 및 D8 Q3W)에서의 투여에 의해 증가시키는 것은, 소정의 부작용의 최소한의 악화를 잠재적으로 유발하면서 더 높은 총 용량을 투여하고 효능을 향상시키는 능력을 초래할 수 있다. 실시예에 제시된 바와 같이, 항체-약물 컨쥬게이트가 덜 빈번하게, 예컨대 3주마다 1회 투여될 때, 높은 항체에 대한 약물 비(DAR)를 갖는 항체-약물 컨쥬게이트의 농도는 신속한 제거로 인해 용량 사이에서 영(0)까지 하락한다. 더 빈번한 투여, 예컨대 매주 투여 또는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일(D1 및 D8 Q3W) 투여는 더 작은 피크 대 최저혈중 변동(peak to trough fluctuation)을 초래하고 치료 과정 전반에 걸쳐 더 높은 $C_{최저혈중}$ 값을 유지시킬 수 있으며, 이는 치료 효능을 향상시킬 수 있을 것이다. 더욱이, D1 및 D8 Q3W 치료 사이클의 D15에서 항체-약물 컨쥬게이트 투여의 해소는 혈액학적 회수를 가능하게 하고, 용량 지연 및 용량 해소를 방지할 수 있다.

[0150] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.5 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.6 mg/kg 체

중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.7 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.75 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.8 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.9 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.0 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.1 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.2 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.25 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.3 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.4 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.5 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.6 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.67 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.7 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.75 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.8 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 1.9 mg/kg 체중, 및 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 2.0 mg/kg 체중, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 200 mg 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0151] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 0.5 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 0.6 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 0.7 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 0.75 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 0.8 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 0.9 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.0 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.1 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.2 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.25 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.3 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.4 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.5 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.6 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.67 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.7 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.75 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.8 mg/kg 체중, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 1.9 mg/kg 체중, 및 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 2.0 mg/kg 체중, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 1주일마다 또는 7일(± 1일)마다 약 200 mg 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 대상체에게 투여된다.

[0152] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주(± 3일)마다 2회 약 0.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 0.75 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 1.0 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 1.25 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 1.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 1.75 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 2.0 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 2.25 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 2.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 약 2.75 mg/kg 체중, 및 3주(± 3일)마다 2회 약 3.0 mg/kg 체중, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 3주(± 3일)마다 약 200 mg 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일(D1 및 D8 Q3W)에 투여된다.

[0153] 본 발명의 특정 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주(± 3일)마다 2회 0.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 0.75 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 1.0 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 1.25 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 1.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 1.75 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 2.0 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 2.25 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 2.5 mg/kg 체중, 3주(± 3일)마다 2회 2.75 mg/kg 체중, 및 3주(± 3일)마다 2회 3.0 mg/kg 체중, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 3주(± 3일)마다 약 200 mg 미만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주 치료 사이클의 제1일 및 제8일(D1 및 D8 Q3W)에 투여된다.

[0154] 소정의 예시적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 단독치료법으로서 투여된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 트라스투주맵과 병용되어 투여된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 체크포인트 저해제와 병용되어 투여된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, B7-DC-Fc, LAG3, 또는 TIM3이다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 MEDI0680, AMP-224, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피딜리주맵, MEDI4736, MPDL3280A, 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 펌브롤리주맵이다.

- [0155] 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 인간에서 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 인간에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0156] 소정의 구현예에서, 대상체는 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 약제의 비경구 투약, 예를 들어, 정맥내(IV) 주입을 투여받을 것이다.
- [0157] 본 발명의 특정 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주마다(Q3W, Q3wk) 또는 21일마다(Q21D) 약 0.5 mg/kg 체중, 약 1.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 1.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.8 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 3.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 3.2 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 또는 약 3.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 약 200 mg Q3W 또는 Q21D 미만으로 이루어진 균으로부터 선택되는 용량으로 액체 약제에서 대상체에게 투여된다.
- [0158] 본 발명의 특정 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 3주마다(Q3W) 또는 21일마다(Q21D) 약 0.5 mg/kg 체중, 약 1.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 1.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 2.8 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 3.0 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 약 3.2 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 또는 약 3.5 mg/kg 체중 Q3W 또는 Q21D, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 약 250 mg Q3W 또는 Q21D 이하로 이루어진 균으로부터 선택되는 용량으로 액체 약제에서 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 약 200 mg 이상 내지 약 250 mg 이하 Q3W 또는 Q21D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 200 mg 이상 내지 250 mg 이하 Q3W 또는 Q21D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스탐(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스탐(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스탐(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스탐(GRANIX®)이다.
- [0159] 본 발명의 특정 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주마다(Q1W, Q1wk) 또는 7일마다(Q7D) 약 0.25 mg/kg 체중, 약 0.50 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 0.75 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.0 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.25 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.5 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 또는 약 1.75 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 약 100 mg Q1W 또는 Q7D 미만 또는 약 125 mg Q1W 또는 Q7D 미만으로 이루어진 균으로부터 선택되는 용량으로 액체 약제에서 대상체에게 투여된다.
- [0160] 본 발명의 특정 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 1주마다(Q1W) 또는 7일마다(Q7D) 약 0.25 mg/kg 체중, 약 0.5 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 0.75 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.0 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.25 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 약 1.5 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 또는 약 1.75 mg/kg 체중 Q1W 또는 Q7D, 및 이들 용량 중 임의의 용량의 최대 당량, 예컨대, 예를 들어, 약 100 mg Q1W 또는 Q7D 이하 또는 약 125 mg Q1W 또는 Q7D 미만으로 이루어진 균으로부터 선택되는 용량으로 액체 약제에서 대상체에게 투여된다. 소정의 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 약 80 mg 이상 내지 약 100 mg 이하 Q1W 또는 Q7D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 80 mg 이상 내지 100 mg 이하 Q1W 또는 Q7D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 약 100 mg 이상 내지 약 125 mg 이하 Q1W 또는 Q7D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, 용량이 100 mg 이상 내지 125 mg 이하 Q1W 또는 Q7D라면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스탐(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스탐(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스탐(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스탐(GRANIX®)이다.
- [0161] 일부 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 191 mg, 약 192 mg, 약 193 mg, 약 194 mg, 약 195 mg, 약 196 mg, 약 197 mg, 약 198 mg, 약 199 mg 또는 약 200 mg의 투약량으로 제공된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는

이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 약 200 mg 미만의 투약량, 예를 들어, 약 200 mg의 투약량, 약 199 mg, 약 198 mg, 약 197 mg, 약 196 mg, 약 195 mg, 약 190 mg, 약 185 mg, 약 180 mg, 약 175 mg, 약 170 mg, 약 165 mg, 약 160 mg, 약 155 mg, 약 150 mg, 약 145 mg, 약 140 mg, 약 135 mg, 약 130 mg, 약 125 mg, 약 120 mg, 약 115 mg, 약 110 mg, 약 105 mg, 약 100 mg, 약 90 mg, 약 80 mg, 약 75 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 40 mg, 약 30 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 또는 약 10 mg의 투약량으로 제공된다.

[0162] 일부 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 약 10 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 125 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 245 mg 또는 약 250 mg의 투약량으로 제공된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 약 250 mg 이하의 투약량, 예를 들어, 약 250 mg의 투약량, 약 245 mg, 약 240 mg, 약 235 mg, 약 230 mg, 약 225 mg, 약 220 mg, 약 215 mg, 약 210 mg, 약 205 mg, 약 200 mg, 약 195 mg, 약 190 mg, 약 185 mg, 약 180 mg, 약 175 mg, 약 170 mg, 약 165 mg, 약 160 mg, 약 155 mg, 약 150 mg, 약 145 mg, 약 140 mg, 약 135 mg, 약 130 mg, 약 125 mg, 약 120 mg, 약 115 mg, 약 110 mg, 약 105 mg, 약 100 mg, 약 90 mg, 약 80 mg, 약 75 mg, 약 60 mg, 약 50 mg, 약 40 mg, 약 30 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 또는 약 10 mg의 투약량으로 제공된다.

[0163] 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)은 단독치료법으로서 투여된다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)은 체크포인트 저해제와 병용되어 투여된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 항-CTLA4 항체, B7-DC-Fc, LAG3, 또는 TIM3이다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 MEDI0680, AMP-224, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 피달리주맵, MEDI4736, MPDL3280A, 이필리무맵 및 트레멜리무맵으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 체크포인트 저해제는 펌브롤리주맵이다.

[0164] 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 세포, 조직, 기관, 동물 또는 환자에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 인간에서 고형 종양, 예컨대, 예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 예시적인 구현예에서, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암은 국소 진행성 또는 전이성이다.

[0165] 일부 구현예에서, 대상체는 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암에 대해 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료에 반응하지 않았다(예를 들어, 대상체는 치료 동안 질환 진전을 경험하였음). 일부 구현예에서, 대상체는 치료 후 재발하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 후 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체에게 이전에 투여된 치료는 본원에 기재된 바와 같은 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 아니었다.

[0166] 소정의 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종 암 또는 유방암은 단백질(예를 들어, 예시된 항체 중 하나를 사용하는 면역검정에 의해) 또는 mRNA 수준에서 측정되는 검출 가능한 LIV1 수준을 보여준다. 소정의 구현예에서, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종 암 또는 유방암은 동일한 유형의 비-암성 조직 또는 세포, 예를 들어, 동일한 환자로부터의 폐, 편평, 식도, 위 및 위식도, 또는 다른 유방 세포 또는 조직에 비해 상승된 LIV1 수준을 보여준다. 다른 구현예에서, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종 암 또는 유방암은 예를 들어, 동일한 환자로부터의 동일한 유형의 비-암성 폐, 편평, 식도, 위 및 위식도, 또는 유방 조직 또는 유방 세포에 비해 유사한 LIV1 수준을 보여준다.

[0167] 치료를 받기 쉬운 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종 암 또는 유방암 세포 상에서 예시적인 LIV1 단백질 수준은 세포당 5,000 내지 150,000개 LIV1 단백질이긴 하지만, 더 높거나 더 낮은 수준과 관련된 유방암이 치료될 수 있다. 선택적으로, 대상체로부터의 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종 암 또는 유방암에서 LIV1 수준(예를 들어, LIV1 단백질 수준)은 치료를 수행하기 전에 측정된다. 일부 구현예에서, 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도

도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%의 암세포는 LIV1을 발현한다.

[0168] A. 폐암

[0169] 폐암은 미국에서 암으로 인한 사망의 주된 원인으로 남아 있으며, 2017년에는 155,000 사례가 넘는 사망이 추정되었다. 초기 질환을 갖는 환자에 대해 치유적 의도를 갖는 치료는 수술, 화학치료법, 방사선 치료법, 또는 병용요법을 포함한다. 그러나, 대부분의 환자는 진행 단계 질환으로 진단되고, 이는 통상 난치성이다. 비-소세포 폐암(NSCLC)은 모든 폐암 중 최대 80%를 차지한다. NSCLC의 하위유형 내에서, 편평 세포 암종(SCC/NSCLC)은 대략 30%의 NSCLC를 차지한다. SCC/NSCLC에 대한 전이성 환경에서 사용되는 전신 치료법은 제한된 이익을 나타내었고, 치료로 인한 부작용을 최소화하는 한편 생존율을 연장시키고 삶의 질을 가능한 한 오래 유지시키는 데 주로 목적이 있다. 종양이 높은 수준의 PD-L1을 발현하지 않는 SCC/NSCLC를 갖는 환자에 대한 제1 선 치료는, 켈시타빈 및 시스플라틴과 병용된 페메트렉세드, 항-VEGF 항체, 또는 항-EGFR 항체 네시투무맙을 함유하지 않는 백금-기반 화학치료법 더블릿을 포함한다. PD-L1에 대해 적어도 50% 종양 세포 염색을 갖는 환자에게 항-PD-1 저해제 펌브롤리주맙을 이용한 제1 선 치료가 제공된다. 초기 병용 화학치료법 요법에서 진전을 보이는 환자는 항-PD-1 또는 PD-L1 항체를 받을 수 있고, PD-1/L1 저해제를 받은 후 질환이 진전되었던 환자에게 병용 치료법이 고려된다. SCC/NSCLC 환자에게 유의미한 이익을 제공할 수 있는 새로운 부류의 치료법이 긴급하게 필요하다.

[0170] 본 발명은 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 폐암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 대상체에서 폐암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 폐암은 소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 소세포 폐암에 대한 선행(prior) 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 소세포 폐암에 대한 제1선(1 line) 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 편평 세포 암종(squamous cell carcinoma)이다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 우세 편평 조직학(predominant squamous histology)을 갖는다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암 세포 중 85% 초과는 편평 조직학을 갖는다. 일부 구현예에서, 비-소세포 폐암은 비-편평 세포 암종(non-squamous cell carcinoma)이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 네다플라틴(nedaplatin), 트리플라틴 테트라니트레이트(triplatin tetranitrate), 페난트리플라틴(phenanthriplatin), 피코플라틴(picoplatin) 및 사트라플라틴(satraplatin)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 옥살리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 네다플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 트리플라틴 테트라니트레이트이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 페난트리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 피코플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, PD-1의 저해제는 니블루맙(OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), 펌브롤리주맙(KEYTRUDA®, MK-3475), 피딜리주맙(CT-011) 및 세미플리맙(cemiplimab)(REGN2810)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-L1의 저해제는 아테졸리주맙(atezolizumab)(TECENTRIQ®, MPDL3280A), 아벨루맙(avelumab)(BAVENCIO®), 두르발루맙(durvalumab) 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 비-소세포 폐암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 폐암은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 일부 구현예에서, 폐암은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0171] B. 두경부암

[0172] 두경부암은 미국에서 대략 3%의 암을 차지한다. 63,000개가 넘는 사례가 2017년에 진단되었던 것으로 추정되고, 13,000명 초과환자가 이 질환으로 인해 사망하였다. 그렇지만, 인간 유두종 바이러스(HPV; human papilloma

virus) 감염 또한, 두경부암에 기여하는 것으로 보인다. 90-95% 초과인 구강암 및 비인두암은 편평 조직학 (squamous histology)을 보인다. 수술적 절제, 방사선치료법, 및/또는 화학방사선은 초기 또는 국소화된 질환을 갖는 환자에게 빈번하게 권고된다. 고식적(palliative) 화학치료법, 면역치료법 및/또는 지지적 치유 (supportive care)는, 확정적 치료법(definitive therapy)을 쉽게 따르지 않는 국소 재발성 또는 전이성 질환을 갖는 환자에 대해 가장 적절한 선택사항이다. 백금-기반 요법은 재발성 또는 드노보(de novo) 전이성 두경부 편평 세포 암종(SCCHN)을 갖는 환자에 대한 치유 치료의 바람직한 표준이다. 백금/5-FU 요법과 병용된 세특시맙 (cetuximab)은 백금/5-FU 단독과 비교하여 임상적으로 유의미한 이익을 실증하였다. 제1 선 치료에서 진전을 보이는 환자의 경우, 제2 선 치료는 단일 제제 화학치료법, 표적화된 치료법, 또는 체크포인트 저해제, 예컨대 니볼루맙 또는 펠브롤리주맙을 이용하는 것이다. 전체적으로, 제1 선 백금 병용 치료법, 뒤이어 제2 선 PD-1 치료법 후에 진전을 보였던 SCCHN 환자에 대해 충족되지 않은 큰 의학적 필요성이 존재한다.

[0173] 본 발명은 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 두경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 대상체에서 두경부암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 두경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 두경부암은 우세 편평 조직학을 갖는다. 일부 구현예에서, 두경부암 세포 중 85% 초과는 편평 조직학을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 두경부암에 대한 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 두경부암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 및 사트라플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 옥살리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 네다플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 트리플라틴 테트라니트레이트이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 페난트리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 피코플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 대상체는 PD-1 또는 PD-L1의 저해제를 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, PD-1의 저해제는 니볼루맙(OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), 펠브롤리주맙(KEYTRUDA®, MK-3475), 피딜리주맙(CT-011) 및 세미플리맙(REGN2810)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-L1의 저해제는 아테졸리주맙(TECENTRIQ®, MPDL3280A), 아벨루맙(BAVENCIO®), 두르발루맙 및 BMS-936559로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 두경부암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 두경부암은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 일부 구현예에서, 두경부암은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0174] C. 식도암

[0175] 식도암은 이의 전체적으로 불량한 예후로 인해 암-관련 사망률의 6번째의 주된 원인이다. 식도 편평 세포 암종 (ESCC)의 세계적인 연령-표준화된 발생률은 100,000명당 1.4명 내지 13.6명이다. 식도암은 2016년에 미국에서 15,690건의 사망 사례 및 16,940건의 새로운 사례의 원인인 것으로 추정된다. 대부분의 환자는 국소 진행성 또는 전신 질환이 나타내며, 결과는 치료에서의 진전에도 불구하고 불량한 채로 남아 있다. 국소 진행성 또는 전신 질환을 갖는 이들 환자에 대한 더욱 효과적인 치료가 긴급하게 필요하다.

[0176] 본 발명은 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 식도 암종을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 대상체에서 식도 암종을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 식도 암종은 편평 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 식도 암종은 우세 편평 조직학을 갖는다. 일부 구현예에서, 식도 암종 세포 중 85% 초과는 편평 조직학을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 식도암에 대한 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 식도암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 식도암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 식도 암종은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 일부 구현예에서, 식도 암종은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0177] D. 위 및 위식도 접합부 암

[0178] 위암, 또는 위장암은 가장 보편적으로 박테리아 헬리코박터 파일로리에 의한 감염에 의해 야기된다. 위장암 중 약 90% 내지 95%는 선암종이다. 위암은 성인에서 대체로 발생한다(진단 시 평균 연령: 69세). 위암의 발생률은 111명 중 약 1명이다. 미국에서 위암을 갖는 모든 사람의 전체 5년 상대 생존율은 약 29%이다. 위식도 접합부 선암종은 식도 하부의 암이다. 위식도 접합부 선암종의 발생률은 서방 국가에서 신속하게 상승하고 있으며, 치료 선택사항은 제한되고, 전체 예후는 매우 불량하다.

[0179] 본 발명은 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 위 및 위식도 접합부 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 대상체에서 위 및 위식도 접합부 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 위암이다. 일부 구현예에서, 위암은 위 선암종이다. 일부 구현예에서, 대상체는 위암에 대한 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 위암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 및 사트라플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 옥살리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 네다플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 트리플라틴 테트라니트레이트이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 페난트리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 피코플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 과발현한다. 일부 구현예에서, 대상체는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, HER2-표적화된 치료법은 트라스투주맙, 페르투주맙(pertuzumab), 마르게투시맙(margetuximab), 및 넬리페피무트-S(nelipepimut-S)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 위암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 위식도 접합부 암이다. 일부 구현예에서, 위식도 접합부 암은 위식도 접합부 선암종이다. 일부 구현예에서, 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 선행 전신 치료법 시 또는 후에 질환 진전을 경험하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 세포독성 화학치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 대상체는 백금-기반 치료법 또는 백금-기반 병용 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 트리플라틴 테트라니트레이트, 페난트리플라틴, 피코플라틴 및 사트라플라틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 카르보플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 시스플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 옥살리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 네다플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 트리플라틴 테트라니트레이트이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 페난트리플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 피코플라틴이다. 일부 구현예에서, 백금-기반 치료법은 사트라플라틴이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 과발현한다. 일부 구현예에서, 대상체는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, HER2-표적화된 치료법은 트라스투주맙, 페르투주맙, 마르게투시맙, 및 넬리페피무트-S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 위식도 접합부 암에 대한 제1선 선행 전신 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 위 또는 위식도 암은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 3기 또는 4기 암이다. 일부 구현예에서, 위 또는 위식도 암종은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0180] E. 유방암

[0181] 유방암은 3개의 단백질 발현 마커에 기반하여 분류된다: 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PgR), 및 성장 인자 수용체 HER2/neu의 과발현. 타목시펜 및 아로마타제 저해제를 포함한 호르몬 치료법은, 호르몬 수용체 ER 및 PgR을 발현하는 종양을 치료하는 데 효과적일 수 있다. HER2-지향(directed) 치료법은 HER2/neu를 발현하는 종양에 유용하며; 이들 종양은 현재 면역치료법에 적합한(eligible) 유방암의 유일한 부류이다. 이들 환자의 경우, 비컨쥬게이트된 항체, 예컨대 헤르셉틴 또는 페르제타는 일반적으로 화학치료법과 병용되어 사용된다.

[0182] 본 발명은 암, 예컨대 유방암을 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 항체-약물 컨쥬게이트로 치료하는 방법을 제공한다

한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 암, 예컨대 유방암을 항체-약물 컨쥬게이트로 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체-약물 컨쥬게이트는 오리스타틴에 컨쥬게이트된 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 오리스타틴은 모노메틸 오리스타틴이다. 일부 구현예에서, 모노메틸 오리스타틴은 모노메틸 오리스타틴 E이다. 일 양태에서, 본 발명은 LIV-1을 발현하는 세포와 관련된 장애, 예를 들어, 암(예를 들어, 유방암 예컨대 국소 진행성 유방암 또는 전이성 유방암)을 치료하는 방법을 제공한다. 그 결과, 본 발명은 대상체, 예를 들어, 유방암을 갖는 대상체를 본원에 기재된 항-LIV1 항체 및 이의 항원-결합 단편 및 항체-약물 컨쥬게이트로 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 항-LIV1 항체, 또는 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 진행 단계 암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 암은 전이성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 절제 불가능하다. 일부 구현예에서, 암은 국소적으로 진행된다. 일부 구현예에서, 암은 재발성 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0183] 예시적인 유방암은, 암을 발현하는 세포에서 LIV1을 발현하는 것이다(즉, LIV1-발현 암). 소정의 예시적인 구현예에서, 유방암은 암종, 육종, 엽상물(phyllode), 파제트 질환(paget disease), 및 혈관육종(angiosarcoma)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 유방암은 인 시추(예를 들어, 인 시추 유관 암종(DCIS; ductal carcinoma *in situ*), 인 시추 소엽 암종(LCIS; lobular carcinoma *in situ*) 등) 또는 침윤성/침습적(예를 들어, 침윤성 유관 암종(IDC; invasive ductal carcinoma), 침윤성 소엽 암종(ILC; invasive lobular carcinoma), 엽증성 유방암(IBC) 등)일 수 있다.

[0184] 유방암은 하기 특징을 가질 수 있다: 에스트로겐 수용체 양성(ER+); 에스트로겐 수용체 양성(ER-); 프로게스테론 수용체 양성(PR+); 프로게스테론 수용체 음성(PR-); 호르몬 수용체 양성(HR+); 호르몬 수용체 음성(HR-); HER2 유전자 과발현(HER2+); HER2 유전자 야생형 또는 과소발현(HER2-); 1군(관내강(luminal) A), 즉, ER+/PR+/HER2-; 2군(관내강 B), 즉, ER+/PR-/HER2+; 3군(HER2+), 즉, ER-/PR-/HER2+; 및 4군(기저-유사(basal-like) 또는 삼중 음성(TN)), 즉, ER-/PR-/HER2-.

[0185] 유방암은 추가로, 등급 1, 2 또는 3으로 범주화될 수 있다. 등급 1 또는 잘-분화된(3, 4 또는 5점) 유방암은, 더 느리게-성장하고 더 높은 등급의 유방암보다 더 정상적인 유방 조직으로 보이는 세포를 포함한다. 등급 2 또는 중간 분화된(6, 7점) 유방암은, 등급 1과 3 사이의 속도로 성장하고 다소 그 사이의 세포처럼 보이는 세포를 갖는다. 등급 3 또는 불량하게 분화된(8, 9점) 유방암은 정상 세포로부터 매우 상이하게 보이고 일반적으로 등급 1 또는 2보다 더 신속하게 성장하고 확산하는 세포를 갖는다.

[0186] 소정의 예시적인 구현예에서, 유방암은 난치성, 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 유방암(LA/MBC)이다. 소정의 구현예에서, 유방암은 삼중 음성(TN)(ER-/PR-/HER2-) 유방암, ER- 및/또는 PR+/HER2- 유방암, 및 LA/MBC 유방암이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 유방암은 HER2+ 및 LA/MBC이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 유방암은 TN 및 LA/MBC이다. 소정의 예시적인 구현예에서, 유방암은 TN 유방암, 전이성 유방암, 및 전이성, TN 유방암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0187] 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명은 인간에서 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 ER+ 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, ER+ 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, ER+ 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, ER+ 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 ER+/HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 선행 세포독성 요법을 받지 않았다. 일부 구현예에서, ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 PR+/HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 2개

이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 ER+/PR+HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, ER+/PR+HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, ER+/PR+HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, ER+/PR+HER2- 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 삼중 음성 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 삼중 음성 유방암을 갖는 대상체는 하나의 비-호르몬 지향 선행 치료법을 받았다. 일부 구현예에서, 삼중 음성 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 삼중 음성 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HR+ 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HR+ 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, HR+ 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HR+/ER+/HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 화학치료법에 적합하다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 비-호르몬-지향 치료 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HR+/PR+/HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HR+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, HR+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 화학치료법에 적합하다. 일부 구현예에서, HR+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, HR+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 비-호르몬-지향 치료 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HR+/ER+/PR+/HER2- 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 화학치료법에 적합하다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, HR+/ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 비-호르몬-지향 치료 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HER2+ 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HER2+ 유방암을 갖는 대상체는 하나의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, HER2+ 유방암을 갖는 대상체는 2개 이상의 선행 세포독성 요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본 발명은 대상체에서 HR+/HER2+ 유방암을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, HR+/HER2+ 유방암을 갖는 대상체는 화학치료법에 적합하다. 일부 구현예에서, HR+/HER2+ 유방암을 갖는 대상체는 호르몬 치료법에 대한 후보가 아니다. 일부 구현예에서, 유방암은 진행 단계 유방암이다. 일부 구현예에서, 진행 단계 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암은 절제 불가능하다. 일부 구현예에서, 유방암은 국소적으로 진행된다. 일부 구현예에서, 유방암은 재발성 유방암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 유방암에 대한 표준 치유 치료법을 이용한 선행 치료법을 받았고 상기 선행 치료법을 실패하였다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료에 반응하지 않았으며, 상기 하나 이상의 치료제는 체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 후 재발하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 하나 이상의 치료제로 이전에 치료를 받은 적이 있고 치료 동안 질환 진전을 경험하였으며, 상기 하나 이상의 치료제는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 아니다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0188] F. 부작용

[0189] 일 양태에서, 암, 예컨대 고형 종양, 예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종) 및 유방암을 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 치료하는 방법은 대상체가 하나 이상의 부작용을 발증시키는 것을 초래한다. 일부 구현예에서, 대상체는 부작용을 해소하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 1 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 2 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 3 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 1 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 2 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 3 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 4 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 중증 부작용이다. 본원의 임의의 구현예 중 일부에서, 대상체는 부작용을 해소하거나 이의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 이용한 치료를 투여받는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 재발성 주입 관련 반응

이고, 추가 치료제는 항히스타민, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 호중구감소증이고, 추가 치료제는 성장 인자 보조제(G-CSF)이다.

[0190] 일 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 치료되는 대상체는 하나 이상의 부작용이 발생할 위험에 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 부작용의 발증을 예방하거나 부작용의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 투여받는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 1 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 2 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 3 이상의 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 1 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 2 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 3 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 등급 4 부작용이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 중증 부작용이다. 본원의 임의의 구현예 중 일부에서, 대상체는 부작용의 발증을 예방하거나 부작용의 중증도를 감소시키기 위해 추가 치료제를 이용한 치료를 투여받는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 재발성 주입 관련 반응이고, 추가 치료제는 항히스타민, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부작용은 호중구감소증이고, 추가 치료제는 성장 인자 보조제(G-CSF)이다.

[0191] G. 치료 성과

[0192] 일 양태에서, 고형 종양, 예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종 또는 유방암을 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)로 치료하는 방법은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 대상체에서 기준선에 비해 하나 이상의 치료 효과의 향상을 초래한다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 암(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암)으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응 기간, 반응하기까지의 시간, 무진행 생존율, 전체 생존율, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 암(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암)으로부터 유래된 종양의 크기이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 저하된 종양 크기이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 안정형(stable) 질환이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 부분 반응이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 완전 반응이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 객관적 반응물이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응의 기간이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 반응하기까지의 시간이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 무진행 생존율이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 전체 생존율이다. 일 구현예에서, 하나 이상의 치료 효과는 암 퇴축이다.

[0193] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 생성물의 일 구현예에서, 예를 들어, LIV1-ADC와 같이 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트를 이용한 치료에 대한 반응은 하기 기준(RECIST 기준 1.1)을 포함할 수 있다:

	범주	기준
표적 병변에 기반함	완전 반응 (CR)	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절은 단축에서 < 10 mm까지의 감소를 가져야 함.
	부분 반응 (PR)	최장 직경LD의 기준선 합계를 기준으로, 표적 병변의 LD의 합계에서 ≥ 30% 저하.
	안정형 질환 (SD)	시험 중 LD의 최소 합계를 기준으로, PR로 정성화하기에는 충분히 축소되지 않거나 PD로 정성화하기에는 충분히 증가하지 않음.
	진행성 질환 (PD)	시험 중 하나 이상의 새로운 병변의 출현 중 기록되는 표적 LD의 최소 합계를 기준으로, 표적 병변의 LD의 합계에서 ≥ 20%(및 ≥ 5 mm) 증가.
비-표적 병변에 기반함	CR	모든 비-표적 병변의 사라짐 및 종양 마커 수준의 정규화. 모든 림프절은 크기에서 비-병리학적이어야 함(< 10 mm 단축).
	SD	하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계를 초과한 종양 마커 수준의 유지.
	PD	하나 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존의 비-표적 병변의 명백한 진전.

[0194]

유래된 종양의 크기는 100%만큼 감소된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 자기 공명 영상(MRI)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 컴퓨터 단층촬영(CT)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의해 측정된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양의 크기는 초음파에 의해 측정된다.

[0197]

본원에 제공되어 기재된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 생성물의 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 이용한 치료에 대한 반응은 암(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 위 및 위식도 접합부 선암종, 또는 유방암)으로부터 유래된 종양의 퇴축을 촉진한다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 전 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 10% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 20% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 40% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 50% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 60% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 70% 내지 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 85%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 90%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 95%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 98%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 99%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 전 암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 또는 적어도 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 10% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 20% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 30% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 40% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 50% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 60% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 70% 내지 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 80%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 85%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 90%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 95%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 98%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 적어도 99%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 암으로부터 유래된 종양은 100%만큼 퇴축된다. 일 구현예에서, 종양의 퇴축은 종양의 크기를 자기 공명 영상(MRI)에 의해 측정함으로써 결정된다. 일 구현예에서, 종양의 퇴축은 종양의 크기를 컴퓨터 단층촬영(CT)에 의해 측정함으로써 결정된다. 일 구현예에서, 종양의 퇴축은 종양의 크기를 양전자 방출 단층촬영(PET)에 의해 측정함으로써 결정된다. 일 구현예에서, 종양의 퇴축은 종양의 크기를 초음파에 의해 측정함으로써 결정된다.

[0198]

본원에 기재된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 생성물의 일 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 이용한 치료에 대한 반응은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 무진행 생존율의 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년의 무진행 생존율을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 6개월의 무진행 생존율을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 1년의 무진행 생존율을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 2년의 무진행 생존율을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결

결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 이용한 치료에 대한 반응은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응의 기간을 측정함으로써 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어도 약 4개월, 적어도 약 5개월, 적어도 약 6개월, 적어도 약 7개월, 적어도 약 8개월, 적어도 약 9개월, 적어도 약 10개월, 적어도 약 11개월, 적어도 약 12개월, 적어도 약 18개월, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 6개월이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 1년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 2년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 3년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 4년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 약 5년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 7개월, 적어도 8개월, 적어도 9개월, 적어도 10개월, 적어도 11개월, 적어도 12개월, 적어도 18개월, 적어도 2년, 적어도 3년, 적어도 4년, 또는 적어도 5년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 6개월이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 1년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 2년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 3년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 4년이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)에 대한 반응 기간은 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여 후 적어도 5년이다.

[0201] **IV. 약학적 조성물 및 제형**

[0202] 치료 용도를 위해, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 약학적으로 허용 가능한 담체와 병용된다. 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체"는 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 완충제, 담체, 및 부형제를 의미한다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 양립 가능하고 수혜자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적 투여와 양립성인 완충제, 용매, 분산 매질, 코팅제, 등장성 및 흡수 지연 제제 등을 포함한다. 약학적 활성 성분에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당업계에 알려져 있다.

- [0203] 이에, 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC) 조성물은 희석제, 결합제, 안정화제, 완충제, 염, 친유성 용매, 보존제, 아주반트 등과 같은 그러나 이로 제한되지 않는 임의의 적합한 부형제 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제가 바람직하다. 이러한 멸균액의 비제한적인 예 및 제조 방법은 문헌[Gennaro, Ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (Easton, Pa.) 1990]에 기재된 것과 같은 그러나 이로 제한되지 않으면서 당업계에 잘 알려져 있다. 당업계에 잘 알려져 있는 바와 같이 또는 본원에 기재된 바와 같이 항체 분자, 단편 또는 변이체 조성물의 투여 모드, 용해도 및/또는 안정성에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 일상적으로 선택될 수 있다.
- [0204] 본 발명에 따른 항체 분자 조성물에 사용하기에 적합한 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 당업계에 알려져 있고, 예를 들어, 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 19th ed., Williams & Williams, (1995)] 및 문헌["Physician's Desk Reference," 52nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998)]에 나열된 바와 같이 알려져 있다.
- [0205] 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 약학적 조성물은 투약 단위 형태로 존재할 수 있고, 임의의 적합한 방법에 의해 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립성이도록 제형화되어야 한다. 투여 경로의 예는 정맥내(IV), 피부내, 흡입, 경피, 국소, 경점막, 및 직장 투여이다. 단일클론 항체에 바람직한 투여 경로는 IV 주입이다. 유용한 제형은 약학적 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (1990)]를 참조한다. 비경구 투여에 적합한 제형 구성요소는 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 소듐 비설파이트; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 완충제, 예컨대 아세트이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 장성(tonicity)의 조정을 위한 제제, 예컨대 소듐 클로라이드 또는 텍스트로스를 포함한다.
- [0206] 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리학적 식염수, 정균수(bacteriostatic water), Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 담체는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하고, 미생물에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0207] 약학적 제형은 바람직하게는 멸균이다. 멸균은 임의의 적합한 방법, 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 달성될 수 있다. 조성물이 동결건조되는 경우, 필터 멸균은 동결건조 및 재구성 전에 또는 후에 시행될 수 있다.
- [0208] 본 발명의 조성물은 여러 가지 형태로 존재할 수 있다. 이들 형태는 예를 들어, 액체, 반고체 및 고체 투약 형태, 예컨대 액체 용액(예를 들어, 주사 및 주입 용액), 분산액 또는 현탁액, 및 리포솜을 포함한다. 특정 형태는 의도된 투여 모드 및 치료 적용에 의존한다. 예시적인 구현예에서, 제공된 조성물은 주사 용액 또는 주입 용액의 형태로 존재한다. 예시적인 투여는 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 안구내(intraocular), 복강내, 근육내)이다. 예시적인 구현예에서, 조제물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 조제물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0209] 본원에 사용된 바와 같이 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여되는"은 통상 주사에 의한, 장(enteral) 및 국소 투여 이외의 투여 모드를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 피하, 동맥내, 수막공간내, 관절낭내(intracapsular), 안구내(intraorbital), 유리체내, 심장내, 피부내, 복강내, 기관경유(transtracheal), 흡입되는(inhaled), 피하, 표피하(subcuticular), 관절내, 관절낭하(subcapsular), 지주막하(subarachnoid), 척수내, 경막외(epidural) 및 흉골내(intrasternal) 주사 및 주입을 포함한다.
- [0210] 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨주게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 예시적인 투약량은 약 0.5 mg/kg 대상체 체중, 약 0.75 mg/kg 대상체 체중, 약 1.0 mg/kg 대상체 체중, 약 1.25 mg/kg 대상체 체중, 약 1.5 mg/kg 대상체 체중, 약 1.67 mg/kg 대상체 체중, 약 1.75 mg/kg 대상체 체중, 약 2.0 mg/kg 대상체 체중, 약 2.25 mg/kg 대상체 체중, 약 2.5 mg/kg 대상체 체중, 약 2.75 mg/kg 대상체 체중, 또는 약 2.8 mg/kg 대상체 체중이다. 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 0.75 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 1.0 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 1.25 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약

1.5 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 1.67 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 1.75 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 2.0 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 2.25 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 2.5 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 2.75 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 예시적인 용량은 약 2.8 mg/kg 대상체 체중이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 최대 예시적인 용량은 사이클당 약 100 mg이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 최대 예시적인 용량은 사이클당 약 125 mg이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 최대 예시적인 용량은 사이클당 약 200 mg이다. 또 다른 특정 구현예에서, LIV1-ADC의 최대 예시적인 용량은 사이클당 약 250 mg이다.

[0211] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 용량, 약 200 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 정맥내 용량, 약 200 mg의 최대 용량으로 투여받는다.

[0212] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 용량, 약 250 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 정맥내 용량, 약 250 mg의 최대 용량으로 투여받는다.

[0213] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.0 mg/kg의 용량, 약 100 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.0 mg/kg의 정맥내 용량, 약 100 mg의 최대 용량으로 투여받는다.

[0214] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.25 mg/kg의 용량, 약 125 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.25 mg/kg의 정맥내 용량, 약 125 mg의 최대 용량으로 투여받는다.

[0215] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 용량, 약 250 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주마다 1회 약 2.5 mg/kg의 정맥내 용량, 약 250 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 3주마다 1회 약 200 mg 이상 내지 약 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 3주마다 1회 200 mg 이상 내지 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티프(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티프(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티프(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티프(GRANIX®)이다.

[0216] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.0 mg/kg의 용량, 약 100 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.0 mg/kg의 정맥내 용량, 약 100 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 1주마다 1회 약 80 mg 이상 내지 약 100 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 1주마다 1회 80 mg 이상 내지 100 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티프(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티프(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티프(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티프(GRANIX®)이다.

[0217] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.25 mg/kg의 용량, 약 125 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 1주마다 1회 약 1.25 mg/kg의 정맥내 용량, 약 125 mg의 최대 용량으로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 1주마다 1회 약 100 mg 이상 내지 약 125 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)이 1주마다 1회 100 mg 이상 내지 125 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소

정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티움(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티움(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티움(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티움(GRANIX®)이다.

[0218] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 7일(± 1일)마다 1회 약 0.75 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 7일(± 1일)마다 1회 약 1.0 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 7일(± 1일)마다 1회 약 1.25 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 7일(± 1일)마다 1회 약 1.5 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 7일(± 1일)마다 1회 약 1.67 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 1.25 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 1.5 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 1.75 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 2.0 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 2.25 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 3주 치료 사이클에서 제1일 및 제8일에 약 2.5 mg/kg 체중의 용량으로 LIV1-ADC를 투여받는다.

[0219] 소정의 예시적인 구현예에서, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 약 200 mg 이상 내지 약 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)가 200 mg 이상 내지 250 mg 이하의 용량으로 사용된다면, 대상체는 GCSF를 추가로 투여받는다. 소정의 구현예에서, GCSF는 예방적으로 투여된다. 소정의 구현예에서, GCSF는 재조합 인간 GCSF이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 필그라스티움(NEUPOGEN®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 PEG-필그라스티움(NEULASTA®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 레노그라스티움(GRANOCYTE®)이다. 소정의 구현예에서, GCSF는 tbo-필그라스티움(GRANIX®)이다.

[0220] 본 발명은 키트를 제공하며, 상기 키트는 적어도 하나의 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 처방된 완충제 및/또는 보존제와 함께 선택적으로 수성 희석제에 포함하는 용액을 포함하는 적어도 하나의 바이알 및 패키징 재료를 포함한다. 제형에 사용되는 보존제의 농도는 항미생물 효과를 산출하기에 충분한 농도이다. 이러한 농도는 선택되는 보존제에 의존하고, 당업자에 의해 쉽게 결정된다.

[0221] 다양한 전달 시스템이 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트를 대상체에게 투여하는 데 사용될 수 있다. 소정의 예시적인 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 투여는 정맥내 주입에 의한 것이다.

[0222] 상기 기재된 임의의 제형은 액체 또는 냉동된 형태로 저장될 수 있고, 선택적으로 보존 과정을 받을 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 기재된 제형은 동결건조되며, 즉, 제형은 동결건조를 받는다. 일부 구현예에서, 상기 기재된 제형은 보존 과정, 예를 들어, 동결건조 처리되고, 후속적으로 적합한 액체, 예를 들어, 물로 재구성된다. 동결건조란, 조성물이 진공 하에 냉동-건조되었음을 의미한다. 동결건조는 일반적으로, 용질이 용매(들)로부터 분리되도록 특정 제형을 냉동시킴으로써 달성된다. 그 후에, 용매는 승화(즉, 1차 건조)에 의해, 그 다음에는 탈착(즉, 2차 건조)에 의해 제거된다.

[0223] 본 발명의 제형은 본원에 기재된 방법과 함께 또는 질환을 치료하는 다른 방법과 함께 사용될 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC) 제형은 대상체에게 투여되기 전에 추가로 희석될 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 식염수로 희석되고, 대상체에게 투여되기 전에 IV 백 또는 주사기에 담길 것이다. 이에 일부 구현예에서, 대상체에서 암, 예컨대 LIV1-발현 암을 치료하는 방법은 매주 용량의, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함할 것이다.

[0224] **V. 제조 물품 및 키트**

[0225] 또 다른 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 포함하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 제조 물품 또는 키트는 본 발명의 방법에서 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)의 사용을 위한 설명서를 추가

로 포함할 수 있다. 그러므로, 소정의 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는, 유효량의, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암(예를 들어, 유방암)을 치료하는 방법에 있어서 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)의 용도에 대한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 국소 진행성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 암이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 유방암이다. 소정의 구현예에서, 제조 물품 또는 키트는, 유효량의, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암(예를 들어, 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양(예를 들어, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종))을 치료하는 방법에 있어서 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, LIV1-ADC)의 용도에 대한 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 국소 진행성 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 전이성 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 비-소세포 폐암이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 두경부암이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 식도 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 위암이다. 일부 구현예에서, 암은 본원에 기재된 바와 같은 위식도 접합부 암이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0226] 제조 물품 또는 키트는 용기를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알(예를 들어, 이중 챔버 바이알), 주사기(예컨대 단일 또는 이중 챔버 주사기) 및 시험관을 포함한다. 일부 구현예에서, 용기는 바이알이다. 용기는 여러 가지 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 제형을 담는다.

[0227] 제조 물품 또는 키트는, 용기 상에 또는 이와 회합되는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 제형의 재구성 및/또는 용도에 대한 설명서를 나타낼 수 있다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 추가로, 제형이 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 암, 예를 들어, 유방암을 치료하기 위한 피하, 정맥내(예를 들어, 정맥내 주입), 또는 다른 투여 모드에 유용하거나 이를 위해 의도됨을 나타낼 수 있다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 추가로, 제형이 대상체에서 본원에 기재된 바와 같은 폐암, 두경부암, 식도암, 위암, 또는 위식도 접합부 암을 치료하기 위한 피하, 정맥내(예를 들어, 정맥내 주입), 또는 다른 투여 모드에 유용하거나 이를 위해 의도됨을 나타낼 수 있다. 제형을 담는 용기는 1회용 바이알 또는 다회용 바이알일 수 있으며, 이는 재구성된 제형의 반복된 투여를 가능하게 한다. 제조 물품 또는 키트는 적합한 희석제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 추가로, 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 용도에 대한 설명이 있는 패키지 삽입물을 포함하여, 상업적인, 치료적, 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0228] 본원에서 제조 물품 또는 키트는 선택적으로, 제2 약제를 포함하는 용기를 추가로 포함하며, 여기서, 본원에 기재된 항-LIV1 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 제1 약제이고, 물품 또는 키트는 추가로, 효과적인 양의 제2 약제로 대상체를 치료하기 위한 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제1 약제 및 제2 약제가 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제1 약제가 제2 약제의 투여 전에 투여되어야 함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제2 약제가 제1 약제 전에 투여되어야 함을 나타낸다.

[0229] 본원에서 제조 물품 또는 키트는 선택적으로, 제2 약제를 포함하는 용기를 추가로 포함하며, 여기서, 제2 약제는 하나 이상의 부작용을 해소하거나 이의 중증도를 감소시키기 위한 것이고, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 제1 약제이고, 물품 또는 키트는 추가로, 효과적인 양의 제2 약제로 대상체를 치료하기 위한 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 설명서를 포함한다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제1 약제 및 제2 약제가 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제1 약제가 제2 약제의 투여 전에 투여되어야 함을 나타낸다. 일부 구현예에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은, 제2 약제가 제1 약제 전에 투여되어야 함을 나타낸다.

[0230] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항체-약물 컨쥬게이트(예를 들어, LIV1-ADC)는 동결건조된 분말로서 용기에 존재한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은, 활성제의 양을 나타내는 기밀(hermetically) 밀봉된 용기, 예컨대 바이알, 앰플 또는 사세트(sachette)에 존재한다. 약제가 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플은 예를 들어, 선택적으로 키트의 파트로서 제공될 수 있으며, 따라서 성분은 투여 전에 혼합될 수 있다. 이러한 키트는 추가로, 요망된다면, 당업자에게 쉽게 명확할 바와 같이, 하나 이상의 다양한 종래의 약학적 구성요소, 예컨대 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를

포함하는 용기, 추가 용기 등을 포함할 수 있다. 투여될 구성요소의 양, 투여에 대한 가이드라인, 및/또는 구성요소의 혼합에 대한 가이드라인을 나타내는 삽입물로서 또는 라벨로서 인쇄된 설명서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0231] 조성물 및 키트가 특정 구성요소를 갖거나, 수반하거나, 포함하는 것으로 기재된, 또는 과정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 수반하거나, 포함하는 것으로 기재된 상세한 설명 전반에 걸쳐, 추가로, 언급된 구성요소로 본질적으로 구성되거나, 이로 구성되는 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 언급된 가공 및 방법 단계로 본질적으로 구성되거나, 이로 구성되는 본 발명에 따른 과정 및 방법이 존재하는 것으로 여겨진다.

[0232] 본원에 기재된 방법의 다른 적합한 변형 및 적용이 본원에 개시된 구현예의 범위로부터 벗어나지 않으면서 적합한 등가물을 사용하여 이루어질 수 있음은 당업자에게 쉽게 분명할 것이다. 소정의 구현예를 상세히 기재하였으며, 이는 하기 실시예를 참조로 하여 더욱 명료하게 이해될 것이고, 이러한 실시예는 예시 목적을 위한 것일 뿐이고 제한하려는 것이 아니다. 본원에 기재된 모든 특허, 특허 출원 및 참조문헌은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 포함된다.

[0233] **실시예**

[0234] **실시예 1: 분할된 투약 계획에서 확장 및 증가에서의 용량 평가**

[0235] 라디라투주맵 베도틴(LV)은 프로테아제-절단 가능한 발린 시트룰린 링커를 통해 약물 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE), 돌라스타틴 10 유사체에 컨쥬게이트된 LIV1 표적화된 인간 단일클론 면역글로불린을 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트이다. 돌라스타틴 및 오리스타틴은 미세소관 방해제로서 작용하는 화학치료법의 부류에 속한다.

[0236] LIV1을 발현하는 인간 유방암 환자를 라디라투주맵 베도틴(LV)으로 치료할 것이다.

[0237] 이전에, LV를 각각의 21일 사이클(Q3W)의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였다. 더 작은 분할된 용량이 바람직한 ADC 약물동력학을 초래할 수 있는지의 여부를 조사하기 위해, 주간 투약(Q1W), 또는 제3주에서 제1일, 제8일에서의 그러나 "약물 휴일(drug holiday)"을 둔 투약(D1,8-Q3W)을 조사할 것이다. ADC 투약의 빈도를 예컨대 Q1W 투약의 사용에 의해 증가시키는 것은, 소정의 부작용(AE)의 최소한의 악화를 잠재적으로 유발하면서 더 높은 총 용량을 투여하고 효능을 향상시키는 능력을 초래할 수 있다. Q1W 투약에서 시작하여, 다른 투약 스케줄, 예컨대 D1,8-Q3W를 또한 연구할 것이다. D1,8-Q3W에서 21일 사이클에서의 D15에서 LV 투여의 해소는 혈액학적 회수를 가능하게 하고, 용량 지연 및 용량 해소를 방지할 수 있다. 이는 또한 성장 인자의 더욱 효과적인 사용을 가능하게 하고, 대상체를 매주 약물 주입을 갖지 않기 위해 고식적 치유 설정에 허용하고, 대부분의 유방암 및 고형 종양 요법(예를 들어, 펩블롤리주맵)과 조합될 수 있는 스케줄(3주 사이클)을 제공한다. 최대 내약량(MTD; maximum tolerated dose)을 확립하기 위해, 1.25 mg/kg의 시작 용량을 각각의 21일 사이클의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3W의 경우) 각각에서 투여하거나 0.833 mg/kg의 시작 용량을 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W의 경우)에 투여하여, 2.5 mg/kg/사이클의 증가 총 용량 및 2.5 mg/kg에서 이전의 Q3W 투약과 유사한 노출(AUC)을 달성할 것이다.

[0238] 구체적으로, 인간 환자에게 LV를 각각의 21일 사이클의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3W) 각각에서 1.25 mg/kg의 시작 용량(시작 용량 수준 0)으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다(도 1). RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. 치료-관련 AE를 모니터링하기 위해, 혈액 시험 또는 MRI 스캔을 LV의 최초 투여 후 매주 수행하여, 말초 신경병증(PN), 뿐만 아니라 호중구감소증을 평가하고/거나 등급을 매길 것이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 독성 및 치료-관련 부작용(AE)이 용량 수준 0에서 바람직하지 않다면, D1,8-Q3W 용량을 1.0 mg(용량 수준 -1)까지 저하시킬 것이다. 대조적으로, 시작 용량 수준 0가 MTD 미만인 것으로 결정된다면, 다음 용량 수준(+1)을 새로운 등록에 개방할 것이고, 용량 수준 0을 더 많은 인간 환자 등록에 대해 확장할 것이다. 유사하게는, 용량 수준(+1)이 MTD 미만인 것으로 밝혀졌다면, 다음 용량 수준(+2)을 새로운 등록에 개방하였고, 용량 수준 +1을 확장하였다.

[0239] **실시예 2: 용량 및 근사 상대 AUC 동등성.**

[0240] 상이한 용량 수준에서 주간 투약 스케줄(Q1W) 또는 D1,8-Q3W 투약 스케줄 하에 총 용량 및 상대 노출을 비교하기 위해, 21일 사이클에서 투여된 총 용량을 계산하고(총 용량 Q3wks), 시뮬레이션된 AUC를 2.5mg/kg에서의 Q3W 투약에 비해 비교하였다. 도 2는 LV의 주간 투약 스케줄(Q1W) 또는 D1,8-Q3W 투약 스케줄에서 총 용량 및 근사 상대 AUC 동등성을 나타내었다.

[0241] 실시예 3: 3주 투약 계획(Q3W) 대 주간 투약 계획(Q1W) 하에 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학적 모델링

[0242] 이전의 3주 투약 계획(Q3W) 대(vs.) 주간 투약 계획(Q1W) 하에 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학을 조사하기 위해, LV를 이에 따라 대상체에게 투여하였고, 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학을 시뮬레이션하였다.

[0243] 유방암 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료하였다.

[0244] LV를 Q3W 간격 하에 30분 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였다.

[0245] LV의 투여 후, 대상체 혈액 시료를 투약 전에, 주입 종료 시, 투여 후 2시간, 4시간, 8시간, 1일, 3일, 7일, 및 14일째에 수집하였다. 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)의 농도를 측정하였고, 혈액 시료에서 수집된 ADC의 각각의 종(DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 및 DAR0)의 항체에 대한 약물의 비(DAR)를 또한 분석하였다. 도 3a에 도시된 바와 같이, Q3W 투약에서 ADC의 DAR은 약 4(제0일)로부터 약 1(제7일)까지 유의하게 하락하였다. 평균 DAR의 저하가 이전에 확립된, 즉, Q3W 하에 4(제0일)로부터 1(제7일)까지 확립된 컴퓨터-보조 모델링을 사용하여, LV를 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에 1 mg/kg의 용량으로 또는 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 투여하였을 때, 약물동력학을 (i) $DAR \geq 4$ 인 ADC, 또는 (ii) 2 내지 3의 DAR을 갖는 ADC(각각 도 3b 및 도 3c)에 대해 시뮬레이션하였다. 간략하게는, 단일 투약으로부터의 각각의 ADC 화학종의 농도에 기반하여, 비모수 중첩 접근법을 사용하여, LV의 다수의 투약 후 각각의 ADC 화학종의 정상 상태 농도를 예측하였고, 여기서 예측은 말단 기울기(terminal slope)로부터의 축적비(accumulation ratio)에 기반하였다. 도 3b에 도시된 바와 같이, 고도로 컨쥬게이트된 화학종에 대한 농도는 빠른 제거로 인해 Q3W 투약에 대해 영(0)까지 하락하였다. 대조적으로, 유의하게 더 작은 피크 대 최저혈중 변동과 함께 더 높은 $C_{최저혈중}$ 값이 주간 투약(Q1W)에서 모든 ADC 화학종에 대해 유지되었다(도 3b, 도 3c).

[0246] 실시예 4: 주간 투약 계획(Q1W) 또는 변형된 투약 계획(D1,8-Q3W) 하에 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학적 모델링

[0247] 주간 투약 계획(Q1W) 또는 변형된 투약 계획(D1,8-Q3W) 하에 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학을 조사하기 위해, LV를 대상체에게 투여하였고, ADC 화학종 및 MMAE 화학종의 약물동력학을 시뮬레이션하였다.

[0248] 유방암 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료하였다.

[0249] LV를 Q3W 간격 하에 3 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였다. LV를 30분 IV 주입으로서 투여하였다.

[0250] 항체-약물 컨쥬게이트(ADC), 자유 MMAE 및 항체-컨쥬게이트된 MMAE의 농도를 Q3W 간격 하에 측정된 ADC, MMAE 농도, 및 평균 DAR에 각각 기반하여 시뮬레이션하였다. Q3W로부터 혈액 시료에서 수집된 ADC의 각각의 종(DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 및 DAR0)의 항체에 대한 약물의 비(DAR)를 분석하였다. 평균 DAR의 저하가 Q3W 투약 하에 상기 측정으로부터 확립된 컴퓨터-보조 모델링을 사용하여, LV를 Q1W 또는 D1,8-Q3W 투약 스케줄로 투여하였을 때, 약물동력학을 $DAR \geq 4$ 를 갖는 ADC(도 4a), 2 내지 3의 DAR을 갖는 ADC(도 4b); $DAR = 1$ 을 갖는 ADC(도 4c); 및 $DAR = 0$ 을 갖는 ADC(도 4d)에 대해 시뮬레이션하였다. 간략하게는, 단일 투약으로부터의 각각의 ADC 화학종의 농도에 기반하여, 비모수 중첩 접근법을 사용하여, LV의 다수의 투약 후 각각의 ADC 화학종의 정상 상태 농도를 예측하였고, 여기서 예측은 말단 기울기(terminal slope)로부터의 축적비(accumulation ratio)에 기반하였다. LV를 Q1W 또는 D1,8-Q3W 투약 스케줄에 따라 투여하였을 때, 약물동력학을 또한 총 항체(도 4e); 총 ADC(도 4f); 항체-컨쥬게이트된 MMAE(도 4g) 및 자유 MMAE(도 4h)에 대해 시뮬레이션하였다. 상응하는 21일 후 곡선 아래 면적($AUC_{0-21일}$) 및 $C_{최저혈중}$ 값을 기재된 투약 조건 하에 언급된 화학종에 대한 시뮬레이션으로부터 계산하였다(도 4i). 도 4a에 도시된 바와 같이, 고도로 컨쥬게이트된 화학종에 대한 농도는 빠른 제거 및 D15에서의 약물 휴식으로 인해 D1,8-Q3W 투약 하에 더욱 신속하게 하락하였다. 데이터는 또한, 총 투약량뿐만 아니라 AUC가 2개 투약 계획에 대해 유사한 한편, 더 작은 피크 대 최저혈중 변동과 함께(도 4a 내지 도 4h) 더 높은 $C_{최저혈중}$ 값이 주간 투약(Q1W) 하에 총 항체, 총 ADC, MMAE 및 ADC의 모든 화학종에 대해 달성되었다(도 4i).

[0251] 실시예 5: 주간 투약 스케줄(Q1WK) 하에 BV 및 LV의 ADC 화학종의 약물동력학

[0252] Q1WK 투약 하에 상이한 DAR을 갖는 ADC 화학종의 약물동력학을 추가로 조사하기 위해, 라디라투주맙 베도틴(LV)

및 브렌톡시맙 베도틴(BV; brentuximab vedotin)을 대상체에게 투여하였고, ADC 화학종의 약물동력학을 시뮬레이션하였다.

[0253] 유방암 환자를 BV 또는 LV로 치료하였다.

[0254] BV 및 LV를 Q3W 간격 하에 30분 정맥내(IV) 주입에 의해 각각 투여하였다.

[0255] BV 및 LV의 항체-약물 컨쥬게이트(ADC)의 농도를 Q3W 투약 하에 측정된 ADC 농도에 기반하여 시뮬레이션하였다(도 5a). BV 및 LV는 동일한 링커를 사용하여 항체에 컨쥬게이트된 MMAE를 함유한다. LV 치료된 환자로부터의 혈액 시료에서 측정된 ADC의 각각의 종(DAR8, DAR7, DAR6, DAR5, DAR4, DAR3, DAR2, DAR1 및 DAR0)의 항체에 대한 약물의 비(DAR)를 BV에도 마찬가지로 적용하였다. 평균 DAR의 저하가 Q3W 투약 하에 상기 측정으로부터 확립된 컴퓨터-보조 모델링을 사용하여, 약물동력학을 $DAR \geq 4$ 를 갖는 ADC(도 5b), 2 내지 3의 DAR을 갖는 ADC(도 5c); $DAR = 1$ 을 갖는 ADC(도 5d); 및 $DAR = 0$ 을 갖는 ADC(도 5e)에 대해 시뮬레이션하였다. 간략하게는, 단일 투여으로부터의 각각의 ADC 화학종의 농도에 기반하여, 비모수 중첩 접근법을 사용하여, ADC의 다수의 투여 후 각각의 ADC 화학종의 정상 상태 농도를 예측하였고, 여기서 예측은 말단 기울기로부터의 축적비에 기반하였다. 총 ADC의 PK는 BV와 LV 사이에서 상이한 것으로 보인 한편(도 5a), 항체-컨쥬게이트된 MMAE는 안전성 및 효능에 대해 더 예측가능하다. 구체적으로, 더 높은 DAR을 갖는 ADC 화학종은 더 많은 MMAE를 세포에게 전달할 것이다. 도 5b에 도시된 바와 같이, 높은 DAR($DAR \geq 4$)을 갖는 ADC 화학종은 더 낮은 DAR을 갖는 ADC 화학종보다 더 신속한 제거를 나타내었다(도 5c, 도 5d, 도 5e). 그렇지만, $DAR \geq 4$ 를 갖는 ADC 화학종에 대한 $C_{\text{최저혈중}}$ 은 여전히 BV 및 LV에 대해 1 nM을 초과하였고, 이는 Q1W 투약 스케줄이 효능을 향상시킬 수 있었고 향상은 BV 및 LV에 대해 유사하게 관찰되었음을 나타낸다. 게다가, ADC 화학종에 대한 $C_{\text{최저혈중}}$ 값의 향상 및 피크 대 최저혈중 변동의 감소는 BV 및 LV에 대해 유사하였고, 이는 다수의 종류의 ADC에 걸친 Q1W 투약 계획의 적용성을 나타낸다.

[0256] **실시예 6: LV 약물동력학 및 치료 효능의 상관관계**

[0257] ADC의 약물동력학과 치료 효능의 상관관계를 조사하기 위해, 대상체를 LV로 치료하고, 관찰된 ADC 및 MMAE 약물동력학에 관련된 반응의 확률에 대해 분석하였다.

[0258] 유방암 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료하였다.

[0259] LV를 Q3W 간격 하에 0.5 내지 2.8 mg/kg의 용량으로 30분 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였다.

[0260] LV의 투여 후, 대상체 혈액 시료를 투약 전에, 약물 투여 종료 시, 투여 후 2시간, 4시간, 8시간, 1일, 3일, 7일, 및 14일째에 수집하였다. 항체-약물 컨쥬게이트(ADC) 및 자유 MMAE의 농도를 측정하였다. MMAE 또는 ADC 농도의 측정을 사용하여, 환자를 ADC 및 MMAE의 계산된 $AUC_{0-21일}$, $C_{\text{최대}}$ 또는 $C_{\text{최저혈중}}$ 에 따라 $\leq 20\%$, $>20 - \leq 40\%$, $>40 - \leq 60\%$, $>60 - \leq 80\%$ 및 $>80\%$ 백분위수로 할당하였다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주($\pm 3일$)마다, 그런 다음 이후에는 12주($\pm 7일$)마다 수행하였다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인하였다. 할당된 환자에서 최상 확인 반응(BCR; best confirmed response)의 확률을 ADC $C_{\text{최저혈중}}$, ADC $C_{\text{최대}}$ 또는 MMAE $C_{\text{최저혈중}}$ 에 대해 플롯화하였다(각각 도 6a, 도 6b, 도 6c). 도 6a 내지 도 6c로부터 도시된 바와 같이, ADC $C_{\text{최저혈중}}$ 에 의한 최상 확인 반응(BCR)의 로지스틱 회귀(logistic regression)가 가장 유의하였다. 치료 효능은 AUC(도시되지 않음)와 상관관계가 있으나, ADC $C_{\text{최대}}$ 와는 상관관계가 없다(도 6b). 게다가, 자유 MMAE와의 종점 효능 상관관계는 존재하지 않는다(도 6c). 종합하자면, 다양한 약물동력학적 매개변수 중에서, $C_{\text{최저혈중}}$ 값은 ADC의 투여에 대한 반응의 확률을 고도로 예측한다.

[0261] **실시예 7: BV의 3주 투약(Q3W) 대 주간 투약(Q1W) 하에서의 부작용의 확률**

[0262] 투약 계획과 AE의 확률과의 상관관계를 조사하기 위해, 대상체를 BV로 치료하고, ADC를 3주 투약(Q3W) 또는 주간 투약(Q1W) 하에 투여할 때 상이한 표준화된 용량 수준에서 AE의 발생률에 대해 분석하였다.

[0263] 환자를 브렌톡시맙 베도틴(BV)으로 치료하였다.

[0264] BV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 하나의 투약; 또는 (b) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에서 하나의 투약으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였으며, 여기서 환자는 어느 투약 스케줄에 대해서든 각각 0.4, 0.45, 0.6, 0.75, 0.9, 1.05, 또는 1.2 mg/kg/wk에서 표준화된 용량 수준을 받는다. BV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여하였다.

[0265] 대상체를 Q1W 또는 Q3W 투약 스케줄에 대해 기재된 표준화된 용량 수준에 따라 할당하였다. 치료-관련 AE를 모니터링하기 위해, 혈액 시험 또는 MRI 스캔을 BV의 최초 투여 후 매주 수행하여, 말초 신경병증(PN), 뿐만 아니라 호중구감소증을 평가하고/거나 등급을 매겼다. 도 7a는 지시된 표준화된 용량 수준에서 Q3W 또는 Q1W 투약 스케줄 하에 PN, 등급 2 이상의 PN($Gr \geq 2$ PN), 또는 호중구감소증을 나타내는 환자의 백분율을 도시하였다. 0.6 및 0.9의 표준화된 용량 수준(도 7a), 뿐만 아니라 투여된 총 용량에 대한 AE 확률의 플롯(도 7b)을 비교하여, 다변량 추적 노출 모델은, Q1W 투약 하에 전반적인 PN의 더 높은 위험에 대한 경향이 존재하였음을 나타내었다 ($HR=0.58$ (0.29, 1.15), $p=0.12$). Q1W 하에 $Gr \geq 2$ PN의 더 높은 위험에 대한 경향은 비교적 더 낮았다($HR=0.76$ (0.27, 2.20), $p=0.61$). 한편, 호중구감소증에 대한 위험은 Q3W 투약과 비교하여 Q1W 투약에 대해 유의하게 더 낮았다(69%)($OR=0.31$ (0.09, 1.04), $p = 0.06$). 결과는, Q1W 투약이, 동일한 표준화된 용량 수준을 유지하는 한편 중증 부작용의 전반적인 더 낮은 발생률, 예컨대 호중구감소증의 더 낮은 위험을 유발할 수 있음을 보여준다.

[0266] **실시예 8: 분할된 투약은 유사한 총 노출을 유지하는 한편, $C_{최대}$ 및 피크-대-최저혈중 변동을 저하시킨다**

[0267] 분할 투약이 치료 효능을 증가시킬 수 있는지 조사하기 위해, LV의 다양한 분할 투약 계획을 시험하여, 유사한 총 용량 강도 및 노출에서 $C_{최대}$ 및 피크-대-최저혈중 변동에서의 변화를 측정하였다.

[0268] 유방암 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료하였다.

[0269] LV를, (1) 각각의 21일 사이클의 제1일(D1Q3wk)에서 2.5 mg/kg의 용량; (2) 각각의 7일 사이클의 제1일(QW)에서 0.75 mg/kg의 용량; (3) 각각의 28일 사이클의 각각 제1일, 제8일 및 제15일(D1,8,15-Q4wk)에서 1 mg/kg의 용량; 또는 (4) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3wk)에서 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하여, 유사한 용량 강도를 달성하였다(각각 0.83, 0.75, 0.75 및 0.83 mg/kg/wk에서). LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여하였다.

[0270] 구획 집단 PK 모델링을 사용하여, 상기 기재된 모든 4개의 투약 스케줄에 대한 최초 투약 후 11주 동안 총 ADC 및 MMAE의 평균 농도에 대해 약물동력학을 시뮬레이션하였다(각각 도 8a, 도 8b). 간략하게는, Q3W 투약 간격 하에 총 ADC 및 자유 MMAE의 측정된 농도에 기반하여, 구획 집단 PK 모델을 확립하였다. 총 ADC PK는 1차(first-order) 해소와 함께 선형, 3-구획 모델에 의해 기재되었다. MMAE PK는 1차 해소와 함께 반기계학적(semi-mechanistic), 선형, 1-구획 모델에 의해 기재되었다. MMAE는 ADC 단백질분해성 분해와 탈컨주게이션 과정들으로부터 형성되는 것으로 추정되었다. 평균 DAR은 각각의 투약 후 기하급수적으로 저하하는 것으로 추정되었다. 확립된 집단 PK 모델을 사용하여, LV의 다수의 투약 후 총 ADC 및 MMAE 농도를 예측하였다. ADC와 MMAE 둘 다에 대한 $C_{최대}$, $C_{최저혈중}$, 뿐만 아니라 AUCtau를 투영하였다. 도 8c에서 실증된 바와 같이, 분할 투약(예컨대 QW, D1,8,15-Q4wk 또는 D1,8-Q3wk)은, 유사한 총 노출(AUCtau에 의해 결정된 바와 같음)을 유지하는 한편, 집중된 투약(D1Q3wk)과 비교하여 ADC의 $C_{최대}$ 를 유의하게 저하시켰고 ADC와 MMAE 둘 다에 대해 피크-대-최저혈중 변동을 감소시켰다.

[0271] **실시예 9: 분할 투약은 유사한 MMAE $C_{최대}$ 를 유지하는 한편, 총 노출을 증가시킨다**

[0272] 분할 투약이 치료 효능을 증가시킬 수 있는지 조사하기 위해, LV의 다양한 분할 투약 계획을 시험하여, 총 노출시의 변화에 대해 MMAE의 약물동력학과 관련하여 측정하였다.

[0273] 유방암 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료하였다.

[0274] LV를, (a) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3wk)에서 2.5 mg/kg의 용량, 또는 (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3wk)에서의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하였고, 여기서 각각의 용량은 1.0, 1.25, 1.5, 또는 1.75 mg/kg이었다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여하였다.

[0275] 구획 집단 PK 모델링을 사용하여, 상기 기재된 모든 5개의 투약 스케줄에 대한 다수의 투약 하에 ADC 및 MMAE의 약물동력학을 시뮬레이션하였다(각각 도 9a, 도 9b). 간략하게는, Q3W 투약 하에 ADC 및 MMAE의 측정된 농도에 기반하여, 구획 집단을 확립하였다. 이 모델(실시예 8에 기재된 바와 같음)을 사용하여, LV의 다수의 투약 후 ADC 및 MMAE의 정상 상태 농도를 예측하였다. ADC와 MMAE 둘 다에 대한 $C_{최대}$, 뿐만 아니라 $AUC_{0-21일}$ 을 투영하였다. 도 9c에 실증된 바와 같이, 분할 투약(예를 들어, 1.0, 1.25, 1.5 mg/kg에서 D1,8-Q3wk)은 3주 사이클당 유사한 총 용량(약 2.0 내지 3.0 mg/kg)을 유지하는 한편, 집중 투약(Q3wk)과 비교하여 ADC와 MMAE 둘 다의 $C_{최대}$

대를 저하시켰다. 특히, 1.5 mg/kg에서 D1,8-Q3wk의 투약 스케줄에서, ADC 및 MMAE의 총 노출은 Q3wk와 비교하여 유의하게 더 높았으며(AUC_{0-21일} 값에 의해 관찰된 바와 같음), 한편 유사한 MMAE C_{최대}가 유지되었다(도 9c).

[0276] **실시예 10: 라디라투주맙 베도틴의 분할 투약은 Q3W와 비교하여 더 낮은 C_{최대} 및 더 높은 C_{최저혈중}을 유지하였다**

[0277] 분할 투약이 치료 효능을 증가시키거나 부작용의 횟수와 중증도를 감소시킬 수 있는지 조사하기 위해, 라디라투주맙 베도틴(LV)의 다양한 분할 투약 계획을 시험하여, 유사한 총 용량 강도 및 노출에서 C_{최대}, C_{최저혈중}, 및 AUC에서의 변화를 측정하였다.

[0278] 유방암 환자를 (LV)로 치료하였다.

[0279] LV를, (1) 각각의 21일 사이클의 제1일(D1Q3wk)에서 2.5 mg/kg의 용량; (2) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; 또는 (3) 각각의 7일 사이클의 각각의 제1일(Q1W)에서 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여하여, 유사한 용량 강도를 달성하였다(각각 0.83, 1.0, 및 1.25 mg/kg/wk에서). LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여하였다.

[0280] 구획 집단 PK 모델링을 사용하여, 상기 기재된 모든 3개의 투약 스케줄에 대한 최초 투약 후 21일 동안 총 ADC 및 MMAE의 평균 농도에 대해 약물동력학을 시뮬레이션하였다(각각 도 10a, 도 10b). 간략하게는, Q1W 투약 간격 하에 총 ADC 및 자유 MMAE의 측정된 농도에 기반하여, 구획 집단 PK 모델을 확립하였다. 총 ADC PK는 1차(first-order) 해소와 함께 선형, 3-구획 모델에 의해 기재되었다. MMAE PK는 비-구획 중첩 모델에 의해 기재되었다. MMAE는 ADC 단백질분해성 분해와 탈컨주게이션 과정 둘 다로부터 형성되는 것으로 추정되었다. 평균 DAR은 각각의 투약 후 기하급수적으로 저하하는 것으로 추정되었다. 확립된 집단 PK 모델을 사용하여, LV의 다수의 투약 후 총 ADC 및 MMAE 농도를 예측하였다. ADC와 MMAE 둘 다에 대한 C_{최대}, C_{최저혈중}, 뿐만 아니라 AUC_{tau}를 투영하였다. 도 10a 및 도 10b에서 실증된 바와 같이, 분할 투약(예컨대 Q1W)은, 유사한 총 노출(AUC_{0-21일}에 의해 결정된 바와 같음)을 유지하는 한편, 집중된 투약(D1Q3wk)과 비교하여 ADC의 C_{최대}를 유의하게 저하시켰고 ADC와 MMAE 둘 다에 대해 더 높은 C_{최저혈중}을 초래하였다. 이들 모델은 도 10a와 도 10b 및 하기 표에서 도시된 바와 같이 실험적으로 확인되었고, 상기 모델이 ADC 농도 및 MMAE 농도를 정확하게 예측하였음을 실증한다.

	C _{최대} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₁ (µg*일/mL)	C _{최저혈중} (µg/mL)
매주 1.0 mg/kg (관찰) (n=4)	31.4 (25)	215.4*	6.32 (41)
매주 1.0 mg/kg (예측)	35.0	207.1	4.88
매주 1.25 mg/kg (관찰) (n=5)	43.3 (31)	266.9*	7.64 (n=1)
매주 1.25 mg/kg (예측)	43.8	258.9	6.1
2.5 mg/kg q3wk (관찰) 기하 평균 (CV%)	85 (27) (n=131)	210 (27) (n=97)	1.62 (58) (n=96)

[0281] * 사이클 1 투약 #1 및 투약 #3의 관찰된 AUC_{0-7일}로부터 추정됨.

	C _{최대} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₁ (µg*일/mL)	C _{최저혈중} (µg/mL)
매주 1.0 mg/kg (관찰) (n=4)	2.1 (61)	29.7*	1.26(75)
매주 1.0 mg/kg (예측)	2.40	34.7	1.30
매주 1.25 mg/kg (관찰) (n=5)	3.74 (68)	53.6*	2.95(160) (n=2)
매주 1.25 mg/kg (예측)	2.98	43.4	1.65
2.5 mg/kg q3wk (관찰) 기하 평균 (CV%)	5.55 (56)	50.3 (61)	0.34 (80)

[0282] * 사이클 1 투약 #1 및 투약 #3의 관찰된 AUC_{0-7일}로부터 추정됨.

[0283] **실시예 11: 에스트로젠 수용체 양성(ER+) 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0284] ER+ 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV₁을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.

- [0285] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제 8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥 내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0286] **실시예 12: 프로게스테론 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(PR+/HER2-) 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0287] PR+/HER2- 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0288] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제 8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥 내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0289] **실시예 13: ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0290] ER+/PR+/HER2- 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0291] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제 8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥 내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0292] **실시예 14: 삼중 음성 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0293] 삼중 음성 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0294] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제 8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥 내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0295] **실시예 15: 호르몬 수용체 양성(HR+) 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0296] HR+ 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0297] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제 8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥 내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0298] **실시예 16: HER2 양성 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

- [0299] HER2 양성 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0300] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0301] **실시예 17: HR+/HER2 음성 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0302] HR+/HER2 음성 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0303] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0304] **실시예 18: 에스트로겐 수용체 양성/인간 표피 성장 인자 수용체 2 음성(ER+/HER2-) 유방암을 갖는 환자에서 다양한 투약 스케줄에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**
- [0305] ER+/HER2- 유방암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다.
- [0306] LV를, (a) 각각의 7일 사이클의 제1일(Q1W)에서 1 mg/kg의 용량; (b) 각각의 21일 사이클의 각각의 제1일 및 제8일(D1,8-Q3W)에서 1.5 mg/kg의 용량; 또는 (c) 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에 3 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 지시된 간격에서 30분 IV 주입으로서 투여할 것이다.
- [0307] **실시예 19: 전이성 유방암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 라벨 공개, 용량-증가 연구**
- [0308] 이는 전이성 유방암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴(LV)의 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 1상, 라벨 공개, 용량-증가 연구이다.
- [0309] 적합한 환자는 난치성, 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 유방암(LA/mBC)을 갖는 적어도 18세의 여성이다. 환자는 RECIST v1.1에 따라 적어도 1개의 측정 가능한 병변을 갖는 호르몬 수용체-양성/인간 표피 성장 인자 2 음성(HR+/HER2-) 또는 전이성 삼중 음성 유방암(mTNBC)을 병리학적으로 그리고 방사선적으로 확인했어야 한다. HR+/HER2- 질환을 갖는 대상체는 국소 진행성(LA)/mBC 설정에서 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선(line)을 단일 제제 또는 병용 치료법으로서 받았어야 한다. TNBC를 갖는 대상체는 LA/mBC 설정에서 세포독성 화학치료법의 하나의 선행 선을 받았어야 한다. 네오아주반트 치료법의 완료 6개월 이내에서의 진전은 LA/mBC 요법인 것으로 여겨진다. 등록은 모든 환자에게 이들의 LIV-1 발현 수준과는 상관 없이 개방되어 있다. 입수가 가능하고 적절한 보관 기준선 중앙 시료가 필요하다. 의학적으로 실현 가능하다면 신선한 생검 시료를 보관 시료 대신에 제출할 수 있다.
- [0310] 최대 82명의 대상체(42명의 HR+/HER2- 및 42명의 mTNBC)를 용량 증가 코호트 및 용량-확장 코호트로 등록할 것이다. 환자는 3주 사이클마다 제1일, 제8일, 및 제15일에 LV를 받을 것이다. 연구는 용량 증가 및 확장 코호트를 가질 것이다. HR+/HER2- 및 TN 질환을 갖는 환자를 각각의 용량 수준에 대해 별도의 용량-확장 코호트에 등록할 것이다.
- [0311] 문헌[Ji Y. et al. Clin Trials 7(6):653-63 (2010)]에 따라 변형된 독성 확률 간격(mTPI; modified toxicity probability interval) 방법을 사용하여 용량 증가를 수행할 것이다. 한 번에 오직 1개의 용량-증가 코호트가

개방될 것이다. 용량-확장 코호트는, 용량-제한 독성(DLT) 평가를 통과한 임의의 용량 수준에서 개방될 수 있다. 처음에, 최대 대략 10명의 환자를 각각의 용량 수준에 등록할 것이다. DLT 평가는 용량-증가 코호트로부터의 데이터만 포함할 것이지만, 각각의 용량 수준에서 모든 환자로부터의 데이터의 전체를 사용하여 권고된 주간 LV 용량을 결정할 것이다.

[0312] LV를 3주 사이클마다 제1일, 제8일 및 제15일에 30분의 기간에 걸쳐 0.75 mg/kg 내지 1.75 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여할 것이다.

[0313] 환자는 질환 진전 또는 허용 불가능한 독성까지 치료를 계속 받을 수 있다.

[0314] 프로토콜-명시된 시점에서 방사선 종양 영상에 의해 항종양 활성을 평가할 것이다. 반응을 RECIST 버전 1.1에 의해 범주화할 것이다.

[0315] 안전성 평가는 부작용(AE)의 감시, 실험실 시험 측정치(laboratory test measure), 신체 검사 발견사항(physical examination finding), 심전도, 활력 징후, 및 동반 의약 기록(concomitant medication record)로 구성될 것이다.

[0316] 목적

[0317] 1차 목적

[0318] ● 난치성, 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 유방암(LA/MBC)을 갖는 환자에서 LV의 안전성 및 내약성을 평가.

[0319] ● LV의 최대 내약량(MTD)이 시험된 용량 및 스케줄 중에 존재한다면, 이러한 LV의 최대 내약량(MTD)을 식별.

[0320] 2차 목적

[0321] ● LV의 약물동력학 평가.

[0322] ● LV의 면역원성 평가.

[0323] ● LV의 항종양 활성 평가.

[0324] 추가 목적

[0325] ● 종양 조직에서 LV-매개 약물역학적 효과의 탐구 바이오마커(exploratory biomarker) 평가 및 LIV-1 발현 평가.

[0326] ● LV를 이용한 치료 후 LIV-1 발현-반응 관계 평가.

[0327] 중점

[0328] 안전성 중점

[0329] ● 부작용(AE)의 유형, 발생률, 중증도, 심각성, 및 관련성

[0330] ● 실험실 비정상의 유형, 발생률, 및 중증도

[0331] ● DLT의 발생률

[0332] 효능 중점

[0333] ● 확인 및 비확인된 ORR

[0334] ● 반응 기간 (DOR)

[0335] ● 무진행 생존율 (PFS)

[0336] ● OS

[0337] ● 선행 치료법과 비교한 PFS 비

[0338] 환자를 처음 10개 사이클에서 치료의 2개 사이클 후마다, 그리고 이후에 4번째 사이클 마다 반응에 대해 평가할 것이며; 고형 종양에 대한 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1에 따라 안정형 질환(SD) 또는 그보다 양호하게 달성하는 환자는 질환 진전 또는 허용 불가능한 독성까지 연구 치료를 계속 받기에 적합할 것이다. 환자가 LV의

적어도 4개 사이클을 관용하고 부분 반응(PR) 또는 SD를 달성하는 경우, 허용되는 것으로 여겨지는 최고 용량 수준에서 추가의 치료 사이클이 의학적 모니터에 의해 승인 시 투여될 수 있다.

[0339] 투약

[0340] 용량 증가 및 용량 확장 계획은 도 11에 기재되어 있다. 용량 증가는 용량 수준 0에서 시작할 것이다. 각각의 용량 수준에서 등록된 최초 환자를 DLT에 대해 평가할 것이다. 용량이 DLT 평가를 통과한다면, 후속적인 환자를 제시된 바와 같이 다음 용량 수준에 또는 용량-확장 코호트에 등록할 수 있다. 최대 대략 10명의 환자를 각각의 용량 수준에 등록할 것이다.

[0341] LV의 시작 용량은 제1일, 제8일, 및 제15일에 1.0 mg/kg에서 용량 수준 0일 것이다. 계획된 용량 수준은 하기 표에 기재되어 있다:

용량 수준	매주 LV 용량 (mg/kg)	3 주 사이클에서 최대 LV 용량 (mg/kg/사이클)
-1	0.75	2.25
0	1.00	3.00
1	1.25	3.75
2	1.50	4.50
3	1.75	5.25

[0342]

[0343] 한 번에 오직 1개의 용량 수준이 DLT 평가를 가능하게 하기 위해 용량 증가에서 개방될 것이다. DLT 평가는 용량-증가 코호트로부터의 데이터만 포함할 것이다.

[0344] 용량 증가는 변형된 독성 확률 간격(mTPI) 방법을 사용할 것이다. 문헌[Ji Y. et al. Clin Trials 7(6):653-63 (2010)]. mTPI 방법은, 베이지안(Bayesian) 통계학적 프레임워크 및 베타-이항 계층(beta-binomial hierarchic) 모델을 사용하는 모델-기반 용량-증가 설계이다. 5% 한계(margin)와 함께 25%의 표적 DLT 비율을 사용하여, 용량-결정 규칙은 하기와 같다:

[0345] 1. 현재의 DLT 비율이 대체로 <20%인 경향이 있다면 증가

[0346] 2. 현재의 DLT 비율이 대체로 20% 내지 30%인 경향이 있다면 계속시킴

[0347] 3. 현재의 DLT 비율이 대체로 >30%인 경향이 있다면 점감

[0348] 각각의 용량 코호트는 2명의 환자로 시작될 것이다. 2명의 환자 중 0명이 DLT를 겪는다면 다음 용량 수준으로의 증가가 발생할 것인 한편, 환자 둘 다 DLT를 겪는다면 점감이 발생할 것이다. 2명의 환자 중 1명이 DLT를 겪는다면, 추가 4명의 환자가 누적될 것이다(총 6명의 DLT-평가 가능한 환자). 6명의 환자 중 ≤1명이 DLT를 겪는다면 다음 용량 수준으로의 증가가 발생할 것이다. MTD를 모든 평가된 용량 수준에 걸쳐 모든 환자로부터의 데이터에 기반하여 추정할 것이다.

	현재의 용량에서 치료된 DLT-평가 가능한 환자의 수				
DLT 를 갖는 환자의 수	2	3	4	5	6
0	증가	증가	증가	증가	증가
1	정체	정체	정체	정체	증가
2	점감 ^a	점감	점감	정체	정체
3		허용 불가능한 용량, 점감	허용 불가능한 용량, 점감	허용 불가능한 용량, 점감	점감
4			허용 불가능한 용량, 점감	허용 불가능한 용량, 점감	허용 불가능한 용량, 점감
5				허용 불가능한 용량, 점감	허용 불가능한 용량, 점감
6					허용 불가능한 용량, 점감

^a 용량 수준에서 처음 2 명의 DLT-평가 가능한 환자가 DLT 를 경험한다면 용량은 점감될 것임. 해당 용량 수준의 추가 평가가 가능해질 수 있다.

[0349]

[0350]

DLT 기준

[0351]

DLT 평가 기간은 제1 치료 사이클(3주)이다. DLT는, AE가 조사 체제 이외의 병인(예를 들어, 질환 진전, 기존의 의학적 병태, 기저 질환, 병발성 병, 또는 공존 의약)을 갖고/거나 사건이 조사 체제의 투여와 어떠한 타당한 시간적 관계를 갖지 않는다는 증거가 존재하지 않는 한, NCI CTCAE v4.03에 따라 가능하게는, 추정컨대, 또는 확정적으로 LV를 이용한 치료와 관련이 있는 임의의 AE ≥ 등급 3으로서 정의될 것이다.

[0352]

하기 사건은 DLT인 것으로 여겨지지 않을 것이다:

[0353]

- 질환 진전 또는 공존 질환(예를 들어, 당뇨병)과 명확하게 관련된 임의의 AE

[0354]

- 14일 이내에 등급 1 또는 기준선으로 해결되는 무증상적(asymptomatic) 등급 3 비-혈액학적 실험실 비정상

[0355]

- 등급 3 또는 4 림프구감소증(lymphopenia)은 DLT인 것으로 여겨지지 않을 것임

[0356]

- 등급 3 혈소판감소증(thrombocytopenia)은, 이것이 14일 이내에 등급 2로 해결되지 않거나 임상적으로 유의한 출혈과 관련이 있지 않는 한 DLT인 것으로 여겨지지 않을 것임

[0357]

- 등급 3 또는 4 호중구감소증 또는 빈혈은 하기 중 하나가 적용되지 않는 한 DLT인 것으로 여겨지지 않을 것임:

[0358]

- >7일 지속되거나 열 또는 감염으로 인해 입원을 초래한 등급 4 호중구감소증

[0359]

- 기저 질환에 의해 설명되지 않는 등급 4 빈혈

[0360]

- 등급 3 알레르기 반응

[0361]

동반 용량 확장

[0362]

용량-확장 코호트는, DLT 평가를 통과한 임의의 용량 수준에서 개방될 수 있다. HR+/HER2-음성 질환을 갖는 최대 대략 10명의 환자를 용량 증가 및 용량-확장 코호트에 걸쳐 각각의 용량 수준에서 등록할 것이다. DLT 평가 및 용량 확장에 등록된 환자의 수의 예를 하기 표에 제시한다:

각각의 용량 수준에서 DLT 평가에 필요한 환자	각각의 용량 수준에서 용량 확장에 등록될 수 있는 환자	각각의 용량 수준에서 환자의 총 수
2	8	10
3	7	10
4	6	10
5	5	10
6	4	10

각각의 용량 수준에서 등록된 최초 환자를 DLT에 대해 평가할 것이다. 용량이 DLT 평가를 통과한다면, 후속적인 환자를 상기 제시된 다음 용량 수준에 또는 용량-확장 코호트에 등록할 수 있다. 최대 대략 10 명의 환자를 각각의 용량 수준에 등록할 것이다.

- [0363]
- [0364] mTNBC를 갖는 환자는 용량-증가 코호트에 등록되지 않을 것이다. mTNBC를 갖는 환자에 대해 각각의 용량 수준에서 별도의 용량-확장 코호트가 존재할 것이고, 최대 대략 10명의 환자를 등록할 것이다.
- [0365] 용량 증가 및 확장에서 모든 환자로부터의 데이터의 전체를 사용하여 권고된 주간 LV 용량을 결정할 것이다. 주간 용량이 결정된 후, 추가 환자(최대 30명)를 해당 용량 또는 더 낮은 용량에 등록할 수 있다.
- [0366] 선별 기준
- [0367] 1. 난치성, 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 질환의 방사선적 증거를 갖는 유방암의 병리학적으로 확인된 진단.
- [0368] 2. 화학치료법에 적합하고 추가 호르몬 치료법에 대한 후보인 것으로 여겨지지 않는 HR+/HER2-음성 질환을 갖는 환자.
- [0369] i. 환자는, 현재의 미국 병리학자(ASCO/CAP) 2018 가이드라인의 미국 임상 종양학 협회/대학에 따라 생검이 ER 또는 PR의 >1% 발현을 나타낸다면, HR+인 것으로 여겨질 것이다.
- [0370] ii. CDK 저해제를 이용한 내분비 또는 호르몬-안내 치료법을 받은 후 진전하거나 경과했어야 한다.
- [0371] iii. 난치성, 절제 불가능한 LA/MBC 설정에서 1개 이하의 선행 세포독성 요법을 받았어야 한다.
- [0372] 3. 입수 가능하고 적절한 보관 기준선 종양 시료가 필요하다.
- [0373] 4. RECIST 버전 1.1에서 정의된 바와 같은 측정 가능한 질환: CT(컴퓨터 단층촬영) 스캔에 의해 평가된 가장 직경 ≥ 10 mm의 적어도 하나의 종양 병변 또는 단축 측정 ≥ 15 mm의 림프절.
- [0374] 5. 여성 ≥ 18 세.
- [0375] 6. 0 또는 1의 미동부 종양학 협력 그룹(ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 점수(performance status score).
- [0376] 7. 환자는, 질환 진전이 문서화되지 않았다면 연구 약물의 최초 용량 전 ≥ 2 주째에 화학치료법, 방사선치료법, 호르몬 치료법, 또는 조사 제제를 이용한 다른 치료를 이용한 치료를 완료하였고, 치료와 관련된 임의의 임상적으로 유의한 독성으로부터 회복되었어야 한다.
- [0377] 8. 환자는, 질환 진전이 문서화되지 않았다면 연구 약물의 최초 용량 전 ≥ 4 주째에 생물제(biologic agent) 또는 면역치료법을 이용한 치료를 완료하였고, 치료와 관련된 임의의 임상적으로 유의한 독성으로부터 회복되었어야 한다. 이러한 요건에 있어서 예외는 데노수맙(denosumab)을 이용한 치료이며, 이는 연구에 허용된다.
- [0378] 9. 하기 기준선 실험실 데이터:
- [0379] ● 절대 호중구 카운트 (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$
- [0380] ● 혈소판 카운트 $\geq 100,000/\mu\text{L}$
- [0381] ● 헤모글로빈 (Hgb) ≥ 8.0 g/dL
- [0382] ● 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5x$ 정상치 상한 (ULN)
- [0383] ● 혈청 크레아틴 $\leq 1.5x$ ULN
- [0384] ● 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) $\leq 1.5x$ ULN 또는 간 전이가 존재한다면 $\leq 3x$ ULN

- [0385] 10. 임신 가능성이 있는 여성은 LV의 최초 투약 전 7일 이내에 음성 혈청 또는 소변 베타 인간 융모성 성선자극 호르몬(β -hCG) 임신 시험 결과를 가져야 하고, 연구 동안 그리고 연구 약물의 마지막 투약 후 연장된 시간 동안 2개의 효과적인 피임 방법을 사용하는 것에 동의해야 한다. 효과적인 피임 방법은 하기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: 비-호르몬 자궁내 장치(IUD), 콘돔, 다이어프램(diaphragm), 난관 결찰(주사, 임플란트), 배리어(barrier) 방법, 정관 절제술(남성 파트너의 경우), 또는 완전 금욕. 배리어 방법은 여성 및 남성 콘돔, 다이어프램, 및 살정자제(spermicide)(정자를 사멸화시키기 위한 화학물질을 함유하는 크림 또는 젤)를 포함한다.
- [0386] 11. 환자는 서면 동의서(written informed consent)를 제공해야 한다.
- [0387] 제외 기준
- [0388] 1. \geq 등급 2의 기존의 신경병증.
- [0389] 2. 자궁경부의 인 시추 압중, 편평 또는 기저 세포 피부암, 또는 갑상선암을 제외한, 적어도 3년 동안 관해 (remission)에 있지 않은 또 다른 원발성 침윤성 악성물의 이력.
- [0390] 3. 확정적으로 치료되지 않은 기지의 또는 의심되는 대뇌/뇌막 전이.
- [0391] 4. LV의 최초 투약 전 2주 이내에 임의의 활성 등급 3 이상(NCI CTCAE v4.03에 따라)의 바이러스, 박테리아, 또는 진균류 감염.
- [0392] 5. 표면 항원 발현에 의한 B형 간염에 대한 양성, 활성 C형 감염(중합효소 연쇄 반응(PCR)에 의해 또는 마지막 6개월 이내에 C형 간염에 대한 항바이러스 치료법에서 양성), 또는 HIV의 혈청반응양성의 기지의 이력.
- [0393] 6. LV의 최초 투약 전 6개월 이내에 뉴욕 심장 학회 부류 III-IV와 일관되는 대뇌 혈관 사건(뇌졸중 또는 일과성 뇌허혈 발작(transient ischemic attack)), 불안정 협심증, 심근 경색, 또는 심장 증상(울혈성 심부전 포함)의 문서화된 이력.
- [0394] 7. 모유수유를 하고 있는 여성.
- [0395] 8. LV의 약물 제형에 함유된 임의의 부형제에 대한 기지의 과민성.
- [0396] 9. 연구 치료의 \leq 3 주에서 대수술.
- [0397] 10. LV를 이용한 선행 치료 또는 MMAE-함유 치료법을 이용한 선행 치료.
- [0398] 연구 약물의 중단
- [0399] 연구 약물을 이용한 환자의 치료는 임의의 하기 이유로 중단될 수 있다:
- [0400] ● 진행성 질환 (PD)
- [0401] ● AE
- [0402] ● 시험자 결정, 비-AE (결정에 대한 근거는 명확하게 문서화되어야 함)
- [0403] ● 환자 결정, 비-AE
- [0404] ● 의뢰자에 의한 연구 종료
- [0405] ● 기타 비-AE
- [0406] 연구로부터 환자 철회
- [0407] 임의의 환자는 임의의 하기 이유로 연구로부터 중단될 수 있다:
- [0408] ● 프로토콜에 따른 연구 완료
- [0409] ● 환자 동의 철회
- [0410] ● 의뢰자에 의한 연구 종료
- [0411] ● 추적관찰 실패
- [0412] ● 사망

- [0413] ● 기타
- [0414] 치료
- [0415] LV는 천연 발생 튜블린-결합제 돌라스타틴 10의 합성 유사체인 MMAE에 컨쥬게이트된 항-LIV1A 단일클론 항체 hLIV22로 구성된 ADC이다.
- [0416] LV는 IV 투여를 위한 재구성을 위해 멸균, 보존제-무함유, 백색 내지 유백색 동결건조된 케이크(cake) 또는 분말이다. LV는 1회용 유리 바이알로 공급한다. 각각의 약물 생성물 바이알은 주사용 LV, 트레할로스, 히스티딘, 및 폴리소르베이트 80을 함유한다. 약물 생성물 바이알을 40 mg/바이알의 공칭 함량으로 표지한다.
- [0417] 각각의 바이알은 45 mg의 LV를 함유한다. 충분한 과충전(overfill)을 포함시켜, 40 mg의 LV가 사용을 위해 인출되게 한다.
- [0418] 미국 약전(USP) 주사용수(WFI) 8.8 mL로 재구성될 때, 재구성된 LV 생성물의 농도는 5 mg/mL이다. 재구성된 약물 생성물은 가시적인 미립자 물질이 없는 투명한 내지 약간 유백색의, 무색 내지 밝은 황색 용액이다. pH는 대략 6.0이다. 재구성된 용액을 후속적으로 IV 투여를 위해, 멸균 0.9% USP 주사용 소듐 클로라이드에 희석시킨다.
- [0419] LV를 함유하는 1회용 바이알은 약사, 시험자, 또는 절차에 따라 지정된 사람에게만 접근 가능한 적절한 밀실에서 2-8°C에서 냉장 하에 저장해야 한다.
- [0420] 재구성된 약물 생성물의 화학적 및 물리적 안정성은 2-8°C에서 그리고 실온에서 24시간에 대해 실증되었다. 그러나, LV 약물 생성물은 보존제를 함유하지 않으며; 따라서, 미생물학적 관점으로부터, 개봉된 그리고 재구성된 바이알은 즉시 사용되어야 한다. 즉시 사용되지 않는다면, 사용중(in-use) 저장은 2-8°C에서 냉장 하에 24시간을 초과하지 않아야 한다. 제조된 투약 용액(IV 백 또는 폴리프로필렌 주사기 내의 재구성된 약물 생성물 용액 및 식염수 희석액)을 주위 온도 및 광 조건에 노출시킨 후 8시간 이내에 투여해야 한다.
- [0421] 약물 생성물 바이알 및 용액을 사용 시까지 직사광선으로부터 보호해야 하는 것으로 권고된다.
- [0422] 재구성된 LV를 흔들지 않아야 한다.
- [0423] 임의의 부분적으로 사용되는 바이알 또는 제조되는 투약 용액은 조사 약물 폐기 절차에 따라 현장에서 폐기되어야 한다. 미사용된 바이알은 의뢰자에 의한 허가 후 현장에서 폐기만 될 수 있다.
- [0424] 용량 및 투여
- [0425] 투약은 환자의 실제 체중에 기반한다. 기준선으로부터 $\geq 10\%$ 의 체중 변화를 경험하는 환자에 대해서는 용량을 조정해야 한다. 체중 변화에 대한 다른 용량 조정은 기관 표준에 따라 허용된다.
- [0426] LV를 3주 사이클마다 제1일, 제8일, 및 제15일에 제공할 것이다. LV의 투여 사이에 적어도 7일이 경과해야 한다. 투약을 방지하는 AE가 존재하거나 투약에 대한 실험실 기준이 투약일에 충족되지 않는다면, 투약을 건너뛰(skip) 한다. AE가 투약 기준을 충족시키기에 충분히 향상되거나 기준선으로 복귀될 때 투약을 재개할 수 있다.
- [0427] 투약 지연이 연구 약물과 관련이 없는 경우, 계속된 치료법은 사례별 기준으로 의학 모니터 요원과 논의될 것이다.
- [0428] 주입-관련 반응은 연구 치료의 주입 동안 발생할 수 있다. 주입은 적절하게 장착된 현장에서 투여해야 하고, 발생하는 아나필락시스를 스태프가 관리해야 한다. 일상적인 예비투약(premedication)은 LV의 최초 투약 전에 주입-관련 반응의 방지를 위해 투여되지 않아야 한다.
- [0429] 최적의 환자 치유와 일관되는 모든 지지적 조치는 기관 표준에 따라 연구 전반에 걸쳐 주어져야 한다. 지지적 조치는 주입 시간을 연장하고/거나 주입-관련 반응을 위해 약제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0430] LV로 등급 1 또는 등급 2 주입-관련 반응을 경험한 환자는 후속적인 주입을 위해 예비투약되어야 한다.
- [0431] 등급 3 주입-관련 반응을 경험하는 환자는 의뢰자와 논의 후 시험자의 재량으로 LV를 이용한 추가 치료를 잠재적으로 받을 수 있다.
- [0432] 예비투약은 각각의 주입 전 30-60분째에 또는 기관 표준에 따라 투여되는 아세트아미노펜, 항히스타민, 및 코르

티코스테로이드를 포함할 수 있다.

[0433] 아나필락시스 또는 등급 4 주입-관련 반응이 발생한다면, LV 투여를 즉시 그리고 영구적으로 중단해야 한다.

[0434] 반응/효능 평가

[0435] 프로토콜-명시된 시점에서 방사선 종양 평가에 의해 치료 반응을 평가할 것이다. 흉부, 복부, 및 골반의 나선형 CT 또는 MRI 스캔을 취득해야 하고; 목의 CT 또는 MRI 또한, 이 영역에서 문서화된 또는 의심되는 연관성이 있다면 취득해야 한다. 가능한 경우에는 언제나 모든 후속적인 반응 평가를 위해 동일한 양상(modality)을 사용해야 한다. 의학적으로 금지되지 않는 한, 진단 품질 CT가 필요하다. 조영-증강 CT 평가를 관용할 수 없는 환자에 대해, MRI 영상이 허용 가능하다. 임의의 다른 방사선사진 또는 질환 평가 검사를 SOC에 따라 수행한다면, 평가 정보를 CRF에서 수집할 것이다.

[0436] 시험자는 RECIST 버전 1.1에 따라 각각의 평가에서 임상 반응을 결정할 것이다(문헌[Eisenhauer EA et al. *Eur. J. Cancer* 45(2):228-47 2009]). 임상 반응을 또한 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 평가할 수 있다. 이에 더하여, 시험자 판단에 따른 임상적 진전을 또한 CRF에서 수집할 것이다. 임상적 진전의 경우, 방사선학 평가를 수행하여, 방사선학 진행을 또한 문서화해야 한다. 치료 결정은 시험자의 평가에 기반해야 한다.

[0437] 환자의 임상 데이터는 CRF 공급원 확증을 위해 입수 가능해야 한다. 종양 이미지의 복사본은 요청 시 의뢰자(또는 이의 지정인)에 의한 검토를 위해 입수 가능하도록 만들어져야 한다.

[0438] **실시예 20: 전이성 유방암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 안전성 및 내약성**

[0439] 환자는 실시예 19에 기재된 연구에 등록되었다. 환자는 제1선 또는 제2선 내분비 불응성 HR+/HER2- 전이성 유방암 또는 제2선 전이성 삼중 음성 유방암(TNBC)을 가졌다. LV를 실시예 19에 기재된 바와 같이 3주 사이클마다 제1일, 제8일 및 제15일에 30분의 기간에 걸쳐 1.0 mg/kg, 1.25 mg/kg, 또는 1.5 mg/kg의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여하였다.

[0440] 대상체 인구통계를 하기 표에 나타낸다:

	HR+ (n=22)	TNBC (n=18)	합계 (n=40)
연령 (세) 중앙값	55 (37-75)	54 (40-74)	54 (37-75)
체중 (kg) 중앙값	78 (54-95)	73 (56-113)	77 (54-113)
ECOG 0 1	15 (68%) 7 (32%)	11 (61%) 7 (39%)	26 (65%) 14 (35%)
LA/mTNBC에 대한 전신 세포독성 치료법의 선행 선 중앙값	1 (0-1)	1 (1-1)	1 (1-1)
LV 치료 용량 1.0 mg/kg 1.25 mg/kg 1.5 mg/kg	10 10 2	10 8 0	20 18 2

[0441] 하기 수준에서 관찰된 용량 제한 독성은 존재하지 않았다:
[0442]

- [0443] ● 용량 수준 0 (1 mg/kg Q1W)
- [0444] ● 용량 수준 +1 (1.25 mg/kg Q1W)
- [0445] ● 용량 수준 +2 (1.5 mg/kg Q1W)

[0446] 하기 표는 관찰되었던 등급 3 이상의 치료 응급 부작용(TEAE)을 나열한다:

부작용	1.0 mg/kg (n=20) n (%)	1.25 mg/kg (n=18) n (%)	1.5 mg/kg (n=2) n (%)	합계 (n=40)
임의의 부작용	12 (60%)	14 (78%)	2 (100%)	28 (70%)
호중구감소증	2 (10%)	4 (22%)	1 (50%)	7 (18%)
피로	4 (20%)	2 (11%)	-	6 (15%)
고혈당증	3 (15%)	1 (6%)	-	4 (10%)
저인산혈증	1 (5%)	2 (11%)	-	3 (8%)
설사	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
근육통	0	1 (6%)	1 (50%)	2 (5%)
메스꺼움	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
호중구 카운트가 저하됨	1 (5%)	1 (6%)	-	2 (5%)
말초 감각 신경병증	3 (15%)	6 (33%)	-	9 (23%)

* 등급 5 허혈성 결장염이 1 mg/kg LV 로 치료된 1 명의 대상체에서 관찰되었다. 이는 치료와 관련이 없었다.

[0447]

[0448] 하기 표는 관찰되었던 중증 부작용(SAE)을 나열한다:

부작용	1.0 mg/kg (n=20) n (%)	1.25 mg/kg (n=18) n (%)	1.5 mg/kg (n=2) n (%)	합계 (n=40)
임의의 부작용	5 (25%)	5 (28%)	1 (50%)	11 (28%)
호흡곤란	2 (10%)	1 (6%)	0	3 (8%)
고혈당증	1 (5%)	1 (6%)	0	2 (5%)
폐렴	0	2 (11%)	0	2 (5%)
빈혈	1 (5%)	0	0	1 (3%)
결장염	1 (5%)	0	0	1 (3%)
탈수	1 (5%)	0	0	1 (3%)
당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)	1 (5%)	0	0	1 (3%)
색전증	1 (5%)	0	0	1 (3%)
피로	1 (5%)	0	0	1 (3%)
호중구감소성 발열 (febrile neutropenia)	1 (5%)	0	0	1 (3%)

[0449]

[0450] 하기 표는 본 실시예 및 실시예 19에 기재된 Q1W 투약 요법과 비교하여 각각의 21일 사이클의 제1일(Q3W)에서 2.5 mg/kg의 이전의 투약 요법을 사용하여 LV로 치료된 환자의 발생률의 비교를 보여준다:

부작용	LV 2.5 mg/kg Q3W n=65	LV Q1W N=40
피로	38 (59%)	18 (45%)
변비	32 (49%)	10 (25%)
메스꺼움	32 (49%)	14 (35%)
식욕 저하	29 (45%)	11 (28%)
설사	23 (35%)	11 (28%)
탈모	22 (34%)	10 (25%)
말초 감각 신경병증	21 (32%)	9 (23%)
호중구감소증	19 (29%)	10 (25%)
복통	18 (28%)	7 (18%)
저칼륨혈증(hypokalemia)	17 (26%)	4 (10%)
구토	14 (22%)	8 (20%)

[0451]

[0452]

놀랍게도, 각각의 3주 기간에서 LV의 더 높은 총 용량(Q1W에서 3.0 내지 4.5 mg/kg 대 Q3W에서 2.5 mg/kg)을 받음에도 불구하고, 1주마다 1회 LV를 받는 대상체는 여러 가지 상이한 부작용의 더 낮은 발생률을 경험하였다.

[0453]

실시예 21: 진행형 고형 종양에서 라디라투주맙 베도틴의 II상 연구

[0454]

라디라투주맙 베도틴(LV)은 프로테아제-절단 가능한 발린 시트룰린 링커를 통해 약물 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE), 돌라스타틴 10 유사체에 컨쥬게이트된 LIV1 표적화된 인간 단일클론 면역글로불린을 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트이다. 돌라스타틴 및 오리스타틴은 미세소관 방해제로서 작용하는 화학치료법의 부류에 속한다.

[0455]

이 연구는 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부암, 식도암, 위암 또는 위식도 접합부 암을 갖는 환자에서 2.5 mg/kg 라디라투주맙 베도틴의 효능, 안전성 및 내약성을 평가한다. 질환이 치료의 제1선 및 후속적인 선 후에 진단된 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부암, 식도암, 위암 또는 위식도 접합부 암을 갖는 환자는 이의 진단을 유의미하게 향상시킬 수 있는 치료법에 대한 유의한 충족되지 않은 의학적 필요성을 갖는다.

[0456]

방법

[0457]

이러한 전세계, 라벨공개, 다기관 시험은, 선택된 고형 종양의 치료를 위한 라디라투주맙 베도틴의 안전성, 내약성, 및 활성을 평가하기 위해 설계되었다. 적합한 환자는 수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 적어도 18세이다. 환자는 소세포 폐암, 비-소세포 폐암-편평, 비-소세포 폐암-비편평, 두경부 편평 세포암, 식도 편평 세포암, 및 위 및 위식도 접합부 선암종을 포함한 종양 유형에 기반하여 6개의 코호트 중 하나에 등록된다.

[0458]

모든 적합한 환자에서, 라디라투주맙 베도틴을 각각의 21일 사이클(Q3W)의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 30분 정맥내 주입으로 투여한다. 투약은 각각의 사이클에서 측정된 대상체의 체중에 기반한다. 체중이 >100 kg인 대상체의 경우, 투약은 100 kg 최대 체중(사이클당 250 mg을 초과하지 않도록 계산됨)에 기반할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 부작용에 기반하여 변형시킬 수 있다. 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그리고 이후에는 12주(± 7일)마다 반응을 평가한다. 시험자는 RECIST v1.1을 사용하여, 1차 및 2차 종점에 대한 반응, 뿐만 아니라 진전에 대해 채점한다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인한다.

[0459]

코호트의 모든 치료받은 대상체가 적어도 6개월 동안 추적되었거나 연구를 중단하였을 때 중 더 빠른 경우에, 각각의 코호트에 대해 연구의 1차 분석을 별도로 수행할 것이다. RECIST v1.1에 따른 확인된 ORR의 1차 효능 종점을, 임의의 양의 연구 치료를 받은 모든 대상체를 포함하는 모든 분석 세트(FAS; full analysis set)에 기반하여 각각의 코호트에 대해 추정할 것이다. 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하는 ORR의 점 추정(point estimate) 및 90% 정확한 신뢰 구간(CI)을 각각의 코호트에 제공할 것이다.

[0460]

중간 무용성(interim futility) 분석이 주어진 코호트의 적어도 12명의 대상체를 치료하고 기준선 후 효능을 평가가능할 때 각각의 코호트에 대해 별도로 수행될 것이다. 베이저안 예측 확률 접근법을 사용하여, 무용성 기준(futility criteria)을 결정할 것이다. 각각의 중간 분석 시, 예측 가능한 성공 확률(PPoS; predictive

probability of success)을 계산할 것이다. PPoS <10%는, ORR이 중간 결과가 주어진 연구의 종료 시 현재의 치유 표준의 반응률보다 더 양호할 것 같지 않음을 나타낸다. PPoS와 더불어 효능 및 안전성 데이터에 기반하여, 코호트는 의뢰자에 의해 조기에 중단될 수 있다.

[0461] 시험에 등록된 환자에 대한 선별 기준 및 제외 기준을 표 3에 제시한다.

표 3

표 3. 선별 기준 및 제외 기준의 목록

선별 기준	
	1. 적어도 18 세의 연령, 또는 지역 규제에 따른 법정 연령 중 더 많은 나이
	2. 시험자에 의해 평가되는 바와 같이 RECIST v1.1 에 따라 측정 가능한 질환 <ul style="list-style-type: none"> • 비-방사선 조사된 영역으로부터 최장 직경 ≥ 10 mm 의 최소 하나의 비-결절 병변; 또는 • 비-방사선 조사된 영역으로부터 최단 직경 ≥ 15 mm 의 림프절 병변 • 표적 병변(들)이 이전에 방사선조사된 영역 내에만 위치한다면, "인 필드(in field)" 병변에서 진전을 실증되었을 때에만 그리고 의뢰자의 의학 모니터 요원의 승인 시 대상체를 등록할 수 있음
	3. 0 또는 1 의 미동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태 점수
	4. 하기 기준선 실험실 데이터: <ul style="list-style-type: none"> • 적용 가능한 경우, 성장 인자 지원 후 적어도 2 주째에 평가된 절대 호중구 카운트 (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ • 적용 가능한 경우, 혈액 생성물을 이용한 수혈 후 적어도 2 주째에 평가된 혈소판 카운트 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ • 적용 가능한 경우, 혈액 생성물을 이용한 수혈 및/또는 성장 인자 채원 후 적어도 2 주째에 평가된 헤모글로빈 (≥ 8.0 g/dL) • 길버트 증후군으로 진단된 대상체에서 혈청 빌리루빈 ≤ 1.5 x 정상치 상한 (ULN) 또는 직접 빌리루빈 ≤ 3 x ULN • 적용 가능한 경우, 신장 질환에서 식이요법의 변형(MDRD) 연구를 사용하여 ≥ 30 mL/min/1.73m² 의 추정된 사구체 여과율(GFR) • 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) ≤ 1.5 x ULN(간 전이가 존재한다면, ≤ 3 x ULN 이 허용됨)
	5. 하기 조건 하의, 섹션 오류! 참고문서를 찾을 수 없음.에 정의된 바와 같이 임신 가능성이 있는 대상체: <ul style="list-style-type: none"> a. LV 의 최초 투약 전 3 일 이내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사(최소 민감성 25 mIU/mL 또는 동등한 단위의 베타 인간 용모성

[0462]

	<p>성선자극호르몬[β-hCG]) 결과를 가져야 함. 위양성 결과 및 대항체가 임신중이 아니라는 문서화된 확증을 갖는 대상체는 참여에 적합함.</p> <p>b. 연구 동안 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 적어도 6 개월 동안 임신하려고 시도하지 않는 데 동의해야 함</p> <p>c. 서면 동의 시 시작하고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6 개월에 걸쳐 계속하여, 모유수유를 하지 않거나 난소를 기증하지 않는 데 동의해야 함</p> <p>d. 임신을 유발할 수 있을 방식으로 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6 개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 고도로 효과적인 피임 방법을 일관적으로 사용해야 함</p> <p>6. 하기 조건 하의, 아이를 가진 아버지가 될 수 있는 대상체:</p> <p>a. 서면 동의 시 시작하고 연구 기간 전반에 걸쳐 그리고 최종 연구 약물 투여 후 적어도 6 개월에 동안 계속하여, 정자 기능을 하지 않기로 동의해야 함</p> <p>b. 임신을 유발할 수 있을 방식으로 임신 가능성이 있는 대상체와 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6 개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 고도로 효과적인 피임 방법을 일관적으로 사용해야 함</p> <p>c. 임신중이거나 모유수유중인 대상체와 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6 개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 피임 선택사항 중 하나를 일관적으로 사용해야 함</p> <p>7. 입수 가능하고 적절한 보관 기준선 중앙 시료가 필요하다. 보관 기준선 중앙 시료가 입수 가능하지 않다면, 의학적으로 실현 가능하거나 의학 모니터 요원이 이러한 요건을 검토하기 위해 연락되어야 한다면 신선한 생검 시료를 제출할 수 있음. 전이성 부위의 포르말린 고정된 파라핀 포매된(FFPE) 블록 및 코어 바늘 또는 절제 생검이 바람직함.</p> <p>8. 명시된 바와 같은 전신 치료의 선행 선을 실패하였고 표준 치료법에 대한 후보가 아닌 재발성, 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암-편평, 비-소세포 폐암-비편평, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 소세포 폐암 <ul style="list-style-type: none"> • 대상체는 병리학적으로 문서화된 SCLC를 가져야 함 • 광범위한 병기 질환을 가져야 함 • 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가져야 함
--	--

[0463]

	<ul style="list-style-type: none"> • 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음 • NSCLC 조직학과 함께 혼합형 SCLC/신경내분비 종양은 적합하지 않음 • 비-소세포 폐암- 편평 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 편평 세포 NSCLC를 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 참여자는 전이성 질환의 치료를 위해 투여된 백금-기반 병용 치료법 동안 또는 그 후에 진전했어야 함 b. 참여자는 초기 또는 국소 진행 단계 질환에 대한 백금-기반 아주반트, 네오아주반트, 또는 확정적 화학치료법, 또는 공존 화학방사선 요법의 마지막 투약 6개월 내에 진전되었어야 함. • 기지의 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 역형성 림프종 키나제(ALK; anaplastic lymphoma kinase), 반응성 산소종(ROS), BRAF, 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖는 대상체는 적합하지 않음 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았어야 함 • 종양이 주로 편평 조직학인 한, 혼합형 조직학 NSCLC를 갖는 대상체는 적합함. NSCLC 조직학과 함께 혼합형 SCLC/신경내분비 종양은 적합하지 않음. • 비-소세포 폐암- 비편평 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 비편평 세포 NSCLC를 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 참여자는 전이성 질환의 치료를 위해 투여된 백금-기반 병용 치료법 동안 또는 그 후에 진전했어야 함
--	---

[0464]

	<p>b. 참여자는 초기 또는 국소 진행 상태 질환에 대한 백금-기반 아지반트, 네오아지반트, 또는 확정적 화학치료법, 또는 공존 화학방사선 요법의 마지막 투약 6개월 내에 진전되었어야 함.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 기지의 EGFR, ALK, ROS, BRAF, 트로포마이오신 수용체 키나제(TRK), 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖는 대상체는 적합하지 않음 • 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았어야 함 • 혼합형 종양은 주요 세포 유형으로 범주화될 것임. 대상체가 주로 편평 세포 조직학 NSCLC를 갖는다면 또는 소세포 요소가 존재한다면 대상체는 부적합임. • 두경부 편평 세포 암종 <ul style="list-style-type: none"> • 구강, 구인두(oropharynx), 하인두(hypopharynx), 및 후두로부터 발생하는 원발성 종양 부위를 갖는 두경부의 병리학적으로 문서화된 편평 세포 암종을 가져야 함; 비인두로부터 발생하는 종양은 배제됨 • 절제 불가능한 국소적 재발성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법의 선행 선 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 재발성/전이성 질환에 대해 백금-함유 요법으로 치료한 후 질환 진전; 또는 b. 치유적 설정에서 멀티모달(multimodal) 치료법의 부분으로서 주어진 백금 치료법의 마지막 투약 6개월 이내에 재발/진전 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음 • 식도 편평 세포 암종 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 식도의 편평 세포 암종을 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 • 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선 • 위 및 위식도 접합부 선암종
--	--

[0465]

	<ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 위 또는 GEJ 선암종을 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 선행 백금-기반 치료법을 받았어야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 • 기지의 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 과발현을 갖는 참여자는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 기지의 결핍된 mismatch 수선(dMMR; deficient mismatch repair) 및/또는 현미부수체 불안정-높음(MSI-H; microsatellite instability-high)을 갖는 대상체는, 금지되지 않는 한 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음
제외 기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 활성인 동반 악성물 또는 지난 3년 이내의 이전의 악성물 2. 기지의 활성인 중추신경계 병변 3. 선행 치료와 관련된 임의의 진행중인 임상적으로 유의한 독성(등급 2 이상) 4. 등급 ≥2의 진행중인 감각 또는 운동 신경병증 5. 연구 치료의 시작 2주 이내에 선행 방사선치료법을 받았음

[0466]

[0467]

LV는 IV 투여를 위한 재구성을 위해 멸균, 보존제-무함유, 백색 내지 유백색 동결건조된 케이크(cake) 또는 분말이다. LV는 1회용 유리 바이알로 공급한다. 각각의 약물 생성물 바이알은 주사용 LV, 트레할로스, 히스티딘, 및 폴리소르베이트 80을 함유한다. 약물 생성물 바이알을 40 mg/바이알의 공칭 함량으로 표지한다. 각각의 바이알은 45 mg의 LV를 함유한다. 충분한 과충전(overflow)을 포함시켜, 40 mg의 LV가 사용을 위해 인출되게 한다.

[0468]

미국 약전(USP) 등급 또는 등가물의 주사용수(WFI) 8.8 mL로 재구성될 때, 재구성된 LV 생성물의 농도는 5 mg/mL이다. 재구성된 약물 생성물은 가시적인 미립자 물질이 없는 투명한 내지 약간 유백색의, 무색 내지 밝은 황색 용액이다. pH는 대략 6.0이다. 재구성된 용액을 후속적으로 IV 투여를 위해 멸균 0.9% USP 등급 또는 등가물의 소듐 클로라이드에 희석시킨다.

[0469]

LV 치료-관련 독성에 대한 용량 변형을 표 4에 기재한다. 변형 후 최대 용량은 하기와 같다:

[0470]

● 2.0 mg/kg까지 감소된 대상체의 경우 200 mg

[0471]

● 1.5 mg/kg까지 감소된 대상체의 경우 150 mg

표 4

표 4. 용량 수준

용량 수준	용량	최대 용량
시작 용량	2.5 mg/kg	250 mg
-1	2.0 mg/kg	200 mg
-2	1.5 mg/kg	150 mg

[0472]

LV-관련 독성에 대해 감소된 용량은 재증가되지 않아야 한다.

[0474]

대상체가 사이클 2(C2)의 제1일에 또는 그 이후에 임상적으로 유의한, 미해결된 AE를 갖는다면, 사이클의 시작은 최대 14일 동안 지연될 수 있다. >14일의 지연은 의학 모니터 요원에 의해 승인되어야 한다.

[0475]

대상체가 이의 용량 수준을 관용할 수 없는 경우, 추가 치료 사이클(C2 이상)을 의학 모니터 요원에 의한 승인 시 더 낮은 용량 수준으로 투여할 수 있다.

[0476]

목적 및 종점(endpoint)은 표 5에 기재되어 있다. 확인된 객관적 반응률(ORR)은 시험자에 의해 평가된 바와 같이 RECIST v1.1에 따라 확인된 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 달성하는 대상체의 비율로서 정의된다. 적어도 2개의 기준선-후 반응 평가(초기 반응 및 확인 스캔)를 갖지 않는 대상체를 비-반응자로서 카운팅할 것이

다.

- [0477] 질환 제어율(DCR; Disease Control Rate)은 시험자에 의해 평가된 바와 같이 RECIST v1.1에 따라 확인된 CR 또는 PR을 달성하거나 6주의 최소 간격으로 연구 치료의 시작 후 적어도 1회 SD 기준을 충족한 대상체의 비율로서 정의된다. 적어도 1개의 기준선-후 반응 평가를 갖지 않는 대상체를 비-반응자로서 카운팅할 것이다.
- [0478] 반응 기간(DOR)은 객관적 반응(후속적으로 확인되는 CR 또는 PR)의 제1 문서화로부터, PD의 제1 문서화 또는 임의의 이유로 인한 사망 중 빠른 시점까지의 시간으로서 정의된다.
- [0479] DOR 데이터를 아래 기재된 바와 같이 검열할 것이다:
- [0480] ● PD를 갖지 않고 분석 시 여전히 연구에 있는 대상체는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.
- [0481] ● PD의 문서화 전에 새로운 항암 치료를 시작한 대상체는 새로운 치료의 시작 전 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.
- [0482] ● PD의 문서화 전에 연구로부터 퇴출된 대상체는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.
- [0483] 확인된 CR 또는 PR을 달성하는 대상체에 대해서만 DOR을 계산할 것이다.
- [0484] 무진행 생존율(PFS)은 연구 치료의 시작으로부터, PD의 제1 문서화 또는 임의의 이유로 인한 사망 중 빠른 시점까지의 시간으로서 정의된다.
- [0485] DOR에 대해서와 같이 동일한 검열 규칙을 PFS에 적용할 것이다. 연구 약물의 최초 투약 후 종양 반응의 평가를 결여하는 대상체는 사건 시간이 제1일에 검열될 것이다.
- [0486] 무전체 생존율(OS)은 연구 치료의 시작으로부터 임의의 이유로 인한 사망 일자까지의 시간으로서 정의된다. 사망의 부재 시, 대상체가 살아 있는 것으로 알려져 있는 마지막 일자(즉, 마지막 접촉 일자)에서 생존 시간을 검열할 것이다.

표 5

표 5. 목적 및 종점

1차 목적	상응하는 1차 종점
<ul style="list-style-type: none"> • LV의 항종양 활성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> • RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 확인된 ORR
2차 목적	상응하는 2차 종점
<ul style="list-style-type: none"> • LV의 안전성 및 내약성 평가 • 질환의 안정성 및 제어 평가 • LV에 반응하는 대상체에서 반응의 지속성(durability) 평가 • LV로 치료된 대상체의 PFS 평가 • LV로 치료된 대상체의 생존율 평가 • LV의 PK 평가 • LV의 면역원성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> • AE의 유형, 발생률, 중증도, 심각성, 및 관련성 • RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 DCR • RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 DOR • RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 PFS • OS • LV에 대해 선택된 PK 매개변수, 총 항체, 및 MMAE • LV로의 ATA의 발생률
추가 목적	상응하는 추가 종점
<ul style="list-style-type: none"> • 생물학적 활성 및 내성의 바이오마커 및 반응의 예측 바이오마커 평가 	<ul style="list-style-type: none"> • LV를 이용한 치료 후 효능, 안전성, 또는 다른 바이오마커 종점에 대한 혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커 사이의 관계

[0487]

실시예 22: 소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성

[0489] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 환자는 NSCLC 조직학을 가진 혼합형 SCLC/신경내분비 종양을 갖지 않을 것이다.

[0490] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0491] **실시예 23: 편평 비-소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0492] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 편평 비-소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 종양이 주로 편평 조직학인 한, 환자는 혼합형 조직학 NSCLC를 가질 수 있다. 환자는 NSCLC 조직학을 가진 혼합형 SCLC/신경내분비 종양을 갖지 않을 것이다. 환자는 기지의 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 역형성 림프종 키나제(ALK), 반응성 산소종(ROS), BRAF, 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖지 않을 것이다.

[0493] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0494] **실시예 24: 비편평 비-소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0495] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비-소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 이의 진행된 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 환자는 주로 편평 세포 조직학 NSCLC 또는 소세포 요소를 갖지 않을 것이다. 환자는 기지의 EGFR, ALK, ROS, BRAF, 트로포마이오신 수용체 키나제(TRK), 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖지 않을 것이다.

[0496] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0497] **실시예 25: 두경부 편평 세포 암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0498] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 두경부 편평 세포 암종을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 구강, 구인두, 하인두, 또는 후두로부터 발생하는 원발성 종양 부위를 갖는 두경부의 편평 세포 암종을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다.

[0499] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에

따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0500] 실시예 26: 식도 편평 세포 암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성

[0501] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 식도 편평 세포 암종을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기를 가질 것이고, 선행 전신 치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다.

[0502] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0503] 실시예 27: 위 또는 위식도 선암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성

[0504] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도 선암종을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기를 가질 것이고, 선행 전신 치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 갖는 참여자는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았을 것이다. 기지의 결핍된 미스매치 수선(dMMR) 및/또는 현미부수체 불안정-높음(MSI-H)을 갖는 대상체는, 금지되지 않는 한 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다.

[0505] LV를 각각의 21일 사이클의 제1일에 2.5 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 주입당 250 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 중앙 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 21일마다 30분 IV 주입으로서 2.5 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다. 사이클당 >200 mg LV를 받는 임의의 대상체(체중 >80 kg)는 예방적 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF)를 받을 필요가 있다. 체중이 100 kg을 초과하는 환자의 경우, 투약을 주입당 250 mg으로 한정할 것이다.

[0506] 실시예 28: 진행형 고형 종양에서 라디라투주맙 베도틴의 II상 연구

[0507] 라디라투주맙 베도틴(LV)은 프로테아제-절단 가능한 발린 시트룰린 링커를 통해 약물 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE), 돌라스타틴 10 유사체에 컨쥬게이트된 LIV1 표적화된 인간 단일클론 면역글로불린을 포함하는 항체-약물 컨쥬게이트이다. 돌라스타틴 및 오리스타틴은 미세소관 방해제로서 작용하는 화학치료법의 부류에 속한다.

[0508] 이 연구는 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부암, 식도암, 위암 또는 위식도 접합부 암을 갖는 환자에서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg 라디라투주맙 베도틴의 효능, 안전성 및 내약성을 평가한다. 질환이 치료의 제1 선 및 후속적인 선 후에 진단된 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 두경부암, 식도암, 위암 또는 위식도 접합부 암을 갖는 환자는 이의 진단을 유의미하게 향상시킬 수 있는 치료법에 대한 유의한 충족되지 않은 의학적 필요성을 갖는다.

[0509] 방법

[0510] 이러한 전세계, 라벨공개, 다기관 시험은, 선택된 고형 종양의 치료를 위한 라디라투주맙 베도틴의 안전성, 내약성, 및 활성을 평가하기 위해 설계되었다. 적합한 환자는 수술 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 적어도 18세이다. 환자는 소세포 폐암, 비-소세포 폐암-편평, 비-소세포 폐암-비편평, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종을 포함한 종양 유형에 기반하여 6개의 코호트 중

하나에 등록된다.

- [0511] 모든 적합한 환자에서, 라디라투주맙 베도틴을 각각의 7일 사이클(Q1W)의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 30분 정맥내 주입으로 투여한다. 투약은 각각의 사이클에서 측정된 대상체의 체중에 기반한다. 체중이 >100 kg인 대상체의 경우, 투약을 100 kg 최대 체중(사이클당 125 mg을 초과하지 않도록 계산됨)에 기반할 것이다. 개별 용량은 치료-관련 부작용에 기반하여 변형시킬 수 있다. 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그리고 이후에는 12주(± 7일)마다 반응을 평가한다. 시험자는 RECIST v1.1을 사용하여, 1차 및 2차 종점에 대한 반응, 뿐만 아니라 진전에 대해 채점한다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인한다.
- [0512] 코호트의 모든 치료받은 대상체가 적어도 6개월 동안 추적되었거나 연구를 중단하였을 때 중 더 빠른 경우에, 각각의 코호트에 대해 연구의 1차 분석을 별도로 수행할 것이다. RECIST v1.1에 따른 확인된 ORR의 1차 효능 종점을, 임의의 양의 연구 치료를 받은 모든 대상체를 포함하는 모든 분석 세트(FAS; full analysis set)에 기반하여 각각의 코호트에 대해 추정할 것이다. 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson) 방법을 사용하는 ORR의 점 추정(point estimate) 및 90% 정확한 신뢰 구간(CI)을 각각의 코호트에 제공할 것이다.
- [0513] 중간 무용성(interim futility) 분석이 주어진 코호트의 적어도 12명의 대상체를 치료하고 기준선 후 효능을 평가가능할 때 각각의 코호트에 대해 별도로 수행될 것이다. 베이지안 예측 확률 접근법을 사용하여, 무용성 기준(futility criteria)을 결정할 것이다. 각각의 중간 분석 시, 예측 가능한 성공 확률(PPoS; predictive probability of success)을 계산할 것이다. PPoS <10%는, ORR이 중간 결과가 주어진 연구의 종료 시 현재의 치유 표준의 반응률보다 더 양호할 것 같지 않음을 나타낸다. PPoS와 더불어 효능 및 안전성 데이터에 기반하여, 코호트는 의뢰자에 의해 조기에 중단될 수 있다.
- [0514] 시험에 등록된 환자에 대한 선별 기준 및 제외 기준을 표 6에 제시한다.

표 6

표 6. 선별 기준 및 제외 기준의 목록

선별 기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 적어도 18 세의 연령, 또는 지역 규제에 따른 법정 연령 중 더 많은 나이 2. 시험자에 의해 평가되는 바와 같이 RECIST v1.1 에 따라 측정 가능한 질환 <ul style="list-style-type: none"> • 비-방사선 조사된 영역으로부터 최장 직경 ≥ 10 mm 의 최소 하나의 비-결절 병변; 또는 • 비-방사선 조사된 영역으로부터 최단 직경 ≥ 15 mm 의 림프절 병변 • 표적 병변(들)이 이전에 방사선조사된 영역 내에만 위치한다면, "인 필드(in field)" 병변에서 진전을 실증되었을 때에만 그리고 의뢰자의 의학 모니터 요원의 승인 시 대상체를 등록할 수 있음 3. 0 또는 1 의 미동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 상태 점수 4. 하기 기준선 실험실 데이터: <ul style="list-style-type: none"> • 적용 가능한 경우, 성장 인자 지원 후 적어도 2 주째에 평가된 절대 호중구 카운트 (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ • 적용 가능한 경우, 혈액 생성물을 이용한 수혈 후 적어도 2 주째에 평가된 혈소판 카운트 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ • 적용 가능한 경우, 혈액 생성물을 이용한 수혈 및/또는 성장 인자 재원 후 적어도 2 주째에 평가된 헤모글로빈 (≥ 8.0 g/dL) • 길버트 증후군으로 진단된 대상체에서 혈청 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상치 상한 (ULN) 또는 직접 빌리루빈 $\leq 3 \times$ ULN • 적용 가능한 경우, 신장 질환에서 식이요법의 변형(MDRD) 연구를 사용하여 ≥ 30 mL/min/1.73m² 의 추정된 사구체 여과율(GFR) • 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) $\leq 1.5 \times$ ULN(간 전이가 존재한다면, $\leq 3 \times$ ULN 이 허용됨) 5. 하기 조건 하의, 섹션 4.3 에 정의된 바와 같이 임신 가능성이 있는 대상체: <ol style="list-style-type: none"> d. LV 의 최초 투약 전 3 일 이내에 음성 혈청 또는 소변 임신 검사(최소 민감성 25 mIU/mL 또는 동등한 단위의 베타 인간 융모성 성선자극호르몬[β-hCG]) 결과를 가져야 함. 위양성 결과 및 대항체가 임신중이 아니라는 문서화된 확증을 갖는 대상체는 참여에 적합함. e. 연구 동안 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 적어도 6 개월 동안 임신하려고 시도하지 않는 데 동의해야 함 f. 서면 동의 시 시작하고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6 개월에 걸쳐
-------	---

[0515]

	<p>계속하여, 모유수유를 하지 않거나 난소를 기증하지 않는 데 동의해야 함</p> <p>g. 임신을 유발할 수 있을 방식으로 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 고도로 효과적인 피임 방법을 일관적으로 사용해야 함</p> <p>6. 하기 조건 하의, 아이를 가진 아버지가 될 수 있는 대상체:</p> <p>h. 서면 동의 시 시작하고 연구 기간 전반에 걸쳐 그리고 최종 연구 약물 투여 후 적어도 6개월에 동안 계속하여, 정자 기능을 하지 않기로 동의해야 함</p> <p>i. 임신을 유발할 수 있을 방식으로 임신 가능성이 있는 대상체와 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 고도로 효과적인 피임 방법을 일관적으로 사용해야 함</p> <p>j. 임신중이거나 모유수유중인 대상체와 성적으로 활동적이라면, 서면 동의 시 시작하고 연구 전반에 걸쳐 그리고 최종 용량의 연구 약물 투여 후 6개월에 걸쳐 계속하여, 2 개의 피임 선택사항 중 하나를 일관적으로 사용해야 함</p> <p>7. 입수 가능하고 적절한 보관 기준선 중앙 시료가 필요하다. 보관 기준선 중앙 시료가 입수 가능하지 않다면, 의학적으로 실현 가능하거나 의학 모니터 요원이 이러한 요건을 검토하기 위해 연락되어야 한다면 신선한 생검 시료를 제출할 수 있음. 전이성 부위의 포르말린 고정된 파라핀 포매된(FPPE) 블록 및 코어 바늘 또는 절제 생검이 바람직함.</p> <p>8. 명시된 바와 같은 전신 치료의 선행 선을 실패하였고 표준 치료법에 대한 후보가 아닌 재발성, 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암, 비-소세포 폐암-편평, 비-소세포 폐암-비편평, 두경부 편평 세포 암종, 식도 편평 세포 암종, 및 위 및 위식도 접합부 선암종.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 소세포 폐암 <ul style="list-style-type: none"> • 대상체는 병리학적으로 문서화된 SCLC를 가져야 함 • 광범위한 병기 질환을 가져야 함 • 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가져야 함 • 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음 • NSCLC 조직학과 함께 혼합형 SCLC/신경내분비 종양은 적합하지 않음
--	--

[0516]

	<ul style="list-style-type: none"> • 비-소세포 폐암- 편평 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 편평 세포 NSCLC를 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 참여자는 전이성 질환의 치료를 위해 투여된 백금-기반 병용 치료법 동안 또는 그 후에 진전했어야 함 b. 참여자는 초기 또는 국소 진행 단계 질환에 대한 백금-기반 아쥬반트, 네오아쥬반트, 또는 확정적 화학치료법, 또는 공존 화학방사선 요법의 마지막 투약 6개월 내에 진전되었어야 함. • 기지의 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 역형성 림프종 키나제(ALK; anaplastic lymphoma kinase), 반응성 산소종(ROS), BRAF, 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖는 대상체는 적합하지 않음 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았어야 함 • 종양이 주로 편평 조직학인 한, 혼합형 조직학 NSCLC를 갖는 대상체는 적합함. NSCLC 조직학과 함께 혼합형 SCLC/신경내분비 종양은 적합하지 않음. • 비-소세포 폐암- 비편평 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 비편평 세포 NSCLC를 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 참여자는 전이성 질환의 치료를 위해 투여된 백금-기반 병용 치료법 동안 또는 그 후에 진전했어야 함 b. 참여자는 초기 또는 국소 진행 상태 질환에 대한 백금-기반 아쥬반트, 네오아쥬반트, 또는 확정적 화학치료법, 또는 공존 화학방사선 요법의 마지막 투약 6개월 내에 진전되었어야 함. • 기지의 EGFR, ALK, ROS, BRAF, 트로포마이오신 수용체 키나제(TRK), 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖는 대상체는 적합하지 않음 • 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선
--	---

[0517]

	<ul style="list-style-type: none"> • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았어야 함 • 혼합형 종양은 주요 세포 유형으로 범주화될 것임. 대상체가 주로 편평 세포 조직학 NSCLC를 갖는다면 또는 소세포 요소가 존재한다면 대상체는 부적합임. • 두경부 편평 세포 암종 <ul style="list-style-type: none"> • 구강, 구인두(oropharynx), 하인두(hypopharynx), 및 후두로부터 발생하는 원발성 종양 부위를 갖는 두경부의 병리학적으로 문서화된 편평 세포 암종을 가져야 함; 비인두로부터 발생하는 종양은 배제됨 • 절제 불가능한 국소적 재발성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법의 선행 선 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 <ul style="list-style-type: none"> a. 재발성/전이성 질환에 대해 백금-함유 요법으로 치료한 후 질환 진전; 또는 b. 치유적 설정에서 멀티모달(multimodal) 치료법의 부분으로서 주어진 백금 치료법의 마지막 투약 6개월 이내에 재발/진전 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선 • 금지되지 않는 한, 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음 • 식도 편평 세포 암종 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 식도의 편평 세포 암종을 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 • 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선 • 위 및 위식도 접합부 선암종 <ul style="list-style-type: none"> • 병리학적으로 문서화된 위 또는 GEJ 선암종을 가져야 함 • 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가져야 함 • 선행 백금-기반 치료법을 받았어야 함 • 전신 치료법 동안 또는 그 후에 질환 진전을 가져야 함 • 기지의 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2) 과발현을 갖는 참여자는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았어야 함 • 이의 진행형 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선
--	--

[0518]

	<ul style="list-style-type: none"> • 기지의 결핍된 mismatch 수선(dMMR; deficient mismatch repair) 및/또는 현미부수체 불안정-높음(MSI-H; microsatellite instability-high)을 갖는 대상체는, 금지되지 않는 한 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있음
제외 기준	<ol style="list-style-type: none"> 1. 활성인 동반 악성물 또는 지난 3년 이내의 이전의 악성물 2. 기지의 활성인 중추신경계 병변 3. 선행 치료와 관련된 임의의 진행중인 임상적으로 유의한 독성(등급 2 이상) 4. 등급 ≥2의 진행중인 감각 또는 운동 신경병증 5. 연구 치료의 시작 2 주 이내에 선행 방사선치료법을 받았음

[0519]

[0520]

LV는 IV 투여를 위한 재구성을 위해 멸균, 보존제-무함유, 백색 내지 유백색 동결건조된 케이크(cake) 또는 분말이다. LV는 1회용 유리 바이알로 공급한다. 각각의 약물 생성물 바이알은 주사용 LV, 트레할로스, 히스티딘,

및 폴리소르베이트 80을 함유한다. 약물 생성물 바이알을 40 mg/바이알의 공칭 함량으로 표지한다. 각각의 바이알은 45 mg의 LV를 함유한다. 충분한 과충전(overfill)을 포함시켜, 40 mg의 LV가 사용을 위해 인출되게 한다.

[0521] 미국 약전(USP) 등급 또는 등가물의 주사용수(WFI) 8.8 mL로 재구성될 때, 재구성된 LV 생성물의 농도는 5 mg/mL이다. 재구성된 약물 생성물은 가시적인 미립자 물질이 없는 투명한 내지 약간 유백색의, 무색 내지 밝은 황색 용액이다. pH는 대략 6.0이다. 재구성된 용액을 후속적으로 IV 투여를 위해 멸균 0.9% USP 등급 또는 등가물의 소듐 클로라이드에 희석시킨다.

[0522] LV 치료-관련 독성에 대한 용량 변형을 표 7에 기재한다. 변형 후 최대 용량은 하기와 같다:

[0523] ● 1.0 mg/kg까지 감소된 대상체의 경우 100 mg

[0524] ● 0.75 mg/kg까지 감소된 대상체의 경우 75 mg

표 7

표 7. 용량 수준

용량 수준	용량	최대 용량
시작 용량	1.25 mg/kg	125 mg
-1	1.0 mg/kg	100 mg
-2	0.75 mg/kg	75 mg

[0525]

[0526] LV-관련 독성에 대해 감소된 용량은 재증가되지 않아야 한다.

[0527] 대상체가 사이클 2(C2)의 제1일에 또는 그 이후에 임상적으로 유의한, 미해결된 AE를 갖는다면, 사이클의 시작은 지연될 수 있다.

[0528] 대상체가 이의 용량 수준을 관용할 수 없는 경우, 추가 치료 사이클(C2 이상)을 의학 모니터 요원에 의한 승인 시 더 낮은 용량 수준으로 투여할 수 있다.

[0529] 목적 및 중점은 표 5에 기재되어 있다. 확인된 객관적 반응률(ORR)은 시험자에 의해 평가된 바와 같이 RECIST v1.1에 따라 확인된 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 달성하는 대상체의 비율로서 정의된다. 적어도 2개의 기준선-후 반응 평가(초기 반응 및 확인 스캔)를 갖지 않는 대상체를 비-반응자로서 카운팅할 것이다.

[0530] 질환 제어율(DCR; Disease Control Rate)은 시험자에 의해 평가된 바와 같이 RECIST v1.1에 따라 확인된 CR 또는 PR을 달성하거나 6주의 최소 간격으로 연구 치료의 시작 후 적어도 1회 SD 기준을 충족한 대상체의 비율로서 정의된다. 적어도 1개의 기준선-후 반응 평가를 갖지 않는 대상체를 비-반응자로서 카운팅할 것이다.

[0531] 반응 기간(DOR)은 객관적 반응(후속적으로 확인되는 CR 또는 PR)의 제1 문서화로부터, PD의 제1 문서화 또는 임의의 이유로 인한 사망 중 빠른 시점까지의 시간으로서 정의된다.

[0532] DOR 데이터를 아래 기재된 바와 같이 검열할 것이다:

[0533] ● PD를 갖지 않고 분석 시 여전히 연구에 있는 대상체는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.

[0534] ● PD의 문서화 전에 새로운 항암 치료를 시작한 대상체는 새로운 치료의 시작 전 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.

[0535] ● PD의 문서화 전에 연구로부터 퇴출된 대상체는 PD의 부재를 문서화하는 마지막 질환 평가 일자에 검열할 것이다.

[0536] 확인된 CR 또는 PR을 달성하는 대상체에 대해서만 DOR을 계산할 것이다.

[0537] 무진행 생존율(PFS)은 연구 치료의 시작으로부터, PD의 제1 문서화 또는 임의의 이유로 인한 사망 중 빠른 시점까지의 시간으로서 정의된다.

[0538] DOR에 대해서와 같이 동일한 검열 규칙을 PFS에 적용할 것이다. 연구 약물의 최초 투약 후 중양 반응의 평가를 결여하는 대상체는 사건 시간이 제1일에 검열될 것이다.

[0539] 무전체 생존율(OS)은 연구 치료의 시작으로부터 임의의 이유로 인한 사망 일자까지의 시간으로서 정의된다. 사망의 부재 시, 대상체가 살아 있는 것으로 알려져 있는 마지막 일자(즉, 마지막 접촉 일자)에서 생존 시간을 검열할 것이다.

표 8

표 8. 목적 및 중점

1차 목적	상응하는 1차 중점
<ul style="list-style-type: none"> LV의 항종양 활성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 확인된 ORR
2차 목적	상응하는 2차 중점
<ul style="list-style-type: none"> LV의 안전성 및 내약성 평가 질환의 안정성 및 제어 평가 LV에 반응하는 대상체에서 반응의 지속성(durability) 평가 LV로 치료된 대상체의 PFS 평가 LV로 치료된 대상체의 생존율 평가 LV의 PK 평가 LV의 면역원성 평가 	<ul style="list-style-type: none"> AE의 유형, 발생률, 중증도, 심각성, 및 관련성 RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 DCR RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 DOR RECIST v1.1에 의해 측정된 바와 같이 시험자-결정된 PFS OS LV에 대해 선택된 PK 매개변수, 총 항체, 및 MMAE LV로의 ATA의 발생률
추가 목적	상응하는 추가 중점
<ul style="list-style-type: none"> 생물학적 활성 및 내성의 바이오마커 및 반응의 예측 바이오마커 평가 	<ul style="list-style-type: none"> LV를 이용한 치료 후 효능, 안전성, 또는 다른 바이오마커 중점에 대한 혈액 및 종양 조직에서의 바이오마커 사이의 관계

[0540]

실시예 29: 소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성

[0542] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 환자는 NSCLC 조직학을 가진 혼합형 SCLC/신경내분비 종양을 갖지 않을 것이다.

[0543] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

실시예 30: 편평 비-소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성

[0545] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 편평 비-소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 종양이 주로 편평 조직학인 한, 환자는 혼합형 조직학 NSCLC를 가질 수 있다. 환자는 NSCLC 조직학을 가진 혼합형 SCLC/신경내분비 종양을 갖지 않을 것이다. 환자는 기지의 표피 성장 인자 수용체(EGFR), 역형성 림프종 키나제(ALK), 반응성 산소종(ROS), BRAF, 또는 다른 작동

가능한 돌연변이를 갖지 않을 것이다.

[0546] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

[0547] **실시예 31: 비편평 비-소세포 폐암을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0548] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 비편평 비-소세포 폐암을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 이의 진행된 질환에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다. 환자는 주로 편평 세포 조직학 NSCLC 또는 소세포 요소를 갖지 않을 것이다. 환자는 기지의 EGFR, ALK, ROS, BRAF, 트로포마이오신 수용체 키나제(TRK), 또는 다른 작동 가능한 돌연변이를 갖지 않을 것이다.

[0549] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

[0550] **실시예 32: 두경부 편평 세포 암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0551] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 두경부 편평 세포 암종을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 구강, 구인두, 하인두, 또는 후두로부터 발생하는 원발성 종양 부위를 갖는 두경부의 편평 세포 암종을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기(stage)를 가질 것이고, 광범위한 병기 질환에 대해 선행 백금-기반 전신 화학치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 금지되지 않는 한, 환자는 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다.

[0552] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

[0553] **실시예 33: 식도 편평 세포 암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0554] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 식도 편평 세포 암종을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기를 가질 것이고, 선행 전신 치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다.

[0555] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일) 마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

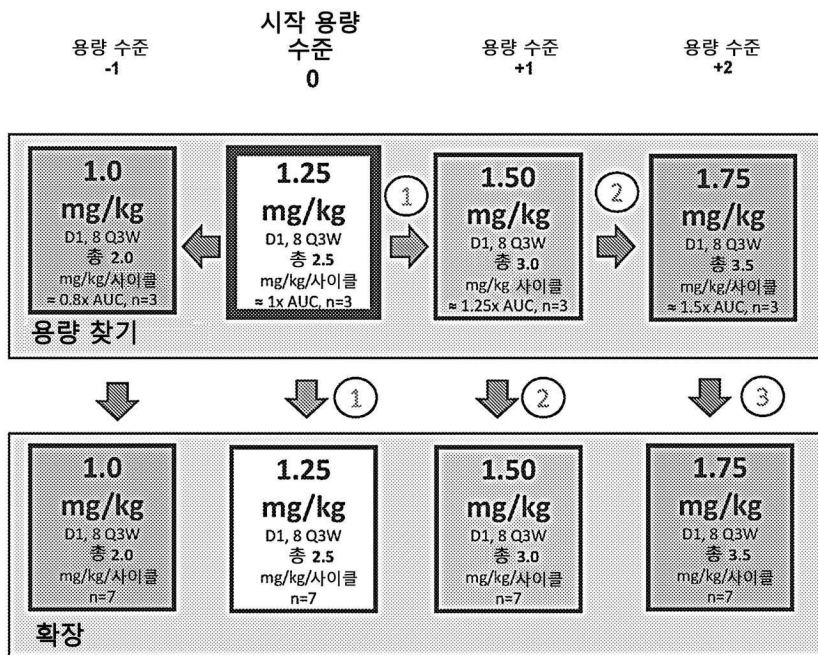
[0556] **실시예 34: 위 또는 위식도 선암종을 갖는 환자에서 라디라투주맙 베도틴의 항종양 활성**

[0557] 절제 불가능한, 국소 진행성 또는 전이성 위 또는 위식도 선암증을 갖는 인간 환자를 라디라투주맙 베도틴(LV)으로 치료할 것이다. 환자는 LIV1을 발현하는 암을 갖고 있을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기를 가질 것이고, 선행 전신 치료법 동안 또는 이후에 질환 진전을 가질 것이다. 환자는 선행 백금-기반 화학치료법을 가졌을 것이다. 환자는 광범위한 질환 병기에 대한 세포독성 화학치료법의 1개 이하의 선행 선을 가질 것이다. 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)를 갖는 참여자는 선행 HER2-표적화된 치료법을 받았을 것이다. 기지의 결핍된 미스매치 수선(dMMR) 및/또는 현미부수체 불안정-높음(MSI-H)을 갖는 대상체는, 금지되지 않는 한 선행 항-PD(L)1 치료법을 받았을 수 있다.

[0558] LV를 각각의 7일 사이클의 제1일에 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 정맥내(IV) 주입에 의해 투여할 것이다. 투약은 1.0 mg/kg 및 1.25 mg/kg의 용량에 대해 각각 주입당 100 mg 또는 125 mg을 초과하지 않을 수 있다. 개별 용량은 치료-관련 AE에 기반하여 변형시킬 수 있다. RECIST v1.1에 따른 종양 평가를 처음 12개월 동안은 6주(± 3일)마다, 그런 다음 이후에는 12주(± 7일)마다 수행할 것이다. 반응의 최초 문서화 후 4-6주째에 반복 스캔으로 객관적 반응을 확인할 것이다. LV를 7일마다 30분 IV 주입으로서 1.0 mg/kg 또는 1.25 mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

도면

도면1

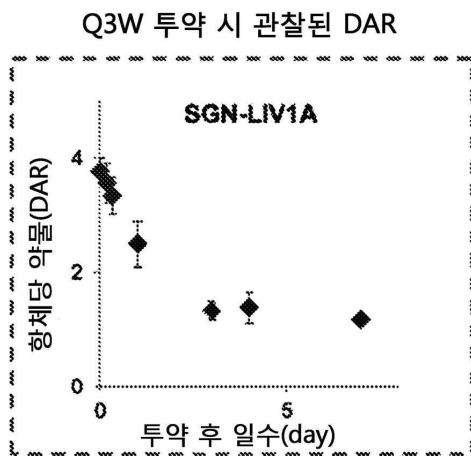


도면2

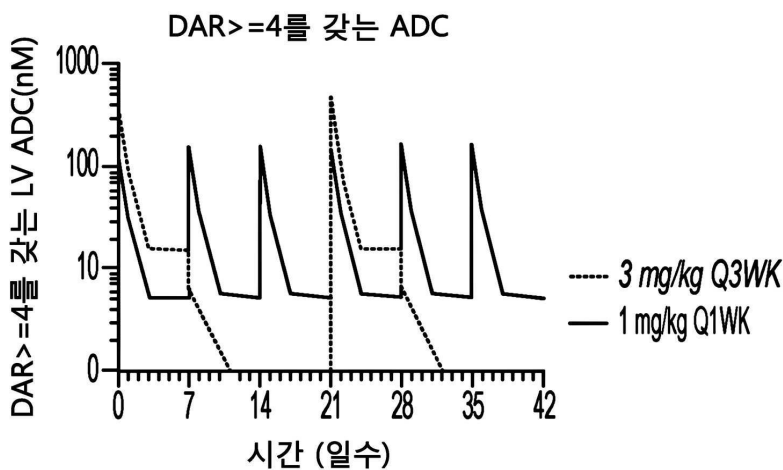
1주마다	0.75mg/kg	1.0mg/kg	1.25mg/kg	1.5mg/kg	1.67 mg/kg
2.5 mg/kg Q3wks에 대한 상대 AUC	0.9x	1.2x	1.5x	1.8x	2x
총 용량 Q3wks	2.25mg/kg	3mg/kg	3.75mg/kg	4.5mg/kg	5mg/kg

D1 & D8 3주마다	1.25 mg/kg	1.5 mg/kg	1.75 mg/kg	2.0 mg/kg	2.25 mg/kg	2.5 mg/kg
2.5 mg/kg Q3wks에 대한 상대 AUC	1x	1.2x	1.4x	1.6x	1.8x	2x
총 용량 Q3wks	2.5 mg/kg	3 mg/kg	3.5 mg/kg	4 mg/kg	4.5 mg/kg	5 mg/kg

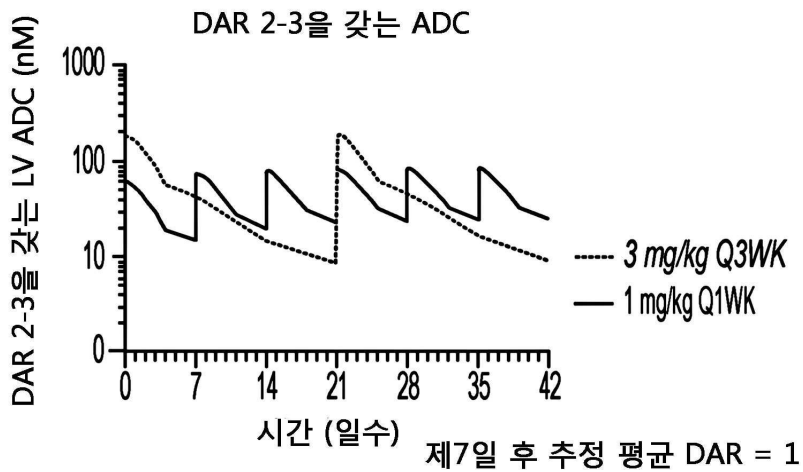
도면3a



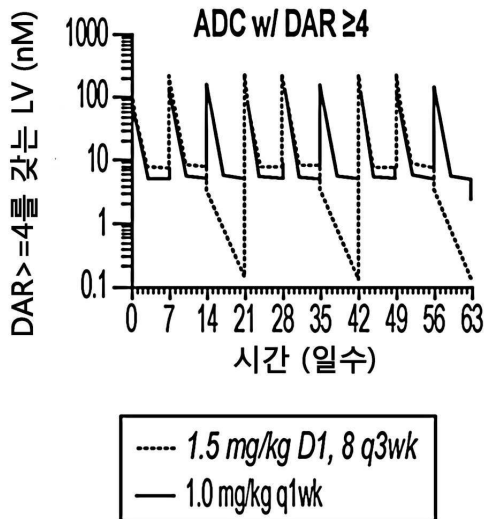
도면3b



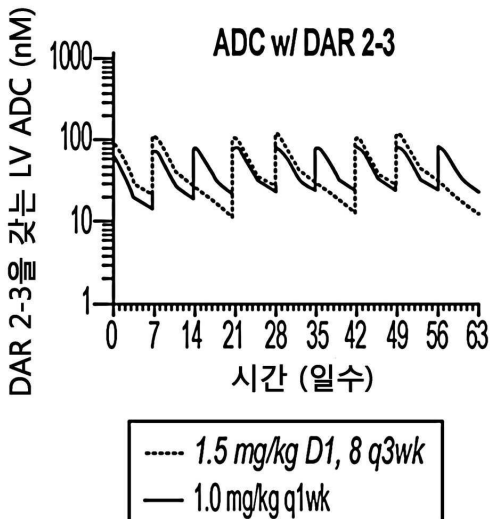
도면3c



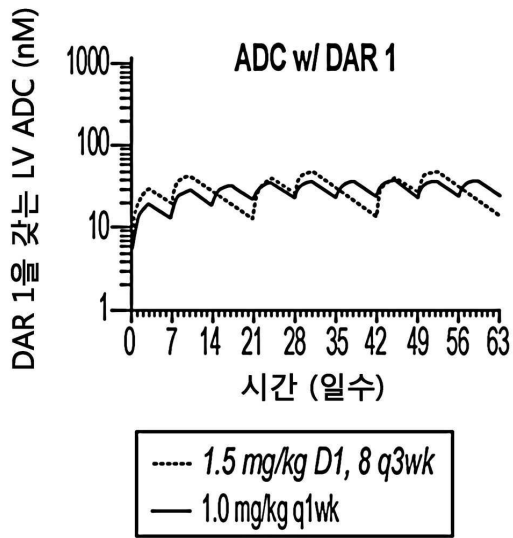
도면4a



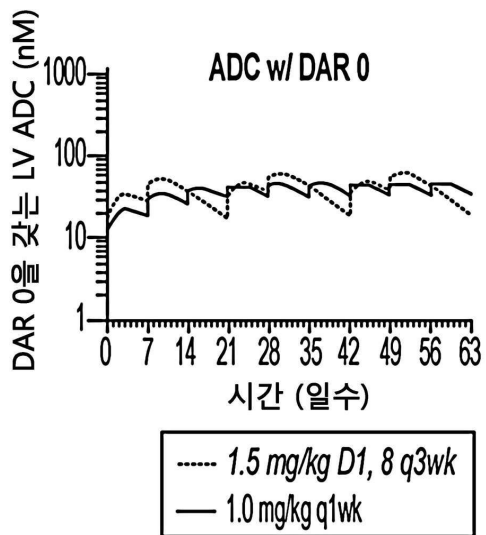
도면4b



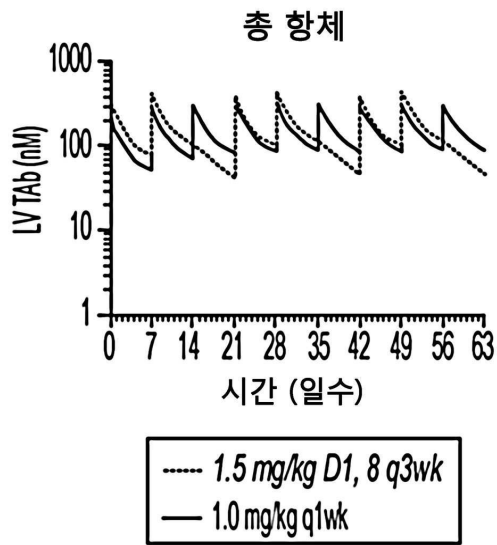
도면4c



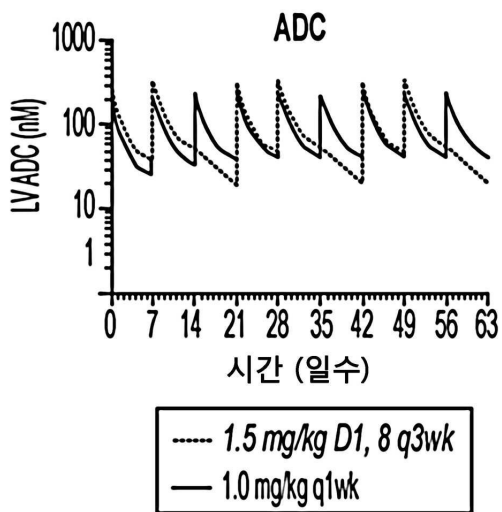
도면4d



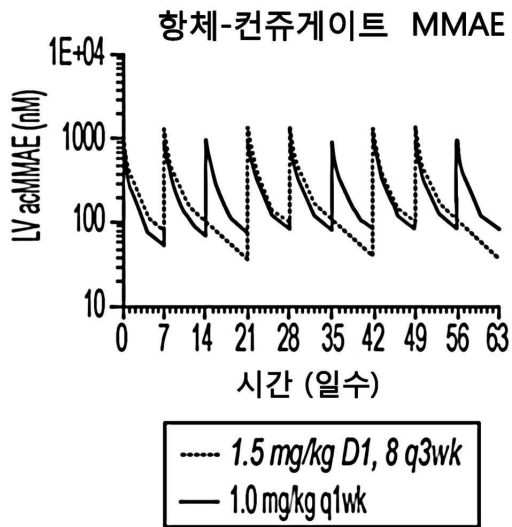
도면4e



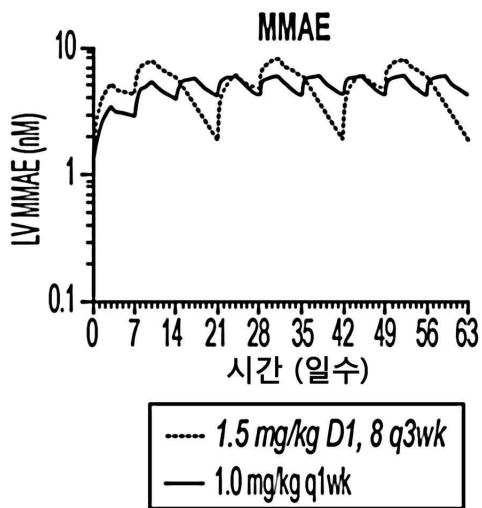
도면4f



도면4g



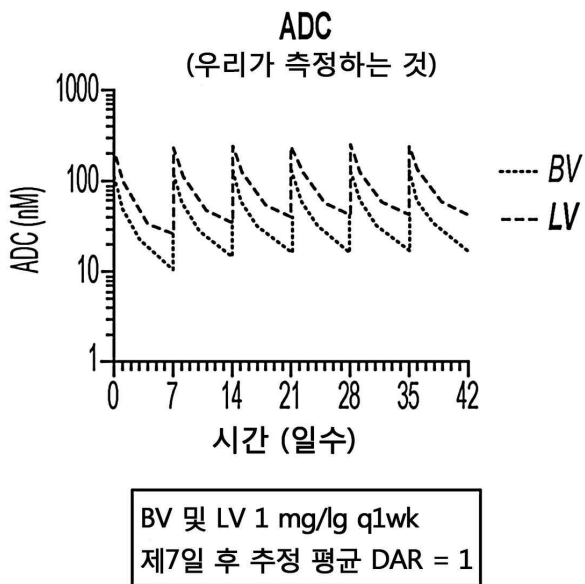
도면4h



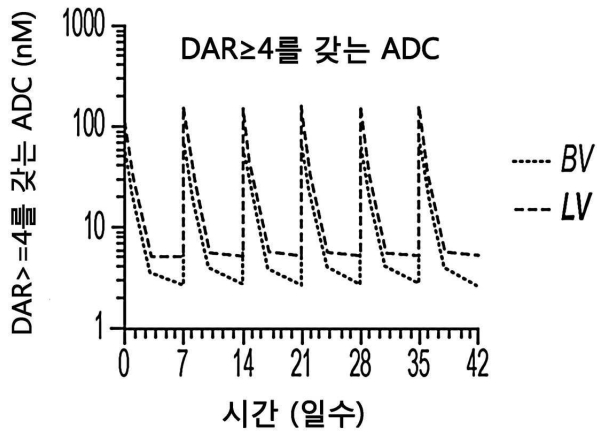
도면4i

	LV 1.0mg/kg Q1wk		LV 1.5mg/kg D1,8 Q3wk	
	AUC _{0-21일} (nM*일)	C _{최저혈중} (nM)	AUC _{0-21일} (nM*일)	C _{최저혈중} (nM)
ADC w/ DAR ≥4	383	2.37	383	0.13
ADC w/ DAR 2-3	963	23.8	964	12.2
ADC w/ DAR 1	678	24.2	679	13.9
ADC w/ DAR 0	906	33.9	908	19.1
총 항체	3072	84.8	3074	43.5
ADC	1751	41.2	1751	20.3
항체-컨쥬게이트 MMAE	4489	80.1	4490	36.6
MMAE	110	4.20	110	1.87

도면5a

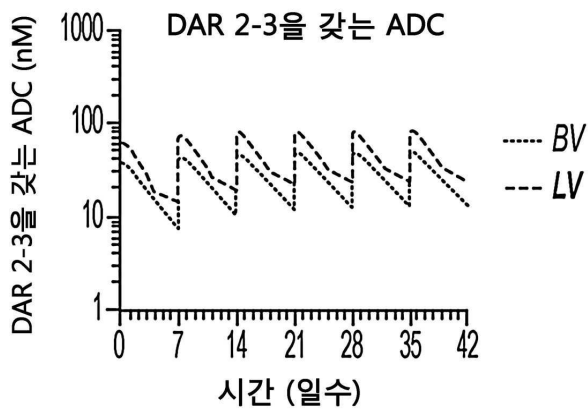


도면5b



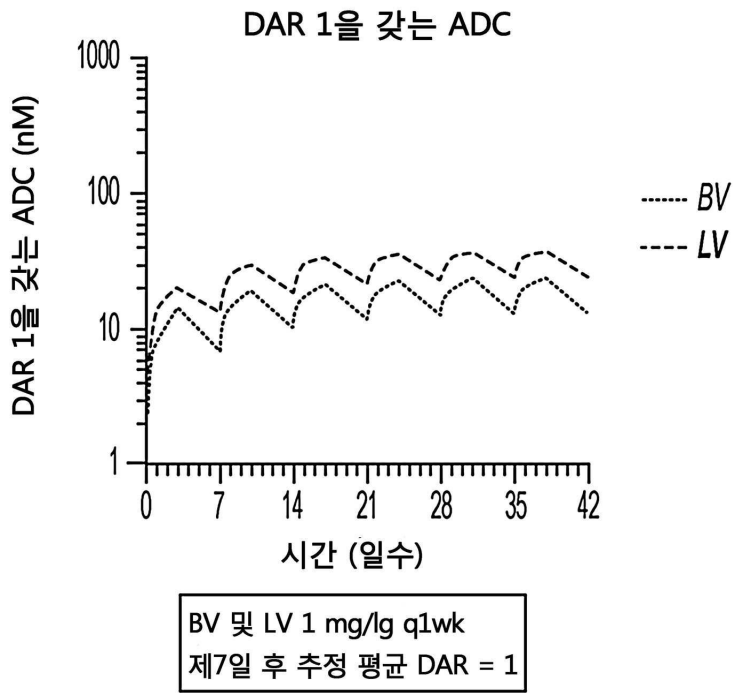
BV 및 LV 1 mg/lg q1wk
제7일 후 추정 평균 DAR = 1

도면5c

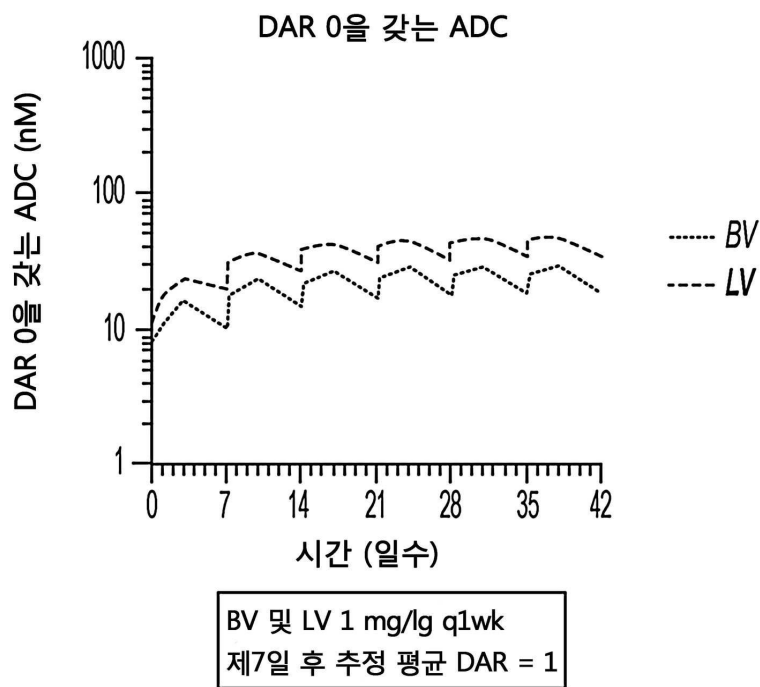


BV 및 LV 1 mg/lg q1wk
제7일 후 추정 평균 DAR = 1

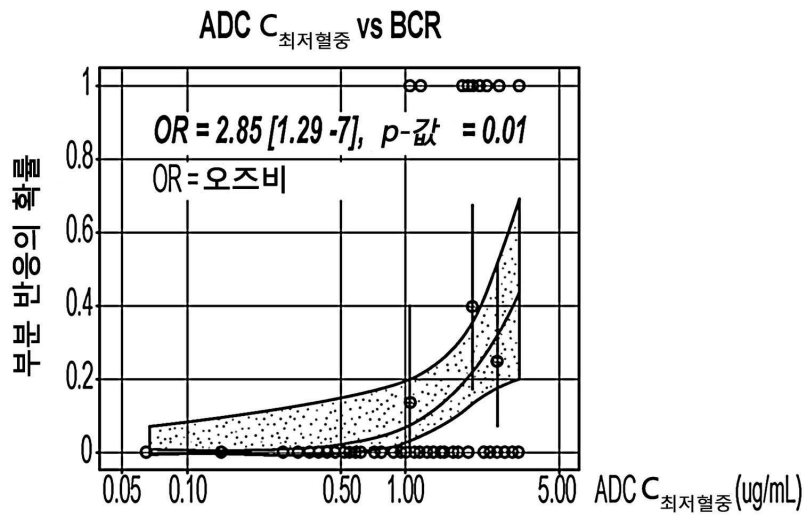
도면5d



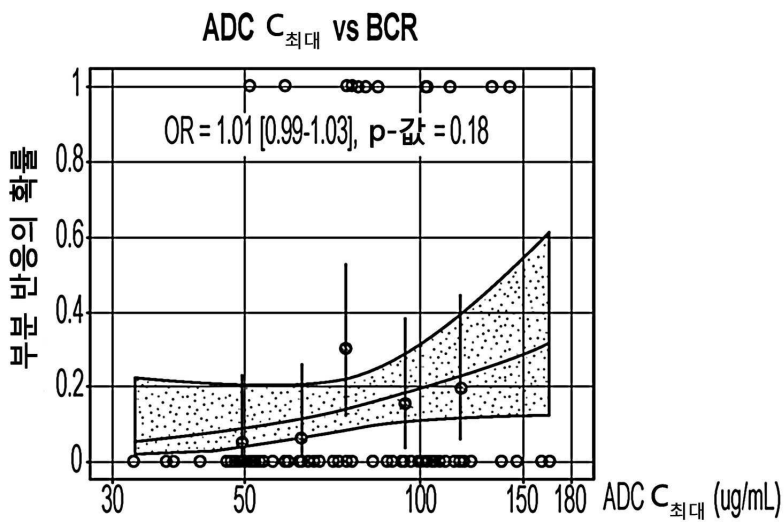
도면5e



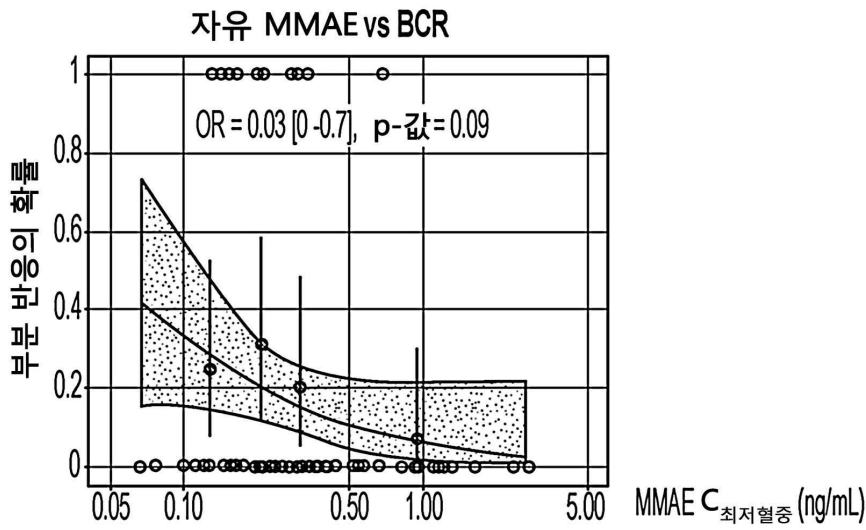
도면6a



도면6b



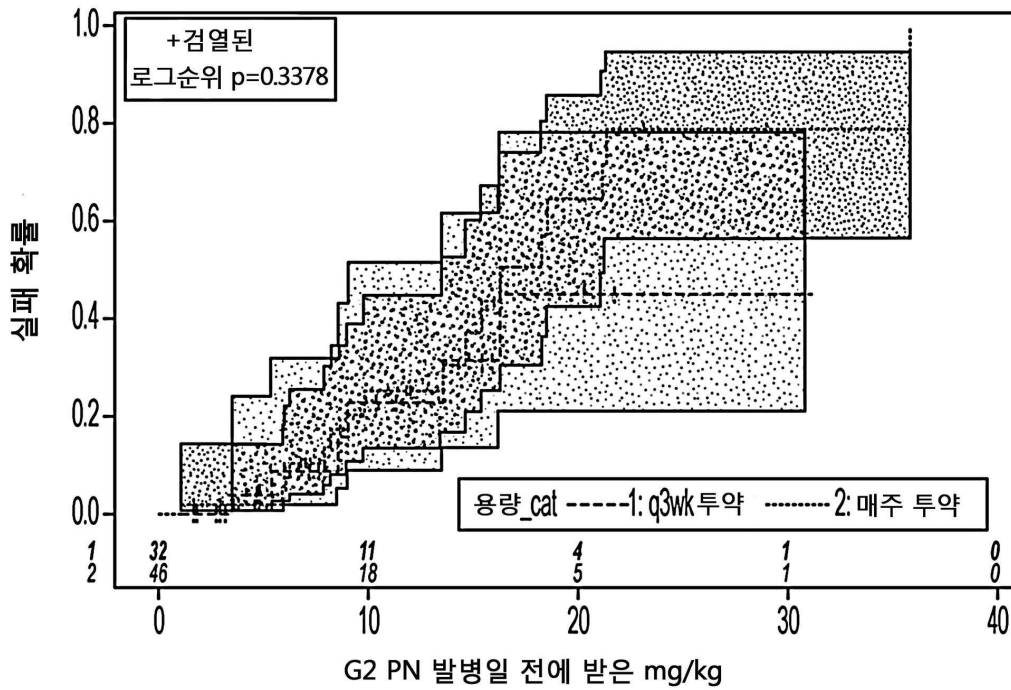
도면6c



도면7a

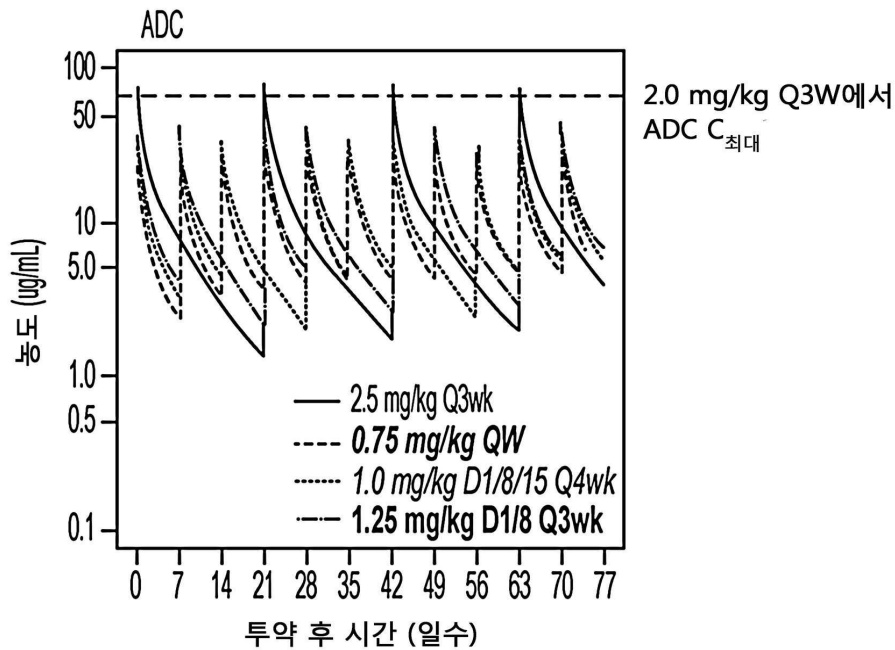
	표준화된 용량 수준 (mg/kg/wk)							Total
	0.4	0.45	0.6	0.75	0.9	1.05	1.2	
BV 연구 35-01 Q3W								
n	3	0	12	0	11	0	1	27
PN	0		50%		64%		0	48%
Gr≥2 PN	0		17%		27%		0	19%
호중구감소증	0		42%		45%		0	37%
BV 연구 35-02 Q1W								
n	0	3	5	11	12	6	0	37
PN		33%	80%	73%	75%	83%		73%
Gr≥2 PN		0	40%	27%	33%	67%		35%
호중구감소증		33%	0	18%	17%	17%		16%

도면7b

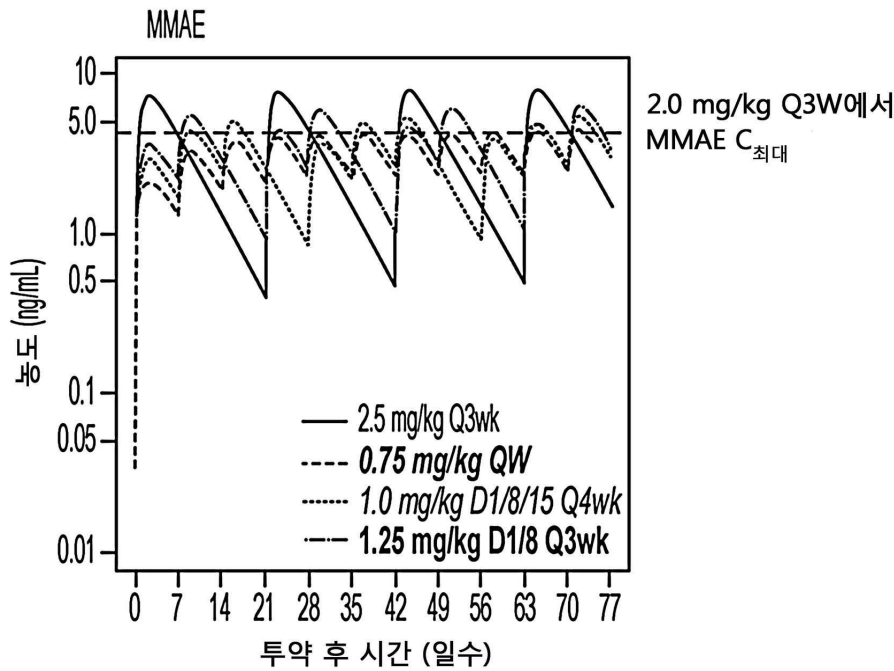


CPH 퇴축	HR	95% CI	P-값
Q1주 vs. Q3주	1.29	(0.49, 3.40)	0.61

도면8a



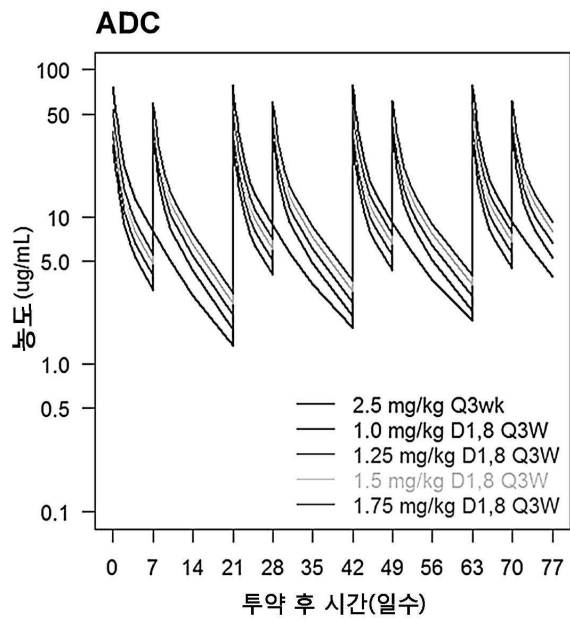
도면8b



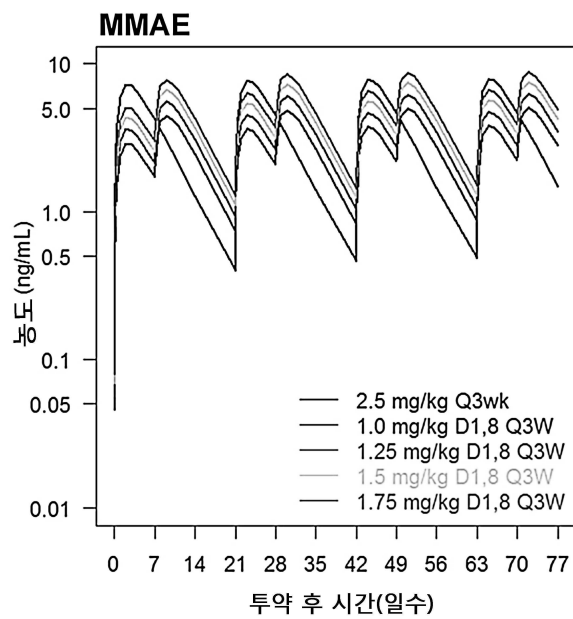
도면8c

시뮬레이션 시나리오	용량 (mg / kg)	투약 스케줄	용량 강도 (mg / kg / wk)	C _{최대,ss} / C _{최저혈중,ss, c2}		AUC _{tau, c2}	
				ADC (ug/mL)	MMAE (ng/mL)	ADC (ug*일 / mL)	MMAE (ng*일 / mL)
1	2.5	D1 Q3wk	0.83	78.1/1.75	7.69/0.46	208	67.9
2	0.75	QW	0.75	27.1/4.18	4.23/2.3	184	71
3	1.0	D1,8,15 Q4wk	0.75	35.7/2.43	5.41/ 0.91	253	92.4
4	1.25	D1,8 Q3wk	0.83	43.4/2.61	6.06/1.02	207	73.9

도면9a



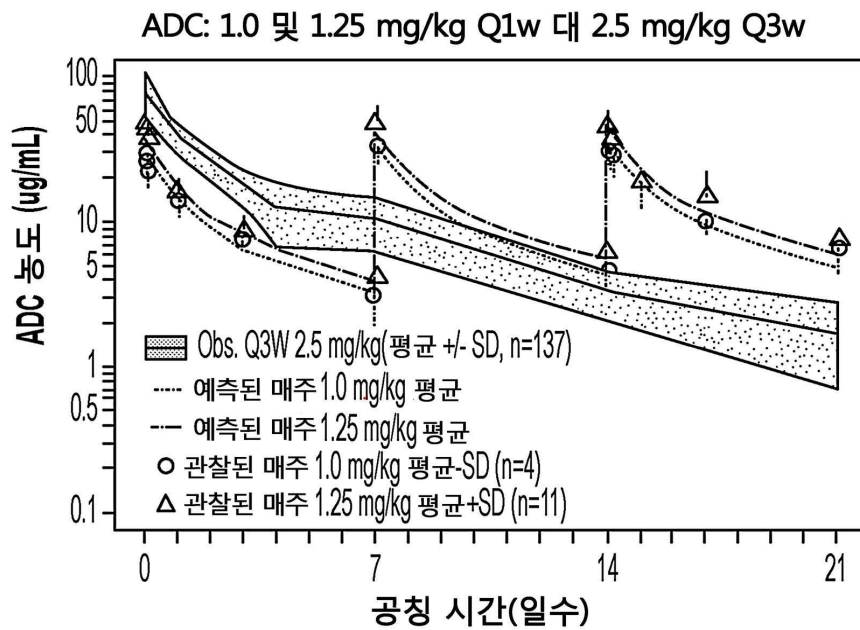
도면9b



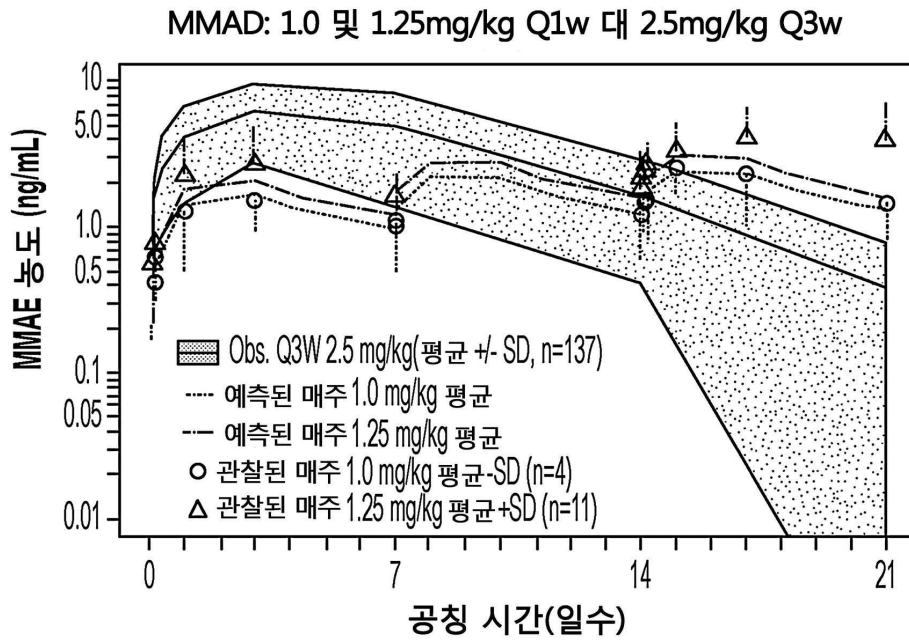
도면9c

시뮬레이션 시나리오 os	용량 (mg / kg)	투약 스케줄	3주 사이클당 총 용량 (mg/kg)	C _{최대 C3}		AUC _{0-21d, C3}	
				ADC (ug/mL)	MMAE (ng/mL)	ADC (ug*일 / mL)	MMAE (ng*일 / mL)
1	2.5	Q3wk	2.5	78.5	7.80	215	69.3
2	1.0	D1, 8 Q3wk	2.0	35	4.95	171	60.9
3	1.25	D1, 8 Q3wk	2.5	43.7	6.19	214	76.2
4	1.5	D1, 8 Q3wk	3.0	52.5	7.43	257	91.4
5	1.75	D1, 8 Q3wk	3.5	61.2	8.67	299	107

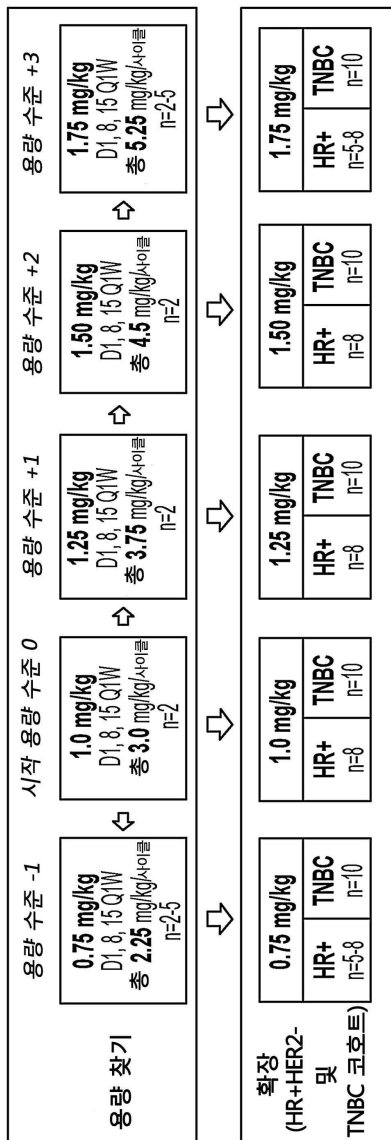
도면10a



도면10b



도면11



서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> SEATTLE GENETICS, INC.
- <120> HUMANIZED ANTI-LIV1 ANTIBODIES FOR THE TREATMENT OF CANCER
- <130> 76168-20021.40
- <140> Not Yet Assigned
- <141> Concurrently Herewith
- <150> US 63/031,496
- <151> 2020-05-28
- <150> US 63/003,613
- <151> 2020-04-01
- <150> US 62/890,498

<151> 2019-08-22

<150> US 62/877,233

<151> 2019-07-22

<160> 2

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400>

1

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Thr Ile Glu Asp Tyr

 20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Gly Pro Lys Phe

 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

 85 90 95

Ala Val His Asn Ala His Tyr Gly Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 2

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Pro Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Thr Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg