(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0028492
(43) 공개일자 2023년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6803 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7002734
(22) 출원일자(국제) 2021년06월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/067855
(87) 국제공개번호 WO 2022/002940
국제공개일자 2022년01월06일
(30) 우선권주장
63/045,448 2020년06월29일 미국(US)
63/094,571 2020년10월21일 미국(US)

(71) 출원인
젠맵 에이/에스
덴마크 1560 코펜하겐 브이 칼베보드 브뤼게 43
(72) 발명자
랑왈라, 레쉬마,에이,
미국 19118 펜실베이니아 필라델피아
(74) 대리인
양영준, 김영

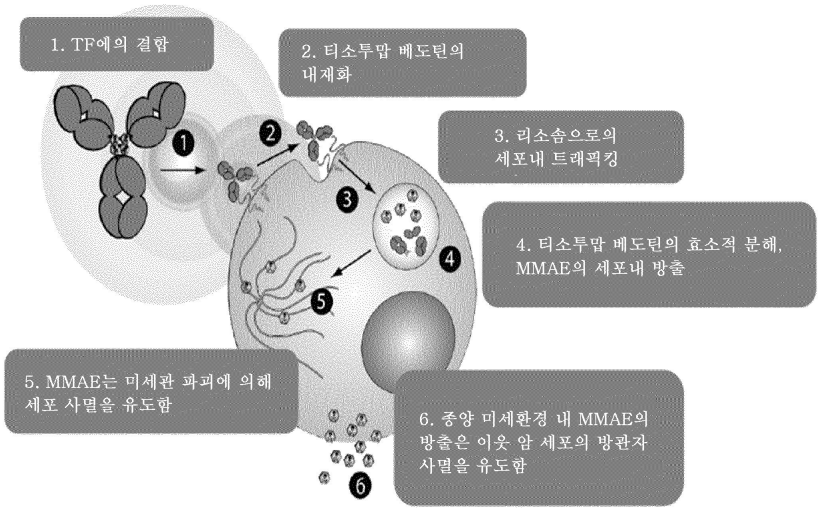
전체 청구항 수 : 총 93 항

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

(57) 요 약

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

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/36 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 6

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 11

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 14

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 17

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 65세 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

청구항 26

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개

월 미만인 방법.

청구항 31

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

청구항 36

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

청구항 41

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

청구항 45

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

청구항 46

대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투

여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 객관적 반응률이 적어도 대략 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

청구항 51

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 방법.

청구항 52

제26항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 방법.

청구항 53

제26항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험한 것인 방법:

a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴,

c) 파클리탁셀 및 토포테칸,

d) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴,

e) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

f) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸.

청구항 54

제26항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

청구항 55

제26항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 56

제26항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 선암종인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 선편평세포 암종인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 편평 세포 암종인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 비-편평 세포 암종인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 재발성 또는 전이성 자궁경부암인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 후에 재발되었으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

청구항 65

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제인 방법.

청구항 66

제62항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보가 아닌 것인 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 방법.

청구항 69

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받은 것인 방법.

청구항 70

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않은 것인 방법.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 1차 선행 전신 요법을 받은 것인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 2차 선행 전신 요법을 받은 것인 방법.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료에 반응하지 않은 것인 방법.

청구항 74

제71항 또는 제72항에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료 후에 재발된 것인 방법.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 진행 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 방법.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 방법.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 방법.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 방법.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는 것인 방법.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

청구항 81

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있고, 1건 이상의 유해 사건을 예방하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건 후에 항체-약물 접합체의 용량이 감소되는 것인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg에서 1.3 mg/kg으로 감소되는 것인 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 용량이 1.3 mg/kg에서 0.9 mg/kg으로 감소되는 것인 방법.

청구항 85

제80항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증 또는 전반적 신체 건강 악화인 방법.

청구항 86

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 방법.

청구항 87

제80항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 방법.

청구항 88

제80항 또는 제81항에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 방법.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로서 투여되는 것인 방법.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인 방법.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 TF에 결합하는 항체-약물 접합체.

청구항 93

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항의 방법에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 TF에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 항-조직 인자 (TF) 항체-약물 접합체 및 암, 예컨대 진행성 자궁경부암을 치료하기 위한 그의 사용 방법에 관한 것이다.

[0003] ASCII 텍스트 파일의 서열 목록 제출

[0004] ASCII 텍스트 파일의 하기 제출 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다: 서열 목록의 컴퓨터 판독가능 형태 (CRF).

배 경 기 술

[0005] 트롬보플라스틴, 인자 III 또는 CD142로도 불리는 조직 인자 (TF)는 정상 생리학적 조건 하에 응고 경로에서 기능하는 막횡단 당단백질이다. 문헌 [Lwaleed et al., 2007, Biol. Res. Nurs., 9:97-107]을 참조한다. TF는 지모겐 프로트롬빈으로부터의 트롬빈 형성의 개시에 필요하다. 트롬빈 형성은 궁극적으로 혈액 응고를 초래한다. TF는 세포가 혈액 응고 캐스케이드를 개시하는 것을 가능하게 하고, 이는 세린 프로테아제 응고 인자 VII (FVII)에 대한 고친화도 수용체로서 기능한다. 생성된 복합체는 특이적 제한 단백질분해에 의한 응고 프로테아제 캐스케이드의 개시를 담당하는 촉매 사건을 제공한다. 비기능성 전구체로서 순환하는 이들 프로테아제 캐스케이드의 다른 보조인자와는 달리, TF는 세포 표면 상에서 발현될 때 완전히 기능성인 강력한 개시제이다. 종양발생에서, TF는 종양-연관 혈관신생, 진행 및 전이에서 역할을 한다. 문헌 [Anand et al., 2012, Thromb. Res., 129 Suppl 1:S46-9 및 Foster et al., 2006, Clin. Chim. Acta., 364:12-21]을 참조한다. TF 발현은 고형 종양에서의 불량한 임상 결과와 연관되었고, TF는 자궁경부암에서 고도로 발현된다 (문헌 [Zhao et al., 2018, Exp. Ther. Med., 16:4075-81] 참조).

[0006] 자궁경부암은 전세계적으로 여성에서 4번째로 가장 흔하고 4번째로 주된 암-관련 사망 원인이다. 재발성 또는 전이성 자궁경부암 (r/mCC)을 갖는 환자는 불량한 예후를 갖고, 전이성 질환으로 진단된 여성은 단지 17%의 5-년 생존율을 갖는다. 베바시주맙과 조합된 이중 화학요법 (파클리탁셀-백금 또는 파클리탁셀-토포테칸)은, 적격인 경우, r/mCC를 갖는 환자에 대한 현행 1차 (1L) 표준-관리 (SOC)이다. 문헌 [Tewari et al., 2014, N.

Engl. J. Med., 370:734-43]을 참조한다. 그러나, 대다수의 환자는 1L 치료 후에 재발되고, 현재 SOC는 2차 또는 그 이후 (2L+) 세팅에서의 치료에 대해 확립되어 있지 않다. 1L 세팅에서의 이중 화학요법 플러스 베바시주맙의 채택 전에 (문헌 [Miller et al., 2008, Gynecol. Oncol., 110:65-70] 참조), 기존의 2L+ 치료 옵션 (즉, 단일-작용제 화학요법, 베바시주맙)은 4.5% 내지 15%의 반응률 및 <8개월의 중앙 생존을 입증하였다. 현행 1L SOC 후의 2L+ 치료 결과에 대한 데이터는 제한적이다. 단일-기관 연구는 2L 치료에 대해 ≤6% 및 3차 (3L) 치료에 대해 대략 3%의 낮은 반응률을 나타냈다. 문헌 [McLachlan et al., 2017, Clin Oncol (R. Coll. Radiol.), 28:153-60]을 참조한다. 2018년에, 펨브롤리주맙 (항-프로그램화된 사멸 1 항체)은 프로그램화된 사멸-리간드 1 (PD-L1)-양성 (복합 양성 점수 ≥1%) r/mCC를 갖는 환자의 2L+ 치료에 대해 미국에서 가속 승인을 받았다. 펨브롤리주맙의 객관적 반응률 (ORR)은 환자의 42%가 이전에 베바시주맙으로 치료된 이 세팅에서 14%였다. 문헌 [Corp. MSD. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 06/2018]을 참조한다. 연구에 등록된 대부분의 환자는 편평 조직학 (92%)을 가졌고 (동일 문헌), 따라서 비편평 조직학을 갖는 환자에서의 펨브롤리주맙의 효능에 대해서는 거의 공지되어 있지 않다. 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 대다수의 2차 (및 그 초과) 환자는 펨브롤리주맙을 사용한 치료로부터 이익을 얻지 않는다. 이들 데이터는 이전에 베바시주맙의 존재 또는 부재 하에 이중 화학요법으로 치료되었고 바이오마커 발현에 의해 제한되지 않은 보다 넓은 r/mCC 환자 집단에 걸쳐 임상 이익을 제공하는 보다 효과적인 요법에 대한 즉각적인 필요를 강조한다.

[0007] 본 발명은 특히 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 고도로 특이적이고 효과적인 항-TF 항체-약물 접합체를 제공함으로써 이러한 필요를 충족시킨다.

[0008] 특허 출원, 특허 공개 및 과학 문헌을 포함한 본원에 인용된 모든 참고문헌은, 각각의 개별 참고문헌이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함된다고 나타낸 바와 같이, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명의 내용

[0009] 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 하기로 치료되었다:

[0010] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0011] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0012] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0013] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 하기로 치료되었다:

[0014] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0015] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0016] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0017] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 하기로 치료되었다:

[0018] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0019] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0020] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0021] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 1의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 하기로 치료되었다:

[0022] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0023] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0024] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0025] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 65세 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 하기로 치료되었다:

[0026] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0027] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0028] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0029] 임의의 상기 방법 또는 실시양태의 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

[0030] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

[0031] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존

을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

[0032] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

[0033] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

[0034] 또한, 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이고, 여기서 항체-약물 접합체는 2.0 mg/kg의 용량으로 3주마다 1회 투여되고, 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 대략 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도

약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이다.

[0035] 임의의 상기 방법 또는 실시양태의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험하였다:

[0036] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0037] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴,

[0038] c) 파클리탁셀 및 토포테칸,

[0039] d) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0040] e) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0041] f) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 비-편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 또는 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 후에 재발되었으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제이다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치유 요법에 대한 후보가 아니다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 1차 선행 전신 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 2차 선행 전신 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선행 전신 요법을 사용한 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 선행 전신 요법을 사용한 치료 후에 재발되었다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로는 정맥내이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있고, 1건 이상의 유해 사건을 예방하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건 후에 항체-약물 접합체의 용량은 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg에서 1.3 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg에서 0.9 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증 또는 전반적 신체 건강 악화이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 단독요법으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 항체-약물 접합체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 존재한다.

[0042] 또한, 본원에 제공된 임의의 방법 또는 실시양태에 사용하기 위한 TF에 결합하는 항체-약물 접합체가 본원에 제공된다.

[0043] 또한, 본원에 제공된 임의의 방법 또는 실시양태에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 TF에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도가 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0044] 도 1은 항체-약물 접합체 티소투맙 베도틴의 작용 메카니즘 (MOA)을 보여주는 다이어그램이다.

도 2는 적어도 1차의 선행 전신 요법을 받은, 이전에 치료된, 재발성 또는 전이성 암을 갖는 환자에서의 티소투맙 베도틴을 사용한 치료에 대한 II상 연구 설계를 보여주는 다이어그램이다. [a]는 질환 진행까지 각각의 주기의 제1일에서의 티소투맙 베도틴 2.0 mg/kg 주입을 나타낸다. 각각의 치료 주기는 3주 (Q3W)였다. [b]는 치료 지연에 상관없이 치료의 처음 30주 동안은 6주 (± 7일)마다 및 그 후에는 12주 (± 7일)마다의 CT 또는 MRI 스캔을 나타낸다.

도 3은 II상 연구의 환자 흐름도 및 배치이다.

도 4는 각각의 대상체에서의 표적 병변 반응을 보여주는 다이어그램이다. 막대는 각각의 대상체에 대한 기준선 대비 병변 크기의 최상의 퍼센트 변화를 나타낸다.

도 5는 시간 경과에 따른 반응에 남아있는 대상체의 퍼센트를 보여주는 그래프이다.

도 6은 시간 경과에 따른 무진행 생존을 나타내는 대상체의 퍼센트를 보여주는 그래프이다.

도 7은 시간 경과에 따른 생존 대상체의 퍼센트를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] I. 정의

[0046] 본 개시내용이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본원에서 달리 명확히 제공된 경우를 제외하고는, 본 출원에 사용된 하기 각각의 용어는 하기 제시된 의미를 가질 것이다. 추가의 정의는 본 출원 전체에 걸쳐 제시된다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "및/또는"은 다른 것과 함께 또는 없이 2가지 명시된 특색 또는 성분 각각의 구체적인 개시내용으로 고려되어야 한다. 따라서, 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독) 및 "B" (단독)을 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B 및/또는 C"와 같은 어구에 사용된 용어 "및/또는"은 하기 각각의 측면을 포괄하는 것으로 의도된다: A, B 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독).

[0048] 본원에 기재된 본 발명의 측면 및 실시양태는 "포함하는", "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 측면 및 실시양태를 포함하는 것으로 이해된다.

[0049] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 관련된 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press]은 통상의 기술자에게 본 개시내용에 사용된 많은 용어의 일반적 사전을 제공한다.

[0050] 단위, 접두어 및 기호는 시스템 인터내셔날 드 유니테스 (SI) 허용 형태로 나타내어진다. 수치 범위는 범위를 정의하는 수를 포함한다. 본원에 제공된 표제는 본 개시내용의 다양한 측면을 제한하는 것이 아니며, 이는 본 명세서를 전체로서 참조할 수 있다. 따라서, 바로 하기에 정의되는 용어는 본 명세서 그 전문을 참조하여 보다 충분히 정의된다.

[0051] 용어 "조직 인자", "TF", "CD142", "조직 인자 항원", "TF 항원" 및 "CD142 항원"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되고, 달리 명시되지 않는 한, 세포에 의해 자연적으로 발현되거나 또는 조직 인자 유전자로 형질감염된 세포 상에서 발현되는 인간 조직 인자의 임의의 변이체, 이소형 및 종 상동체를 포함한다. 조직 인자는 서열 진

뱅크(Genbank) 수탁번호 NP_001984일 수 있다.

[0052] 용어 "이뮤노글로불린"은 1쌍의 저분자량 경쇄 (L) 및 1쌍의 중쇄 (H)의 2쌍의 폴리펩티드 쇄로 이루어지고, 4개 모두 디술피드 결합에 의해 상호연결된, 구조적으로 관련된 당단백질의 부류를 지칭한다. 이뮤노글로불린의 구조는 잘 특징화되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N .Y. (1989))]을 참조한다. 간략하게, 각각의 중쇄는 전형적으로 중쇄 가변 영역 (본원에서 V_H 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역 (C_H 또는 CH)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 전형적으로 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3으로 구성된다. 중쇄는 일반적으로 소위 "힌지 영역"에서 디술피드 결합을 통해 상호-연결된다. 각각의 경쇄는 전형적으로 경쇄 가변 영역 (본원에서 V_L 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역 (C_L 또는 CL)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 전형적으로 1개의 도메인, C_L로 구성된다. CL은 κ (카파) 또는 λ (람다) 이소형일 수 있다. 용어 "불변 도메인" 및 "불변 영역"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 이뮤노글로불린은 IgA, 분비형 IgA, IgG 및 IgM을 포함하나 이에 제한되지는 않는 통상적으로 공지된 이소형 중 임의의 것으로부터 유래될 수 있다. IgG 하위부류는 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 인간 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "이소형"은 중쇄 불변 영역 유전자에 의해 코딩되는 항체 부류 또는 하위부류 (예를 들어, IgM 또는 IgG1)를 지칭한다.

[0053] 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체를 항원에 결합시키는데 관여하는 항체 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 지칭한다. 천연 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 (각각 V_H 및 V_L)은, 프레임워크 영역 (FR)으로 지칭되는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성-결정 영역 (CDR)으로도 지칭되는 초가변성의 영역 (또는 서열 및/또는 구조적으로 한정된 루프의 형태가 초가변일 수 있는 초가변 영역)으로 추가로 세분될 수 있다. "초가변 영역" 또는 "HVR"과 동의어인 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및/또는 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 비-인접 서열을 지칭하는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에 3개의 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) 및 각각의 경쇄 가변 영역에 3개의 CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3)이 있다. "프레임워크 영역" 및 "FR"은 중쇄 및 경쇄의 가변 영역의 비-CDR 부분을 지칭하는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 일반적으로, 각각의 전장 중쇄 가변 영역에 4개의 FR (FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4), 및 각각의 전장 경쇄 가변 영역에 4개의 FR (FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4)이 있다. 각각의 V_H 및 V_L 내에서, 3개의 CDR 및 4개의 FR이 전형적으로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4 (또한 문헌 [Chothia and Lesk J. Mot. Biol., 195, 901-917 (1987)] 참조).

[0054] 본 발명의 문맥에서 용어 "항체" (Ab)는 이뮤노글로불린 분자, 이뮤노글로불린 분자의 단편 또는 이들 중 어느 하나의 유도체를 지칭하고, 이는 전형적인 생리학적 조건 하에 적어도 약 30분, 적어도 약 45분, 적어도 약 1시간 (h), 적어도 약 2시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간 (h), 약 24시간 또는 그 초과, 약 48시간 또는 그 초과, 약 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과 등과 같은 유의한 기간, 또는 임의의 다른 관련된 기능적으로 규정된 기간 (예컨대 항원에 대한 항체 결합과 연관된 생리학적 반응을 유도, 촉진, 증진 및/또는 조정하는데 충분한 시간 및/또는 항체가 이펙터 활성을 동원하는데 충분한 시간)의 반감기로 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 갖는다. 이뮤노글로불린 분자의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체 (Ab)의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포 (예컨대 이펙터 세포) 및 보체계의 성분, 예컨대 보체 활성화의 전형적 경로의 제1 성분인 C1q를 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 이뮤노글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 항체는 또한 이중특이적 항체, 디아바디, 다중특이적 항체 또는 유사한 분자일 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 단일 1차 아미노산 서열에 의해 재조합적으로 생산된 항체 분자의 제제를 지칭한다. 모노클로날 항체 조성물은 특정한 에피토프에 대해 단일 결합 특이성 및 친화도를 디스플레이한다. 따라서, 용어 "인간 모노클로날 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는, 단일 결합 특이성을 디스플레이하는 항체를 지칭한다. 인간 모노클로날 항체는 불멸화 세포에 융합된 인간 중쇄 트랜스진 및 경쇄 트랜스진을 포함하는 게놈을 갖는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 비-인간 동물, 예컨대 트랜스제닉 마우스로부터 수득된 B 세포를 포함하는 하이브리도마에 의해 생성될 수 있다.

[0056] "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다 (예를 들어, TF에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 TF 이외의 다른 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없음). 그러나, TF에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 상이한 종으로부터의 TF 분자와의 교차-반응성을 가질 수 있다. 또한, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로

없을 수 있다. 한 실시양태에서, 단리된 항체는 또 다른 작용제 (예를 들어, 소분자 약물)에 부착된 항체 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단리된 항-TF 항체는 항-TF 항체와 소분자 약물 (예를 들어, MMAE 또는 MMAF)과의 접합체를 포함한다.

[0057] "인간 항체" (HuMAb)는 FR 및 CDR 둘 다 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된 것인 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 추가로, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우에, 불변 영역은 또한 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유래된다. 본 개시내용의 인간 항체는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 종, 예컨대 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 그라프팅된 것인 항체를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 동의어로 사용된다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 가변 도메인에 대해 높은 수준의 서열 상동성을 함유하도록 변형된 인간 항체 불변 도메인 및 비-인간 가변 도메인을 함유하는, 유전자 조작된 비-인간 항체를 지칭한다. 이는 함께 항원 결합 부위를 형성하는 6개의 비-인간 항체 상보성 결정 영역 (CDR)을 상동 인간 수용자 프레임워크 영역 (FR) 상으로 그라프팅함으로써 달성될 수 있다 (WO92/22653 및 EP0629240 참조). 모 항체의 결합 친화도 및 특이성을 완전히 재구성하기 위해, 모 항체 (즉, 비-인간 항체)로부터의 프레임워크 잔기의 인간 프레임워크 영역 내로의 치환 (복귀-돌연변이)이 필요할 수 있다. 구조적 상동성 모델링은 항체의 결합 특성에 중요한 프레임워크 영역 내의 아미노산 잔기를 확인하는 것을 도울 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 비-인간 CDR 서열, 주로 비-인간 아미노산 서열로의 1개 이상의 아미노산 복귀-돌연변이를 임의로 포함하는 인간 프레임워크 영역, 및 완전 인간 불변 영역을 포함할 수 있다. 임의로, 바람직한 특징, 예컨대 친화도 및 생화학적 특성을 갖는 인간화 항체를 수득하기 위해, 반드시 복귀-돌연변이일 필요는 없는 추가의 아미노산 변형이 적용될 수 있다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "키메라 항체"는 가변 영역이 비-인간 종으로부터 유래되고 (예를 들어 설치류로부터 유래되고) 불변 영역이 상이한 종, 예컨대 인간으로부터 유래된 것인 항체를 지칭한다. 키메라 항체는 항체 조작에 의해 생성될 수 있다. "항체 조작"은 항체의 상이한 종류의 변형에 대해 일반적으로 사용되는 용어이고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법이다. 특히, 키메라 항체는 문헌 [Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15]에 기재된 바와 같은 표준 DNA 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 따라서, 키메라 항체는 유전자 또는 효소 조작된 재조합 항체일 수 있다. 키메라 항체를 생성하는 것은 통상의 기술자의 지식 내에 있고, 따라서 본 발명에 따른 키메라 항체의 생성은 본원에 기재된 것 이외의 다른 방법에 의해 수행될 수 있다. 치료 용도를 위한 키메라 모노클로날 항체는 항체 면역원성을 감소시키도록 개발된다. 이들은 전형적으로 관심 항원에 특이적인 비-인간 (예를 들어 뮤린) 가변 영역, 및 인간 불변 항체 중쇄 및 경쇄 도메인을 함유할 수 있다. 키메라 항체의 문맥에서 사용된 용어 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 이뮤노글로불린의 중쇄 및 경쇄 둘 다의 CDR 및 프레임워크 영역을 포함하는 영역을 지칭한다.

[0060] "항-항원 항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, 항-TF 항체는 항원 TF에 결합하는 항체이다. 또 다른 예에서, 항-VEGF 항체는 항원 VEGF에 결합하는 항체이다.

[0061] 항체의 "항원-결합 부분" 또는 항원-결합 단편"은 전체 항체에 의해 결합된 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 단편을 지칭한다. 항체 단편 (예를 들어, 항원-결합 단편)의 예는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$; 디아바디; 선형 항체; 단일-쇄 항체 분자 (예를 들어, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 항체의 파파인 소화는 "Fab" 단편으로 불리는, 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 명칭이 용이하게 결정화되는 그의 능력을 반영한 것인 잔류 "Fc" 단편을 생성한다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원에 가교할 수 있는 $F(ab')_2$ 단편을 생성한다.

[0062] 참조 폴리펩티드 서열에 대한 "퍼센트 (%) 서열 동일성"은 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 퍼센트 서열 동일성을 달성한 후 임의의 보존적 치환을 서열 동일성의 일부로 간주하지 않으면서 참조 폴리펩티드 서열 내의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 백분율로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하기 위한 목적의 정렬은 관련 기술분야 기술 내의 다양한 방식으로, 예를 들어 공중 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 메그얼라인(Megalign) (DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교할 전장 서열에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함한, 서열 정렬을 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 예를 들어, 소정의

아미노산 서열 B에 대한, 이와의 또는 이에 대항한 소정의 아미노산 서열 A의 % 서열 동일성 (대안적으로, 소정의 아미노산 서열 B에 대한, 이와의 또는 이에 대항한 특정 % 서열 동일성을 갖거나 포함하는 소정의 아미노산 서열 A로서 표현될 수 있음)은 하기와 같이 계산된다:

[0063] X/Y 분율 x 100

[0064] 여기서 X는 A와 B의 프로그램 정렬에서 서열에 의해 동일한 매치로 스코어링된 아미노산 잔기의 수이고; Y는 B 중 아미노산 잔기의 총수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동일하지 않은 경우에, B에 대한 A의 % 서열 동일성이 A에 대한 B의 % 서열 동일성과 동일하지 않을 것임이 인지될 것이다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 미리 결정된 항원에 대한 항체의 결합의 문맥에서 용어 "결합하는", "결합한다" 또는 "특이적으로 결합한다"는 전형적으로, 예를 들어 항체를 리간드로서 사용하고 항원을 분석물로서 사용하여 옥텟 HTX 기기에서 생물층 간섭측정법 (BLI) 기술에 의해 결정하는 경우에, 약 10^{-6} M 이하, 예를 들어 10^{-7} M 이하, 예컨대 약 10^{-8} M 이하, 예컨대 약 10^{-9} M 이하, 약 10^{-10} M 이하 또는 약 10^{-11} M 또는 심지어 그 미만의 K_D에 상응하는 친화도로의 결합이고, 여기서 항체는 미리 결정된 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 다른 비-특이적 항원 (예를 들어, BSA, 카세인)에의 결합에 대한 K_D보다 적어도 10배 더 낮은, 예컨대 적어도 100배 더 낮은, 예를 들어 적어도 1,000배 더 낮은, 예컨대 적어도 10,000배 더 낮은, 예를 들어 적어도 100,000배 더 낮은 K_D에 상응하는 친화도로 미리 결정된 항원에 결합한다. 결합의 K_D가 더 낮을 때의 양은 항체의 K_D에 의존하므로, 항체의 K_D가 매우 낮은 경우에, 항원에 대한 결합의 K_D가 비-특이적 항원에 대한 결합의 K_D보다 더 낮을 때의 양은 적어도 10,000배일 수 있다 (즉, 항체는 고도로 특이적임).

[0066] 본원에 사용된 용어 "K_D" (M)는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 친화도 및 K_D는 반비례로 관련되고, 즉 보다 높은 친화도는 보다 낮은 K_D를 지칭하는 것으로 의도되고, 보다 낮은 친화도는 보다 높은 K_D를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "k_d" (sec^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 해리율 상수를 지칭한다. 상기 값은 또한 k_{off} 값으로 지칭된다.

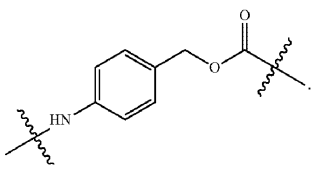
[0068] 본원에 사용된 용어 "k_a" (M^{-1} x sec^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합률 상수를 지칭한다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "K_A" (M^{-1})는 특정한 항체-항원 상호작용의 회합 평형 상수를 지칭하고, k_a를 k_d로 나눔으로써 수득된다.

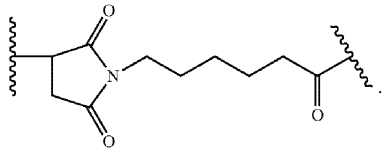
[0070] 용어 "ADC"는 본 발명의 문맥에서 본 출원에 기재된 바와 같은 또 다른 모이어티 (예를 들어, MMAE 또는 MMAF)에 커플링된 항-TF 항체를 지칭하는 항체-약물 접합체를 지칭한다.

[0071] 약어 "vc" 및 "val-cit"는 디펩티드 발린-시트룰린을 지칭한다.

[0072] 약어 "PAB"는 자기 희생적 스페이서를 지칭한다:

[0073] 

[0074] 약어 "MC"는 스트레쳐 말레이미도카프로일을 지칭한다:

[0075] 

[0076] 용어 "Ab-MC-vc-PAB-MMAE"는 MC-vc-PAB 링커를 통해 약물 MMAE에 접합된 항체를 지칭한다.

[0077] "암"은 신체 내에서의 비정상적 세포의 비제어된 성장을 특징으로 하는 다양한 질환의 광범위한 군을 지칭한다. "암" 또는 "암 조직"은 종양을 포함할 수 있다. 비조절된 세포 분열 및 성장은 이웃 조직을 침습하는 악성 종양의 형성을 야기하고, 이는 또한 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위 부분으로 전이할 수 있다. 전이 후, 원위 종양은 전이-전 종양"으로부터 유래된" 것으로 언급될 수 있다. 예를 들어, 자궁경부암"으로부터 유래된 종양"은 전이된 자궁경부암의 결과인 종양을 지칭한다.

[0078] 대상체의 "치료" 또는 "요법"은 질환과 연관된 증상, 합병증, 상태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발생, 중증도 또는 재발의 역전, 완화, 호전, 억제, 지연 또는 예방을 위한 목적으로 대상체에 대해 수행되는 임의의 유형의 개입 또는 과정 또는 대상체에 대한 활성제의 투여를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 질환은 암이다.

[0079] "대상체"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대 비-인간 영장류, 양, 개 및 설치류, 예컨대 마우스, 래트 및 기니 피그를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자" 및 "개체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0080] "유효량" 또는 "치료 유효량" 또는 "치료 유효 투여량"은 목적하는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 및 필요한 기간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 이러한 목적하는 치료 결과는 질환의 발병에 대해 대상체를 보호하거나 또는 질환 퇴행을 촉진하는 것을 포함하며, 이는 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지에 의해 입증된다. 질환 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 진료의에게 공지되어 있는 다양한 방법을 사용하여, 예컨대 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다. 항-TF 항체-약물 접합체의 치료 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별 및 체중 및 개체에서 목적하는 반응을 도출하는 항-TF 항체-약물 접합체의 능력과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 치료 유효량은 또한 치료상 유익한 효과가 항-TF 항체-약물 접합체의 임의의 독성 또는 유해 효과를 능가하는 양이다.

[0081] 약물 (예를 들어, 항-TF 항체-약물 접합체)의 치료 유효량은 "예방 유효량"을 포함하며, 이는 암이 발생할 위험이 있는 대상체 (예를 들어, 전암성 상태를 갖는 대상체) 또는 암의 재발을 앓고 있는 대상체에게 단독으로 또는 항암제와 조합되어 투여되는 경우 암의 발생 또는 재발을 억제하는 약물의 임의의 양이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량은 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지한다. 암의 발생 또는 재발을 "억제하는"은 암의 발생 또는 재발 가능성을 경감시키거나 또는 암의 발생 또는 재발을 전적으로 방지하는 것을 의미한다.

[0082] 본원에 사용된 "치료량 미만의 용량"은 과다증식성 질환 (예를 들어, 암)의 치료를 위해 단독으로 투여되는 경우 치료 화합물 (예를 들어, 항체-약물 접합체)의 통상적 또는 전형적 용량보다 더 낮은 치료 화합물의 용량을 의미한다.

[0083] 예로서, "항암제"는 대상체에서 암 퇴행을 촉진한다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 약물은 암을 제거하는 지점까지 암 퇴행을 촉진한다. "암 퇴행을 촉진하는"은 치료 유효량의 약물을 단독으로 또는 항암제와 조합하여 투여하여 종양 성장 또는 크기의 감소, 종양의 괴사, 적어도 1종의 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속기간의 증가, 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 장애의 방지를 유발하는 것을 의미한다. 추가로, 치료와 관련한 용어 "유효한" 및 "유효성"은 약리학적 유효성과 생리학적 안전성 둘 다를 포함한다. 약리학적 유효성은 환자에서 암 퇴행을 촉진하는 약물의 능력을 지칭한다. 생리학적 안전성은 약물의 투여로 인한 세포, 기관 및/또는 유기체 수준에서의 독성 또는 다른 유해한 생리학적 효과 (유해 효과)의 수준을 지칭한다.

[0084] "지속 반응"은 치료 중지 후에 종양 성장 감소에 대한 지속된 효과를 지칭한다. 예를 들어, 종양 크기는 투여 단계 초기의 크기와 비교하여 동일하거나 더 작게 남아있을 수 있다. 일부 실시양태에서, 지속 반응은 치료 지속기간과 적어도 동일하거나 치료 지속기간의 적어도 1.5X, 2.0X, 2.5X 또는 3.0X 길이인 지속기간을 갖는다.

[0085] 본원에 사용된 "완전 반응" 또는 "CR"은 모든 표적 병변의 소멸을 지칭하고; "부분 반응" 또는 "PR"은 기준선의 가장 긴 직경의 합계 (SLD)를 참조로 하여, 표적 병변의 SLD의 적어도 30% 감소를 지칭하고; "안정 질환" 또는 "SD"는 치료가 시작된 이후 가장 작은 SLD를 참조로 하여, PR의 자격을 갖는 표적 병변의 충분한 수축도 없고 "진행성 질환" 또는 "PD"의 자격을 갖는 충분한 증가도 없는 것을 지칭한다.

[0086] 본원에 사용된 "무진행 생존" 또는 "PFS"는 치료될 질환 (예를 들어, 암)이 악화되지 않는 치료 동안 및 치료

후의 시간의 길이를 지칭한다. 무진행 생존은 환자가 완전 반응 또는 부분 반응을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정 질환을 경험한 시간의 양을 포함할 수 있다.

[0087] 본원에 사용된 "객관적 반응률" 또는 "ORR"은 완전 반응 (CR)률과 부분 반응 (PR)률의 합계를 지칭한다.

[0088] 본원에 사용된 "전체 생존" 또는 "OS"는 특정한 지속기간 후에 살아있을 가능성이 있는 군 내 개체의 백분율을 지칭한다.

[0089] 본원에 언급된 용어 "체중-기준 용량"은 환자에게 투여되는 용량이 환자의 체중을 기준으로 하여 계산된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 60 kg 체중을 갖는 환자가 2 mg/kg의 항-TF 항체-약물 접합체를 필요로 할 때, 투여를 위해 항-TF 항체-약물 접합체의 적절한 양 (즉, 120 mg)을 계산하고 이를 사용할 수 있다.

[0090] 본 개시내용의 방법 및 투여량과 관련하여 용어 "균일 용량"의 사용은 환자의 체중 또는 체표면적 (BSA)과 무관하게 환자에게 투여되는 용량을 의미한다. 따라서 균일 용량은 mg/kg 용량으로 제공되는 것이 아니라, 오히려 작용제 (예를 들어, 항-TF 항체-약물 접합체)의 절대량으로 제공된다. 예를 들어, 60 kg 사람 및 100 kg 사람은 동일한 용량의 항체-약물 접합체 (예를 들어, 240 mg의 항-TF 항체-약물 접합체)를 받을 것이다.

[0091] 어구 "제약상 허용되는"은 물질 또는 조성물이 제제를 구성하는 다른 성분들 및/또는 그를 사용하여 치료될 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다.

[0092] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 예시적인 염은 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트 "메실레이트", 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 파모에이트 (즉, 4,4'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨) 염, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘) 염 및 암모늄 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은 또 다른 분자, 예컨대 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대 이온의 내포를 수반할 수 있다. 반대 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 추가로, 제약상 허용되는 염은 그의 구조 내에 1개 초과의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 일부인 경우는 다중 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 하전된 원자 및/또는 1개 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0093] "투여하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 대상체에게 치료제를 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 항-TF 항체-약물 접합체의 예시적인 투여 경로는 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척추 또는 다른 비경구 투여 경로, 예를 들어 주사 또는 주입 (예를 들어, 정맥내 주입)을 포함한다. 본원에 사용된 어구 "비경구 투여"는 통상적으로 주사에 의한, 경장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 뿐만 아니라 생체내 전기천공을 포함한다. 치료제는 비-비경구 경로를 통해 또는 경구로 투여될 수 있다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어 비강내로, 질로, 직장으로, 설하로 또는 국소로를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어 1회, 복수회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0094] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "기준선" 또는 "기준선 값"은 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체)의 투여 전에 또는 요법의 투여를 시작할 때 증상의 측정치 또는 특징화를 지칭할 수 있다. 기준선 값을 참조 값과 비교하여 본원에서 고려되는 TF-연관 질환 (예를 들어, 자궁경부암)의 증상의 감소 또는 개선을 결정할 수 있다. 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "참조" 또는 "참조 값"은 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체)의 투여 후 증상의 측정치 또는 특징화를 지칭할 수 있다. 참조 값은 투여 요법 또는 치료 주기 동안 또는 투여 요법 또는 치료 주기의 완료 시에 1회 이상 측정될 수 있다. "참조 값"은 절대 값; 상대 값; 상한치 및/또는 하한치를 갖는 값; 값의 범위; 평균 값; 중앙 값; 평균값; 또는 기준선 값과 비교한 값일 수 있다.

[0095] 유사하게, "기준선 값"은 절대 값; 상대 값; 상한치 및/또는 하한치를 갖는 값; 값의 범위; 평균 값; 중앙 값; 평균값; 또는 참조 값과 비교한 값일 수 있다. 참조 값 및/또는 기준선 값은 하나의 개체로부터, 두 상이한 개

체로부터 또는 개체의 군 (예를 들어, 2, 3, 4, 5 또는 그 초과의 개체의 군)으로부터 얻어질 수 있다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "단독요법"은 항체-약물 접합체가 치료 주기 동안 대상체에게 투여되는 유일한 항암제라는 것을 의미한다. 그러나, 다른 치료제가 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 기저 암 자체가 아니라 암과 연관된 증상, 예를 들어 염증, 통증, 체중 감소 및 전신 권태를 치료하기 위해 암을 갖는 대상체에게 투여되는 항염증제 또는 다른 작용제가 단독요법의 기간 동안 투여될 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 "유해 사건" (AE)은 의학적 치료의 사용과 연관된, 임의의 바람직하지 않고 일반적으로 의도되지 않거나 원하지 않는 징후 (비정상적 실험실 소견 포함), 증상 또는 질환이다. 의학적 치료는 1건 이상의 연관된 AE를 가질 수 있고 각각의 AE는 동일하거나 상이한 수준의 중증도를 가질 수 있다. "유해 사건을 변경시킬" 수 있는 방법에 대한 언급은 상이한 치료 요법의 사용과 연관된 1종 이상의 AE의 발생률 및/또는 중증도를 감소시키는 치료 요법을 의미한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은 "심각한 유해 사건" 또는 "SAE"는 하기 기준 중 하나를 충족시키는 유해 사건이다:

[0099] ● 치명적이거나 또는 생명-위협적임 (심각한 유해 사건의 정의에서 사용된 바와 같이, "생명-위협적"은 환자가 사건 당시 사망 위험이 있었던 사건을 지칭하며; 이는 더 중증인 경우에 가설적으로 사망을 초래할 수 있는 사건을 지칭하지는 않음).

[0100] ● 지속적 또는 유의한 장애/무능을 초래함.

[0101] ● 선천성 기형/출생 결함을 구성함.

[0102] ● 의학적으로 유의함, 즉 환자를 위태롭게 하거나 또는 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위해 의학적 또는 외과적 개입을 필요로 할 수 있는 사건으로서 정의됨. AE가 "의학적으로 중요한지" 여부를 결정하는 데 의학적 및 과학적 판단이 수행되어야 함.

[0103] ● 하기를 제외하고는 입원환자의 입원 또는 기존 입원의 연장을 필요로 함: 1) 상태의 임의의 악화와 연관되지 않은 기저 질환의 상용적인 치료 또는 모니터링, 2) 연구 중인 적응증과 무관하고 사전 동의서에 서명한 이래로 악화되지 않은 기존 상태에 대한 선택적 또는 사전-계획된 치료, 및 환자의 전반적 상태의 임의의 악화의 부재하에 사회적 이유 및 유예 가료.

[0104] 대안적 사용 (예를 들어, "또는")은 대안 중 하나, 둘 다 또는 그의 임의의 조합을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 단수 형태는 임의의 언급되거나 열거된 성분 중 "하나 이상"을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[0105] 용어 "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 특정한 값 또는 조성에 대해 허용 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 부분적으로, 이러한 값 또는 조성이 측정 또는 결정되는 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 좌우될 것이다. 예를 들어, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 관련 기술분야에서의 실시에 따라 1 또는 1 초과의 표준 편차 내에 있음을 의미할 수 있다. 대안적으로, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"은 최대 20%의 범위를 의미할 수 있다. 추가로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 용어는 값의 최대 한 자릿수 또는 최대 5배를 의미할 수 있다. 특정한 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, "약" 또는 "본질적으로 포함하는"의 의미는 그러한 특정한 값 또는 조성에 대한 허용 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "약 매주 1회", "약 2주마다 1회", "약 3주마다 1회" 또는 임의의 다른 유사한 투여 간격 용어는 대략적인 횟수를 의미한다. "약 매주 1회"는 7일 ± 1일마다, 즉 6일마다 내지 8일마다를 포함할 수 있다. "약 2주마다 1회"는 14일 ± 2일마다, 즉 12일마다 내지 16일마다를 포함할 수 있다. "약 3주마다 1회"는 21일 ± 3일마다, 즉 18일마다 내지 24일마다를 포함할 수 있다. 유사한 근사치가, 예를 들어 약 4주마다 1회, 약 5주마다 1회, 약 6주마다 1회 및 약 12주마다 1회에 적용된다. 일부 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주 중 임의의 날에 투여될 수 있고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주 중 임의의 날에 투여될 수 있다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 약 6주마다 1회 또는 약 12주마다 1회의 투여 간격은, 제1 용량이 제1주의 특정한 날 (예를 들어, 월요일)에 투여되고, 이어서 다음 용량이 각각 제6주 또는 제12주의 동일한 날 (즉, 월요일)에 투여된다는 것을 의미한다.

[0107] 본원에 기재된 바와 같은, 임의의 농도 범위, 백분율 범위, 비 범위 또는 정수 범위는 달리 나타내지 않는 한, 언급된 범위 내의 임의의 정수 값, 및 적절한 경우에, 그의 분율 (예컨대 정수의 1/10 및 1/100)을 포함하는 것

으로 이해되어야 한다.

[0108] 본 개시내용의 다양한 측면이 하기 서브섹션에서 추가로 상세하게 기재된다.

[0109] II. 항체-약물 접합체

[0110] 본 발명은 대상체에서의 암의 치료에 유용한 항-TF 항체-약물 접합체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행 병기 자궁경부암 (예를 들어, 3기 자궁경부암 또는 4기 자궁경부암 또는 전이성 자궁경부암)이다. 일부 실시양태에서, 진행성 자궁경부암은 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 본원의 실시예의 II상 임상 시험에 기재된 바와 같이, 티소투맙 베도틴은 재발된, 재발성 및/또는 전이성 자궁경부암의 치료에 효과적이다. 암 조직학, 소정 차수의 요법, 시스플라틴 및 방사선을 사용한 이전 치료, 이중 화학요법과 조합된 베바시주맙을 사용한 이전 치료 및 ECOG 수행 상태를 비롯한, 치료에 대한 반응이 다양한 관심 하위군에서 관찰되었다. 놀랍게도, 티소투맙 베도틴은 이전에 베바시주맙으로 치료된 대상체를 효과적으로 치료할 수 있었으며, 이는 다른 치료, 예컨대 펨브롤리주맙에 대해서는 입증되지 않았었다. 티소투맙 베도틴은 또한 편평 및 비-편평 자궁경부암 둘 다를 치료하는 데 효과적인 반면, 펨브롤리주맙은 비-편평 자궁경부암의 치료에 효과적인 것으로 입증되지 않았다. 추가로, 티소투맙 베도틴을 사용한 치료에 의해, 이전에 치료된 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 대상체에서 IRC에 따른 임상적으로 의미있는 확인된 ORR이 24% (CI: 15.9%-33.3%)였고, 7명의 대상체가 CR (6.9%)을 달성하였다. 반응은 중앙 DOR 8.3개월 [95% CI 4.3, NR]로 지속적이었다. 전체 생존은 12.1개월이었다. 추가적으로, 티소투맙 베도틴에 대한 반응의 추정 67%는 6개월에서 진행중으로 유지된다. 2L+ 자궁경부암에 대한 다른 단독요법 치료에 대한 결과가 하기 표에 요약된다:

[0111]

연구 참고문헌	개입	환자 수	ORR%* (95%CI)	CR	중앙 DOR (개월)	중앙 PFS (개월)	중앙 OS (개월)
Alberts 2012	Nab- 파클리탁셀	35	28.6 (14.6 - 46.3)	0	6	5	9.4
Garcia 2007	도세탁셀	23	8.7 (1.1 - 28.0)	0	4.7	3.8	7
Angioli 2007	리포솜 독소루비신	10	10 (0.3 - 44.5)	0	NR	NR	NR
Rose 2006	리포솜 독소루비신	27	11.1 (2.4 - 29.2)	0	2.9	3.2	8.9
Coronel 2009	토포테칸	18	0	0	NA	3.5	7
Fiorica 2009	토포테칸	25	0	0	NA	2.4 (BOR PD) 6.2 (BOR SD)	NR
Miller 2008	페메트렉세드	27	14.8 (4.2 - 33.7)	0	4.4	3.1	7.4
Schilder 2005	겜시타빈	22	4.5 (0.1 - 22.8)	0	4.7	2.1	6.5
Schilder 2009	에를로티닙	25	0	0	NA	1.9	5.0
Monk 2009	베바시주맙	46	10.9 (3.6 - 23.6)	0	6.2	3.4	7.3
Chung 2019	펨브롤리주맙	98	12.2 (모두) (6.5 - 20.4) 14.3 (n=77) (7.4 - 24.1) N=77: PD-L1+, 이전에 치료됨	3 (3.1%)	도달되지 않음	2.1 (모두)	9.4 (모두)
Verschraegen 1997	이리노테칸	42	21 (NR)	NR	3	NR	6.4
Bookman 2000	토포테칸	45	12.5 (NR)	NR	4.0	2.1	6.6
Muggia 2004	비노렐빈	44	13.7 (5.2-27.4)	NR	NR	NR	NR

[0112] NR = 보고되지 않음; NA = 적용가능하지 않음

[0113] 인용문헌: [Alberts, et al., (2012) Gynecol Oncol. 127(3):451-5; Garcia, et al., (2007) Am J Clin

Oncol. 30:428-31; Angioli et al., (2007) Int J Gynecol Cancer 17(1):88-93; Rose, et al. (2006) Gynecol. Oncol. 102(2):210-3; Coronel, et al. (2009) Med Oncol. 26(2):210-4; Fiorica, et al. (2009) Gynecol Oncol. 115(2):285-9; Schilder, et al., (2005) Gynecol Oncol 96:103-7; Schilder, et al. (2009) Int J Gynecol Cancer 19(5):929-33; Monk, et al., (2009) J Clin Oncol. 27:1069-1074; Chung, et al. (2019) J. Clin. Oncol. 37(17):1470-78; Verschraegen, et al., (1997) (2):625-31; Bookman, et al., (2000) Gynecol Oncol. 77:446-9; Muggia et al., (2004) Gynecol Oncol. 92:639-43].

[0114] A. 항-TF 항체

[0115] 일반적으로, 본 개시내용의 항-TF 항체는 TF, 예를 들어 인간 TF에 결합하고, 악성 세포, 예컨대 자궁경부암 세포에 대해 세포증식억제 및 세포독성 효과를 발휘한다. 본 개시내용의 항-TF 항체는 바람직하게는 모노클로날이고, 다중특이적, 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 단일 쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 및 상기 중 임의의 것의 TF 결합 단편일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항-TF 항체는 TF에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 이뮤노글로불린 분자는 이뮤노글로불린 분자의 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류의 것일 수 있다.

[0116] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 항-TF 항체는 본원에 기재된 바와 같은 항원-결합 단편 (예를 들어, 인간 항원-결합 단편)이고, Fab, Fab' 및 $F(ab')_2$, Fd, 단일-쇄 Fv (scFv), 단일-쇄 항체, 디술피드-연결된 Fv (sdFv) 및 V_L 또는 V_H 도메인을 포함하는 단편을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 단일-쇄 항체를 포함한 항원-결합 단편은 가변 영역(들)을 단독으로 포함하거나 또는 하기: 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인 전부와 또는 이들 중 한 부분과 조합하여 포함할 수 있다. 또한, 본 개시내용에는 가변 영역(들)과 힌지 영역, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인의 임의의 조합을 포함하는 항원-결합 단편이 포함된다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간, 뮤린 (예를 들어, 마우스 및 래트), 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니 피그, 낙타류, 말 또는 닭의 것이다.

[0117] 본 개시내용의 항-TF 항체는 이들이 포함하는 특정한 CDR의 측면에서 기재 또는 명시될 수 있다. 소정의 CDR 또는 FR의 정확한 아미노산 서열 경계는 임의의 다수의 널리 공지된 스킴, 예컨대 문헌 [Kabat et al. (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD] ("카바트" 넘버링 스킴); 문헌 [Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948] ("코티아" 넘버링 스킴); 문헌 [MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), "Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745."] ("접촉" 넘버링 스킴); 문헌 [Lefranc MP et al., "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77] ("IMGT" 넘버링 스킴); 문헌 [Honegger A and Plueckthun A, "Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70] ("Aho" 넘버링 스킴); 및 문헌 [Martin et al., "Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272] ("AbM" 넘버링 스킴)에 기재된 것을 사용하여 용이하게 결정될 수 있다. 소정의 CDR의 경계는 식별에 사용된 스킴에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 소정의 항체 또는 그의 영역 (예를 들어, 그의 가변 영역)의 "CDR" 또는 "상보성 결정 영역" 또는 개별적으로 명시된 CDR (예를 들어, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3)은 상기 언급된 임의의 스킴에 의해 정의된 바와 같은 (또는 특이적인) CDR을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 특정한 CDR (예를 들어, CDR-H3)이 소정의 V_H 또는 V_L 영역 아미노산 서열에서 상응하는 CDR의 아미노산 서열을 함유하는 것으로 언급되는 경우에, 이러한 CDR은 상기 언급된 임의의 스킴에 의해 정의된 바와 같은, 가변 영역 내에 상응하는 CDR (예를 들어, CDR-H3)의 서열을 갖는 것으로 이해된다. 특정한 CDR 또는 CDR들의 식별을 위한 스킴은, 예컨대 카바트, 코티아, AbM 또는 IMGT 방법에 의해 정의된 바와 같은 CDR로 명시될 수 있다.

[0118] 본원에 제공된 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체의 CDR 서열은 문헌 [Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77]에 기재된 바와 같은 IMGT 넘버링 스킴에 따른다.

[0119] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 항체 011의 1개 이상의 CDR을 포함한다. WO 2011/157741 및 WO 2010/066803을 참조한다. 본 개시내용은 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체 또는 그의 유도체를 포함하며, 상기 가변 도메인은 (a) 3개 CDR의 세트 (여기서 상기 CDR 세트는 모노클로날 항체 011로부터의 것임),

및 (b) 4개 프레임워크 영역의 세트 (여기서 상기 프레임워크 영역 세트는 모노클로날 항체 011에서의 프레임워크 영역 세트와 상이함)를 포괄하고, 여기서 상기 항체 또는 그의 유도체는 TF에 결합한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 유도체는 TF에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 항-TF 항체는 011이다. 항체 011은 티소투맙으로도 공지되어 있다.

[0120] 한 측면에서, TF에 결합하는 티소투맙과 경쟁하는 항-TF 항체가 또한 본원에 제공된다. 티소투맙과 동일한 에피토프에 결합하는 항-TF 항체가 또한 본원에 제공된다.

[0121] 한 측면에서, 티소투맙의 CDR 서열 중 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개를 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다.

[0122] 한 측면에서, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은 (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3을 포함하고/거나; 여기서 경쇄 가변 영역은 (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3을 포함하고, 여기서 항-TF 항체의 CDR은 IMGT 넘버링 스킴에 의해 정의되는 것인 항-TF 항체가 본원에 제공된다.

[0123] 본원에 기재된 항-TF 항체는 항체가 TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다면 임의의 적합한 프레임워크 가변 도메인 서열을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 중쇄 프레임워크 영역은 "HC-FR1-FR4"로 지정되고, 경쇄 프레임워크 영역은 "LC-FR1-FR4"로 지정된다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 9, 10, 11 및 12의 중쇄 가변 도메인 프레임워크 서열 (각각 HC-FR1, HC-FR2, HC-FR3 및 HC-FR4)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 13, 14, 15 및 16의 경쇄 가변 도메인 프레임워크 서열 (각각 LC-FR1, LC-FR2, LC-FR3 및 LC-FR4)을 포함한다.

[0124] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은

[0125] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (서열식별번호: 7)의 아미노산 서열을 포함하고, 경쇄 가변 도메인은 DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (서열식별번호: 8)의 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 CDR 서열은 하기를 포함한다:

[0127] a) CDR-H1 GFTFSNYA (서열식별번호: 1);

[0128] b) CDR-H2 ISGSGDYT (서열식별번호: 2); 및

[0129] c) CDR-H3 ARSPWGYYLDS (서열식별번호: 3).

[0130] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 중쇄 FR 서열은 하기를 포함한다:

[0131] a) HC-FR1 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (서열식별번호: 9);

[0132] b) HC-FR2 MSWVRQAPGKGLEWVSS (서열식별번호: 10);

[0133] c) HC-FR3 YYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (서열식별번호: 11); 및

[0134] d) HC-FR4 WGQGTLVTVSS (서열식별번호: 12).

[0135] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 경쇄 CDR 서열은 하기를 포함한다:

[0136] a) CDR-L1 QGISSR (서열식별번호: 4);

[0137] b) CDR-L2 AAS (서열식별번호: 5); 및

[0138] c) CDR-L3 QQYNSYPYT (서열식별번호: 6).

[0139] 본원에 기재된 항-TF 항체의 일부 실시양태에서, 경쇄 FR 서열은 하기를 포함한다:

[0140] a) LC-FR1 DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (서열식별번호: 13);

[0141] b) LC-FR2 LAWYQQKPEKAPKSLIY (서열식별번호: 14);

[0142] c) LC-FR3 SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (서열식별번호: 15); 및

[0143] d) LC-FR4 FGQGTKLEIK (서열식별번호: 16).

[0144] 일부 실시양태에서, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 항-TF 항체가 본원에 제공되며, 여기서 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는 하기를 포함한다:

[0145] (a) 하기를 포함하는 중쇄 가변 도메인:

[0146] (1) 서열식별번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR1;

[0147] (2) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0148] (3) 서열식별번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR2;

[0149] (4) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;

[0150] (5) 서열식별번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR3;

[0151] (6) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3; 및

[0152] (7) 서열식별번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 HC-FR4,

[0153] 및/또는

[0154] (b) 하기를 포함하는 경쇄 가변 도메인:

[0155] (1) 서열식별번호: 13의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR1;

[0156] (2) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0157] (3) 서열식별번호: 14의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR2;

[0158] (4) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2;

[0159] (5) 서열식별번호: 15의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR3;

[0160] (6) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3; 및

[0161] (7) 서열식별번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 LC-FR4.

[0162] 한 측면에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 한 측면에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하고 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인은 참조 서열에 비해 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하고, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 7에서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산)은 CDR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 발생한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 7의 중쇄 가변 도메인 서열 (그 서열의 번역후 변형 포함)을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 (a) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1, (b) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2 및 (c) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 8의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-TF 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8의 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인은 참조 서열에 비해 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하고, TF (예를 들어, 인간 TF)에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 8에

서 총 1 내지 10개의 아미노산이 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 특정 실시양태에서, 치환, 삽입 또는 결실 (예를 들어, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산)은 CDR 외부의 영역에서 (즉, FR에서) 발생한다. 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 서열식별번호: 8의 경쇄 가변 도메인 서열 (그 서열의 번역후 변형 포함)을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 경쇄 가변 도메인은 (a) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1, (b) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2 및 (c) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 CDR을 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체는 상기 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 중쇄 가변 도메인 및 상기 제공된 임의의 실시양태에서와 같은 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 7의 중쇄 가변 도메인 서열 및 서열식별번호: 8의 경쇄 가변 도메인 서열 (이들 서열의 번역후 변형 포함)을 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1, 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2, 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3; 및 ii) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1, 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 및 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3을 포함하고, 여기서 항-TF 항체의 CDR은 IMGT 넘버링 스킴에 의해 정의된다.

[0167] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 i) 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 및 ii) 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 i) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열 및 ii) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0169] 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 18의 경쇄 서열 (이들 서열의 번역후 변형 포함)을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 17의 중쇄 서열 및 서열식별번호: 18의 경쇄 서열을 포함한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 모노클로날 항체이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체의 항-TF 항체는 티소투맙이며, 이는 WO 2011/157741 및 WO 2010/066803에 기재된 바와 같이 항체 011로도 공지되어 있다.

[0172] 본 발명의 항-TF 항체는 또한 TF (예를 들어, 인간 TF)에 대한 그의 결합 친화도의 측면에서 기재 또는 명시될 수 있다. 바람직한 결합 친화도는 해리 상수 또는 Kd가 5 $x10^{-2}$ M, 10^{-2} M, $5x10^{-3}$ M, 10^{-3} M, $5x10^{-4}$ M, 10^{-4} M, $5x10^{-5}$ M, 10^{-5} M, $5x10^{-6}$ M, 10^{-6} M, $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8}M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M, 10^{-13} M, $5x10^{-14}$ M, 10^{-14} M, $5x10^{-15}$ M 또는 10^{-15} M 미만인 것을 포함한다.

[0173] 각각 α, δ, ε, ɣ 및 μ로 지정된 중쇄를 갖는 5가지 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재한다. ɣ 및 α 부류는 하위부류로 추가로 나누어지며, 예를 들어 인간은 하기 하위부류: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2를 발현한다. IgG1 항체는 동종이형으로 지칭되는 다수의 다형성 변이체로 존재할 수 있으며 (문헌 [Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7]에서 검토됨), 이들 중 임의의 것은 본원의 일부 실시양태에서 사용하기에 적합하다. 인간 집단 내 공통의 동종이형 변이체는 문자 a, f, n, z 또는 그의 조합으로 지정된 것이다. 본원의 임의의 실시양태에서, 항체는 인간 IgG Fc 영역을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 인간 IgG Fc 영역은 인간 IgG1을 포함한다.

[0174] 항체는 또한 변형된 유도체, 즉 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 변형되며 이러한 공유 부착이 항체가 TF에 결합하는 것을 방지하지 않거나 HD 세포에 대한 세포증식억제성 또는 세포독성 효과를 발휘하는 것을 방지하지 않도록 변형된 유도체를 포함한다. 예를 들어, 비제한적으로, 항체 유도체는, 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단 기에 의한 유도체화, 단백질분해적 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 변형된 항체를 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형은, 비제한적으로 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 대사 합성 등을 포함한 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로, 유도체는 1개 이상의 비-전형적 아미노산을 함유할 수 있다.

항체 영역	아미노산 서열
CDR-H1	GFTFSNYA (SEQ ID NO:1)
CDR-H2	ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)
CDR-H3	ARSPWGYYLDS (SEQ ID NO:3)
CDR-L1	QGISSR (SEQ ID NO:4)
CDR-L2	AAS (SEQ ID NO:5)
CDR-L3	QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)
중쇄 가변 도메인 (VH)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7)
경쇄 가변 도메인 (VL)	DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPE KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8)
HC-FR1	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9)
HC-FR2	MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10)
HC-FR3	YYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)
HC-FR4	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:12)
LC-FR1	DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO:13)
LC-FR2	LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14)
LC-FR3	SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)
LC-FR4	FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16)
중쇄	EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS ISGSGDYTYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP WGYYLDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK (SEQ ID NO:17)
경쇄	DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO:18)

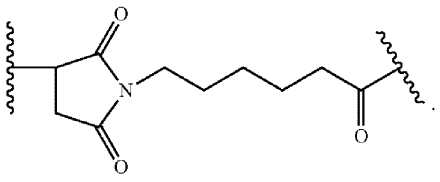
[0175]

[0176] B. 항체-약물 접합체 구조

[0177] 일부 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 세포증식억제성 또는 세포독성 약물 사이에 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 비-절단가능한 링커이다. 일부 실시양태에서, 링커는 절단가능한 링커이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미도 카프로일 (MC), 디펩티드 발린-시트룰린 (vc) 및 p-아미노벤질카르바메이트 (PAB)를 포함하는 절단가능한 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서

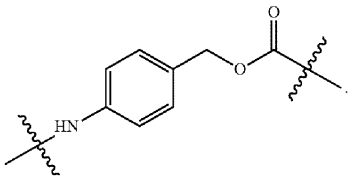
[0179] a) MC는



[0180] 이고,

[0181] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

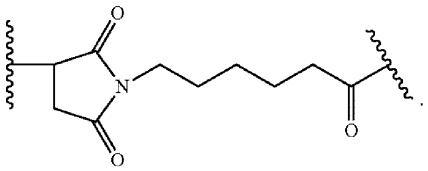
[0182] c) PAB는



[0183] 이다.

[0184] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미도 카프로일 (MC)을 포함하는 절단가능한 펩티드 링커이다. 일부 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-를 가지며, 여기서

[0185] a) MC는

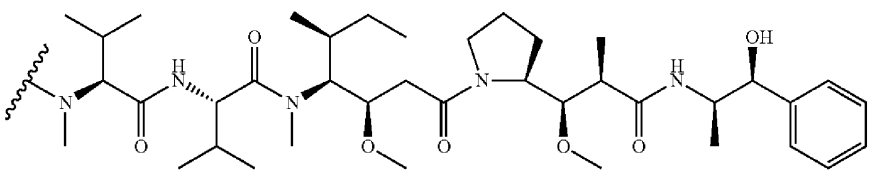


[0186] 이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 또는 전체 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 링커는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 전체 환원에 의해 수득된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기에 부착된다.

[0188] 일부 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 세포증식억제성 또는 세포독성 약물 사이에 본원에 기재된 바와 같은 링커를 포함한다. 아우리스타틴은 미세관 역학, GTP 가수분해 및 핵 및 세포 분열을 방해하고 (문헌 [Woyke et al. (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12): 3580-3584] 참조), 항암 활성 (미국 특허 번호 5663149 참조) 및 항진균 활성 (문헌 [Pettit et al., (1998) Antimicrob. Agents and Chemother. 42: 2961-2965] 참조)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 아우리스타틴 E는 파라-아세틸 벤조산 또는 벤조일발레르산과 반응하여 각각 AEB 및 AEVB를 생산할 수 있다. 다른 전형적인 아우리스타틴 유도체는 AFP, MMAF (모노메틸 아우리스타틴 F) 및 MMAE (모노메틸 아우리스타틴 E)를 포함한다. 적합한 아우리스타틴 및 아우리스타틴 유사체, 유도체 및 전구약물, 뿐만 아니라 Ab에 대한 아우리스타틴의 접합에 적합한 링커는, 예를 들어 미국 특허 번호 5,635,483, 5,780,588 및 6,214,345 및 국제 특허 출원 공개 WO02088172, WO2004010957, WO2005081711, WO2005084390, WO2006132670, WO03026577, WO200700860, WO207011968 및 WO205082023에 기재되어 있다. 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체의 일부 실시양태에서, 세포증식억제성 또는 세포독성 약물은 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 그의 기능적 펩티드) 또는 그의 기능적 유도체이다. 일부 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 (예를 들어, 그의 기능적 펩티드) 또는 그의 기능적 유도체이다.

[0189] 한 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)이며:

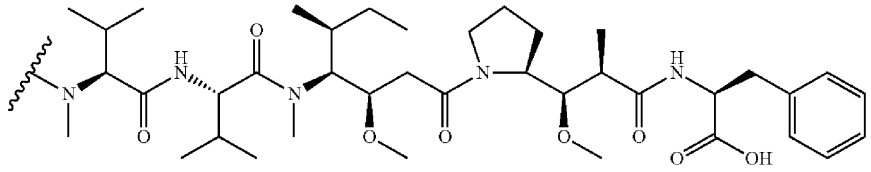


MMAE

[0190]

[0191] 여기서 파상선은 링커에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0192] 한 실시양태에서, 아우리스타틴은 모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF)이며:

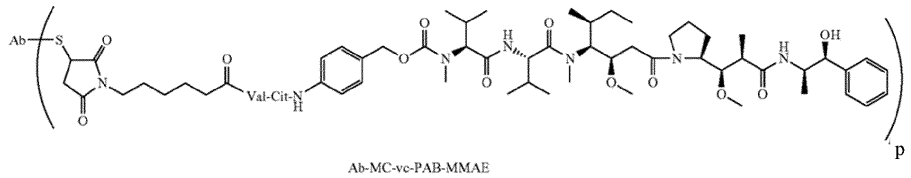


MMAF

[0193]

[0194] 여기서 파상선은 링커에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0195] 한 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, MMAE에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴, MC-vc-PAB-MMAE는 또한 vcMMAE로도 지정된다. vcMMAE 약물 링커 모이어티 및 접합 방법은 WO2004010957, US7659241, US7829531 및 US7851437에 개시되어 있다. vcMMAE가 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 부착되는 경우에, 생성되는 구조는 하기이며:

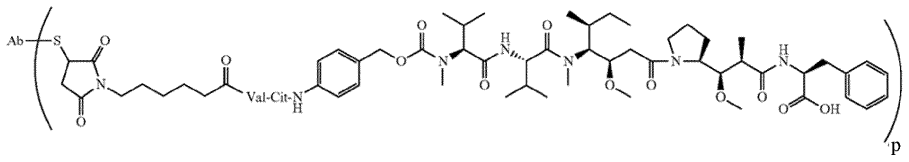


Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0196]

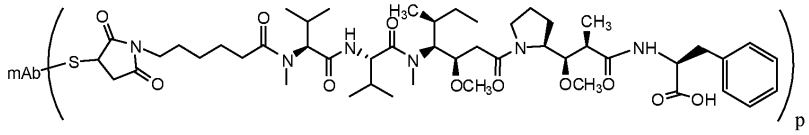
[0197] 여기서 p는 1 내지 8의 수, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8을 나타내고, 예를 들어 p는 3-5일 수 있고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, p는 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)에 의해, 예를 들어 증가하는 소수성에 기초하여 약물-로딩된 종을 분할함으로써 측정되며, 여기서 최소 소수성의 비접합 형태가 먼저 용리되고, 최대 소수성의 8-약물 형태가 마지막으로 용리되며, 피크의 면적 백분율이 특정한 약물-로딩된 항체-약물 접합체 종의 상대 분포를 나타낸다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, p는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)에 의해, 예를 들어 먼저 ADC의 중쇄 및 경쇄를 완전히 해리시키기 위해 환원 반응을 수행한 다음, 경쇄 및 중쇄 및 그의 상응하는 약물-로딩된 형태를 RP 칼럼 상에서 분리함으로써 측정되며, 여기서 백분율 피크는 각각의 피크에 대해 배정된 약물 로드와 조합된, 경쇄 및 중쇄 피크의 적분으로부터의 것이고, 이를 사용하여 가중 평균 약물 대 항체 비를 계산한다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다.

[0198] 한 실시양태에서, 절단가능한 펩티드 링커는 화학식: MC-vc-PAB-를 가지며, MMAF에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴, MC-vc-PAB-MMAF는 또한 vcMMAF로도 지칭된다. 또 다른 실시양태에서, 비-절단가능한 링커 MC는 MMAF에 부착된다. 생성된 링커-아우리스타틴 MC-MMAF는 또한 mcMMAF로도 지칭된다. vcMMAF 및 mcMMAF 약물 링커 모이어티 및 접합 방법 둘 다는 WO2005081711 및 US7498298에 개시되어 있다. vcMMAF 또는 mcMMAF가 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 부착되는 경우에, 생성된 구조는 하기이며:



Ab-MC-vc-PAB-MMAF

또는



mAb-MC-MMAF

[0199]

[0200] 여기서 p는 1 내지 8의 수, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8을 나타내고, 예를 들어 p는 3-5일 수 있고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab 또는 mAb는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, p는 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)에 의해, 예를 들어 증가하는 소수성에 기초하여 약물-로딩된 종을 분할함으로써 측정되며, 여기서 최소 소수성의 비접합 형태가 먼저 용리되고, 최대 소수성의 8-약물 형태가 마지막으로 용리되며, 피크의 면적 백분율이 특정한 약물-로딩된 항체-약물 접합체 종의 상대 분포를 나타낸다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다. 일부 실시양태에서, p는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)에 의해, 예를 들어 먼저 ADC의 중쇄 및 경쇄를 완전히 해리시키기 위해 환원 반응을 수행한 다음, 경쇄 및 중쇄 및 그의 상응하는 약물-로딩된 형태를 RP 칼럼 상에서 분리함으로써 측정되며, 여기서 백분율 피크는 각각의 피크에 대해 배정된 약물 로드와 조합된, 경쇄 및 중쇄 피크의 적분으로부터의 것이고, 이를 사용하여 가중 평균 약물 대 항체 비를 계산한다. 문헌 [Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)]을 참조한다.

[0201] 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0202] 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0203] C. 핵산, 숙주 세포 및 생산 방법

[0204] 일부 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산이 또한 본원에 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터가 본원에 추가로 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 발현하는 숙주 세포가 본원에 추가로 제공된다. 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 핵산을 포함하는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에 추가로 제공된다. 항-TF 항체, 링커 및 항체-약물 접합체를 생산하는 방법은 미국 특허 번호 9,168,314에 기재되어 있다.

[0205] 본원에 기재된 항-TF 항체는 널리 공지된 발현 벡터 시스템 및 숙주 세포를 사용하여 널리 공지된 재조합 기술에 의해 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체는 문헌 [De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190], EP216846, 미국 특허 번호 5,981,216, WO 87/04462, EP323997, 미국 특허 번호 5,591,639, 미국 특허 번호 5,658,759, EP338841, 미국 특허 번호 5,879,936 및 미국 특허 번호 5,891,693에 개시된 바와 같은 GS 발현 벡터 시스템을 사용하여 CHO 세포에서 제조된다.

[0206] 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 사용하여 세포 배지로부터 항체를 단리 및 정제한 후, 이들은 미국 특허 번호 9,168,314에 기재된 바와 같은 링커를 통해 아우리스타틴과 접합된다.

[0207] 본원에 기재된 모노클로날 항-TF 항체는, 예를 들어 문헌 [Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975)]에 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 생산될 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법에 의해 생산될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한, 예를 들어 문헌 [Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991) 및 Marks et al., JMol, Biol., 222(3):581-597 (1991)]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 모노클로날

항체는 임의의 적합한 공급원으로부터 수득될 수 있다. 따라서, 예를 들어 모노클로날 항체는, 예를 들어 표면상에 항원을 발현하는 세포 형태의 관심 항원 또는 관심 항원을 코딩하는 핵산으로 면역화시킨 마우스로부터 수득된 뮤린 비장 B 세포로부터 제조된 하이브리도마로부터 수득될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 면역화시킨 인간 또는 비-인간 포유동물, 예컨대 래트, 개, 영장류 등의 항체-발현 세포로부터 유래된 하이브리도마로부터 수득될 수 있다.

[0208] 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 항체이다. 조직 인자에 대해 지시된 인간 모노클로날 항체는 마우스 면역계보다는 인간 면역계의 일부를 보유하는 트랜스제닉 또는 트랜스크로모소말 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 이러한 트랜스제닉 및 트랜스크로모소믹 마우스는 본원에서 각각 HuMAb 마우스 및 KM 마우스로 지칭되는 마우스를 포함하고, 본원에서 "트랜스제닉 마우스"로 총칭된다.

[0209] HuMAb 마우스는 내인성 μ 및 κ 쇄 유전자좌를 불활성화시키는 표적화된 돌연변이와 함께, 재배열되지 않은 인간 중쇄 (μ 및 γ) 및 κ 경쇄 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 인간 이뮤노글로불린 유전자 미니유전자좌를 함유한다 (Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994)). 따라서, 마우스는 마우스 IgM 또는 κ의 감소된 발현을 나타내고, 면역화에 반응하여, 도입된 인간 중쇄 및 경쇄 트랜스진은 부류 전환 및 체세포 돌연변이를 겪어 고친화도 인간 IgG,κ 모노클로날 항체를 생성한다 (상기 문헌 [Lonberg, N. et al. (1994)]; 문헌 [Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. and Huszar. D., Intern. Rev. Immunol, Vol. 13 65-93 (1995) 및 Harding, F. and Lonberg, N. Ann, N.Y. Acad. Sci 764:536-546 (1995)]에서 검토됨). HuMAb 마우스의 제조는 문헌 [Taylor, L. et al., Nucleic Acids Research. 20:6287-6295 (1992), Chen, J. et al., International Immunology. 5:647-656 (1993), Tuaillon et al., J. Immunol, 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. et al., International Immunology, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)]에 상세하게 기재되어 있다. 또한, 미국 특허 번호 5,545,806, 미국 특허 번호 5,569,825, 미국 특허 번호 5,625,126, 미국 특허 번호 5,633,425, 미국 특허 번호 5,789,650, 미국 특허 번호 5,877,397, 미국 특허 번호 5,661,016, 미국 특허 번호 5,814,318, 미국 특허 번호 5,874,299, 미국 특허 번호 5,770,429, 미국 특허 번호 5,545,807, WO 98/24884, WO 94/25585, WO 93/1227, WO 92/22645, WO 92/03918 및 WO 01/09187을 참조한다.

[0210] HCo7 마우스는 그의 내인성 경쇄 (카파) 유전자에서의 JKD 파괴 (문헌 [Chen et al., EMBO J. 12:821-830 (1993)]에 기재된 바와 같음), 그의 내인성 중쇄 유전자에서의 CMD 파괴 (WO 01/14424의 실시예 1에 기재된 바와 같음), KCo5 인간 카파 경쇄 트랜스진 (문헌 [Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같음), 및 HCo7 인간 중쇄 트랜스진 (미국 특허 번호 5,770,429에 기재된 바와 같음)을 갖는다.

[0211] HCo12 마우스는 그의 내인성 경쇄 (카파) 유전자에서의 JKD 파괴 (문헌 [Chen et al., EMBO J. 12:821-830 (1993)]에 기재된 바와 같음), 그의 내인성 중쇄 유전자에서의 CMD 파괴 (WO 01/14424의 실시예 1에 기재된 바와 같음), KCo5 인간 카파 경쇄 트랜스진 (문헌 [Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같음), 및 HCo12 인간 중쇄 트랜스진 (WO 01/14424의 실시예 2에 기재된 바와 같음)을 갖는다.

[0212] HCo17 트랜스제닉 마우스 계통 (또한 US 2010/0077497 참조)을 pHC2의 80 kb 삽입물 (Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6:579-591), pVX6의 Kb 삽입물 및 yIgH24 염색체의 -460 kb 효모 인공 염색체 단편의 공동주사에 의해 생성하였다. 이 계통을 (HCo17) 25950으로 지정하였다. 이어서 (HCo17) 25950 계통을 CMD 돌연변이 (PCT 공개 WO 01109187의 실시예 1에 기재됨), JKD 돌연변이 (Chen et al., (1993) EMBO J. 12:811-820), 및 (KCO5) 9272 트랜스진 (Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)을 포함하는 마우스로 번식시켰다. 생성된 마우스는 내인성 마우스 중쇄 및 카파 경쇄 유전자좌의 파괴에 동형접합성인 배경에서 인간 이뮤노글로불린 중쇄 및 카파 경쇄 트랜스진을 발현한다.

[0213] HCo20 트랜스제닉 마우스 계통은 미니유전자좌 30 중쇄 트랜스진 pHC2, 배선 가변 영역 (Vh)-함유 YAC yIgH10 및 미니유전자좌 구축물 pVx6의 공동-주사의 결과이다 (WO09097006에 기재되어 있음). 이어서 (HCo20) 계통을 CMD 돌연변이 (PCT 공개 WO 01/09187의 실시예 1에 기재됨), JKD 돌연변이 (Chen et al. (1993) EMBO J. 12:811-820), 및 (KCO5) 9272 트랜스진 (Fishwild eta). (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)을 포함하는 마우스로 번식시켰다. 생성된 마우스는 내인성 마우스 중쇄 및 카파 경쇄 유전자좌의 파괴에 동형접합성인 배경에서 인간 10 이뮤노글로불린 중쇄 및 카파 경쇄 트랜스진을 발현한다.

[0214] Balb/c 계통의 유익한 효과를 갖는 HuMab 마우스를 생성하기 위해, KCO5 계통 (문헌 [Fishwild et (1996)

Nature Biotechnology, 14:845-851]에 기재된 바와 같음)을 야생형 Balb/c 마우스에 역교배시킴으로써 생성된 KCO05 [MIK] (Balb) 마우스와 HuMab 마우스를 교배시켜 WO09097006에 기재된 바와 같은 마우스를 생성하였다. 이러한 교배를 사용하여 Balb/c 하이브리드를 HCo12, HCo17 및 HCo20 계통에 대해 생성하였다.

[0215] KM 마우스 계통에서, 내인성 마우스 카파 경쇄 유전자는 문헌 [Chen et al., EMBO J. 12:811-820 (1993)]에 기재된 바와 같이 동형접합성으로 파괴되었고, 내인성 마우스 중쇄 유전자는 WO 01/09187의 실시예 1에 기재된 바와 같이 동형접합성으로 파괴되었으며, 이 마우스 계통은 문헌 [Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)]에 기재된 바와 같은 인간 카파 경쇄 트랜스진 KCo5를 보유한다. 또한 이러한 마우스 계통은 WO 02/43478에 기재된 바와 같이 염색체 14 단편 hCF (SC20)로 구성된 인간 중쇄 트랜스크로모솜을 보유한다.

[0216] 이들 트랜스제닉 마우스로부터의 비장세포를 사용하여, 널리 공지된 기술에 따라 인간 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마를 생성할 수 있다. 본 발명의 인간 모노클로날 또는 폴리클로날 항체 또는 다른 종으로부터 기원하는 본 발명의 항체는 또한 관심 이뮤노글로불린 중쇄 및 경쇄 서열에 대해 트랜스제닉인 또 다른 비-인간 포유동물 또는 식물의 생성 및 그로부터 회수가능한 형태의 항체의 생산을 통해 트랜스제닉으로 생성될 수 있다. 포유동물에서의 트랜스제닉 생산과 관련하여, 항체는 염소, 소 또는 다른 포유동물의 젖에서 생산되고 그로부터 회수될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,827,690, 미국 특허 번호 5,756,687, 미국 특허 번호 5,750,172 및 미국 특허 번호 5,741,957을 참조한다.

[0217] 추가로, 본 발명의 인간 항체 또는 다른 종으로부터의 본 발명의 항체는 관련 기술분야에 널리 공지된 기술을 사용하여, 비제한적으로 파지 디스플레이, 레트로바이러스 디스플레이, 리보솜 디스플레이 및 다른 기술을 포함한 디스플레이-유형 기술을 통해 생성될 수 있고, 생성된 분자는 추가의 성숙, 예컨대 친화도 성숙에 적용될 수 있고, 이러한 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Hoogenboom et al., J. Mol, Biol. 227(2):381-388 (1992) (파지 디스플레이), Vaughan et al., Nature Biotech, 14:309 (1996) (파지 디스플레이), Hanes and Plucthau, PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (리보솜 디스플레이), Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988) (파지 디스플레이), Scott, TIBS. 17:241-245 (1992), Cwirla et al., PNAS USA, 87:6378-6382 (1990), Russel et al., Nucl. Acids Research, 21:1081-4085 (1993), Hogenboom et al., Immunol, Reviews, 130:43-68 (1992), Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992), 및 미국 특허 번호 5,733,743 참조). 디스플레이 기술이 인간 항체가 아닌 항체를 생산하기 위해 이용되는 경우에, 이러한 항체는 인간화될 수 있다.

[0218] III. 치료 방법

[0219] A. 자궁경부암

[0220] 자궁경부암은 스크리닝, 진단, 예방 및 치료에서의 진보에도 불구하고 여성에서 암-관련 사망의 주요 원인 중 하나로 남아있다. 이는 새로 진단된 총 암 사례의 ~4% 및 총 암 사망의 4%를 차지한다. 문헌 [Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895]을 참조한다. 자궁경부암은 전세계적으로 7번째로 가장 흔한 여성 암이고, 유럽 연합에서 16번째로 가장 흔한 암이다. 초기 제시에서의 병기에 따라, 자궁경부암은 여성의 25-61%에서 재발할 것이다. 문헌 [Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:525-533]을 참조한다. 대부분의 사례에서, 재발성 질환은 초기 치료 2년 이내에 진단되고, 다양한 부위에서 관찰될 수 있다. 화학요법은 이들 환자에 대한 표준 치료이다. 문헌 [Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895]을 참조한다. 중앙 전체 생존은 현재 1년을 초과하지만, 그러나 IV기 자궁경부암의 경우 5년 상대 생존은 단지 15%이며, 이는 자궁경부암을 치료하는 개선된 방법이 매우 필요하다는 것을 입증한다.

[0221] 본 발명은 본원에 기재된 항체-약물 접합체로 자궁경부암을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 측면에서, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체는 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 자궁경부암에 대한 치료를 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 자궁경부암에 대한 적어도 1종의 선행 치료를 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 시스플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 토포테칸으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지

않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 베바시주맙을 사용한 치료에 부적격이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치유 요법에 대한 후보가 아니다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법 및/또는 내용제거 요법이다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 방사선요법이다. 일부 실시양태에서, 치유 요법은 내용제거 요법이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 15 내지 25세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 20 내지 25세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 25 내지 30세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 30 내지 35세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 35 내지 44세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 35 내지 40세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 40 내지 45세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 45 내지 50세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 50 내지 55세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 55 내지 60세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 60 내지 65세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65 내지 70세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 70 내지 75세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 75 내지 80세이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수를 갖는다. TF 조직학 점수는 분석적으로 검증된 면역조직화학 검정을 사용하여 대상체로부터의 생검 샘플에서 막 및 세포질 TF 발현을 분석함으로써 결정된다. TF 조직학-점수 (H-점수)는 하기 방정식을 사용하여 평가가능한 샘플 상에서 낮은 (1+), 중간 (2+) 및 높은 (3+) 막 또는 세포질 TF 발현 강도를 갖는 종양 조직의 백분율에 기초하여 계산된다: H-점수 = (1x[% 세포 1+])+(2x[% 세포 2+])+(3x[% 세포 3+]). 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 특정한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0222] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종, 선편평세포 암종, 편평 세포 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양, 유리질 세포 암종 또는 융모선 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종, 선편평세포 암종 또는 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 비-편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현한다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 면역조직화학 (IHC)을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 유동 세포측정법을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, TF를 발현하는 세포의 백분율은 효소-연결 면역흡착 검정 (ELISA)을 사용하여 결정된다.

[0223] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 0, 1, 2, 3 또는 4기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 0, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A 또는 4B기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 국제 산부인과 학회 (FIGO) 병기결정 시스템에 의해 병기결정된다. 일부 실시양태에서, 병기결정은 임상 검사에 기초한다. 일부 실시양태에서, 0기 자궁경부암에서는 암종이 자궁경부의 표면 층 (세포 내층)에 국한된다. 일부 실시양태에서, 1기 자궁경부암에서는 암종이 자궁경부 내로 더 깊숙히 성장하지만, 아직 그를 넘어 확산되지는 않았다. 일부 실시양태에서, 1A기 자궁경부암에서는 침습성 암종이 현미경검사에 의해서만 진단될 수 있고, 가장 심부의 침습은 5 ㎜ 미만이고, 가장 큰 확장은 7 ㎜ 미만이다. 일부 실시양태에서, 1B기 자궁경부암에서는 병변이 임상적으로 가시적이고, 자궁경부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 2기 자궁경부암에서는 자궁경부 암종이 자궁을 넘어서 침습되었지만, 골반 벽 또는 질의 하부 1/3까지는 침습되지 않았다. 일부 실시양태에서, 2A기 자궁경부암에서는 자궁주위 침습이 없다. 일부 실시양태에서, 2B기 자궁경부암에서는 자궁주위 침습이 있다. 일부 실시양태에서, 3기 자궁경부암에서는 종양이 골반 벽까지 확장되고/거나 질의 하부 1/3을 침범하고/거나 수신증 또는 비-기능 신장을 야기한다. 일부 실시양태에서, 3A기 자궁경부암에서는 종양이 질의 하부 1/3을 침범하고, 골반 벽까지 확장되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 3B기 자궁경부암에서는 골반 벽까지 확장되고/거나 수신증 또는 비-기능 신장을 야기한다. 일부 실시양태에서, 4기 자궁경부암에서는 암종이 진골반을 넘어 확장되었거나 또는 방광 또는 직장의 점막을 침범하였다. 일부 실시양태에서, 4A기 자궁경부암에서는 종양이 인접 장기로 확산되었다. 일부 실시양태에서, 4B기 자궁경부암에서는 종양이 원위 장기로 확산되었다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행성 자궁경부암, 예컨대 등급 3 또는 등급 4 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 진행성 자궁경부암은 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 자궁경부암 및 재발성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 자궁경부암이다.

[0224] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 자궁경부암에 대해 치료되었다. 일부 실

시양태에서, 대상체는 치료에 반응하지 않았다 (예를 들어, 대상체는 치료 동안 질환 진행을 경험하였다). 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙 또는 그의 임의의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 익사베필론이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 이마티닙 메실레이트였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 도세탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 게피티닙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 nab-파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 페메트렉세드였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 비노렐빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 독실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 세툭시맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 니볼루맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙과 시스플라틴의 조합, 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합, 파클리탁셀과 토포테칸의 조합, 베바시주맙과 토포테칸의 조합, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 시스플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선조사를 사용한 자궁경부암에 대한 치료를 받았고, 방사선조사에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종 이하의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료에 반응하지 않았다.

[0225] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 자궁경부암에 대해 1종 이상의 치료제로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후에 재발되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙 또는 그의 임의의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 익사베필론이었다. 일부 실시

양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 이마티닙 메실레이트였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 도세탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 게피티닙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 nab-파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 페메트렉세드였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 비노렐빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 독실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 세툭시맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 니볼루맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙과 시스플라틴의 조합, 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합, 파클리탁셀과 토포테칸의 조합, 베바시주맙과 토포테칸의 조합, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 시스플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 방사선조사를 사용한 자궁경부암에 대한 치료를 받았고, 방사선조사를 사용한 치료 후 재발되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종 이하의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 재발되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 재발되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 재발되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 재발되었다.

[0226] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 자궁경부암에 대해 1종 이상의 치료제로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체가 아니었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 베바시주맙 또는 그의 임의의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 익사베필론이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 이마티닙 메실레이트였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 도세탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 게피티닙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 nab-파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 페메트렉세드였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 비노렐빈이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 독실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 세툭시맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 니볼루맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙

이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 백금-기반 치료제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 겜시타빈 및 플루오로우라실이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀 및 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제, 페메트렉세드, nab-파클리탁셀, 비노렐빈, 베바시주맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 토포테칸, 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙과 시스플라틴의 조합, 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합, 파클리탁셀과 토포테칸의 조합, 베바시주맙과 토포테칸의 조합, 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합, 및 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 화학요법제였다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 시스플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 카르보플라틴이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 토포테칸이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 시스플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 카르보플라틴의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙과 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 시스플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 카르보플라틴 및 파클리탁셀의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체에게 투여된 1종 이상의 치료제는 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 방사선조사를 사용한 자궁경부암에 대한 치료를 받았고, 방사선조사를 사용한 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종 이하의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1 또는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 2종의 선행 전신 치료 요법을 사용한 치료 후에 질환 진행을 경험하였다.

[0227] 일부 실시양태에서, 적격 대상체는 2차 또는 3차 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 가졌고, 지역 표준에 따라 베바시주맙을 받기에 적격인 경우, 베바시주맙과 조합된 이중 화학요법 (파클리탁셀 + 시스플라틴/카르보플라틴 또는 파클리탁셀 + 토포테칸)을 받았을 때 또는 받은 후에 질환 진행을 경험하였다. 선행 화학방사선은 소정 차수의 요법으로 간주되지 않았다. 베바시주맙과 조합된 시스플라틴/카르보플라틴 + 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 + 토포테칸은 이하 "베바시주맙 + 이중 화학요법"으로 지칭된다.

[0228] B. 투여 경로

[0229] 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 적합한 경로 및 방식에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 항체-약물 접합체를 투여하는 적합한 경로는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 비경구로 투여된다. 비경구 투여는 경장 및 국소 투여 이외의 다른 투여 방식, 통상적으로 주사에 의한 것을 지칭하고, 표피, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 건내, 경기관, 피하, 각피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 두개내, 흉곽내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주사 또는 주입이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 항원-결합 단편의 투여 경로는 정맥내 주입이다.

[0230] C. 투여량 및 투여 빈도

[0231] 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 자궁경부암을 갖는 대상체를 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편의 특정한 용량으로 치료하는 방법으로서, 여기서 대상체는 질환 진행 또는 허용되지 않는 독성까지 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 특정한 빈도로 투여받는 것인 방법을 제공한다.

[0232] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 대상체 체중 범위의 용량으로 대상체에게 투여된다. 특정 실시양

태에서, 용량은 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 또는 약 2.1 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0233] 본원에 제공된 방법 또는 용도 또는 용도를 위한 생성물의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 0.65 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 대상체 체중 범위의 용량으로 투여된다. 특정 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2.0 mg/kg 또는 약 2.1 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 1.3 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 약 2.0 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.75 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.85 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.1 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.3 mg/kg, 1.4 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.7 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.0 mg/kg 또는 2.1 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이다. 한 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 항-TF 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중인 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 대상체가 100 kg 체중인 경우에 투여될 양이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중인 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 65 mg, 90 mg, 130 mg 또는 200 mg이다.

[0234] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 1 내지 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 3주마다 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.7 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.75 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.8 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.85 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.0 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.1 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 1.2 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에

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

일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.4 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.5 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.6 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.7 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.8 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.9 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 1주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 2주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.1 mg/kg이고, 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 약 3주 (예를 들어, ± 3일)마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하는 경우에 용량은 1.3 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하고 1건 이상의 유해 사건이 안구 유해 사건인 경우에 용량은 1.3 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 2.0 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하고 1건 이상의 유해 사건이 말초 신경병증인 경우에 용량은 1.3 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하는 경우에 용량은 0.9 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하고 1건 이상의 유해 사건이 안구 유해 사건인 경우에 용량은 0.9 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 1.3 mg/kg이고, 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이고, 1건 이상의 유해 사건이 발생하고 1건 이상의 유해 사건이 말초 신경병증인 경우에 용량은 0.9 mg/kg으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.9 mg/kg이고, 약 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.9 mg/kg이고, 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 약 0.65 mg/kg이고, 약 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 용량은 0.65 mg/kg이고, 매주 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중인 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 대상체가 100 kg 체중인 경우에 투여될 양이다. 일부 실시양태에서, 100 kg 초과의 체중인 대상체의 경우, 투여되는 항-TF 항체-약물 접합체의 용량은 65 mg, 90 mg, 130 mg 또는 200 mg이다.

[0235] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 약 50 mg 내지 약 200 mg의 균일 용량으로, 예컨대 약 50 mg의 용량 또는 약 60 mg의 용량 또는 약 70 mg의 용량 또는 약 80 mg의 용량 또는 약 90 mg의 용량 또는 약 100 mg의 용량 또는 약 110 mg의 용량 또는 약 120 mg의 용량 또는 약 130 mg의 용량 또는 약 140 mg의 용량 또는 약 150 mg의 용량 또는 약 160 mg의 용량 또는 약 170 mg의 용량 또는 약 180 mg의 용량 또는 약 190 mg의 용량 또는 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 1 내지 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된

다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 3주 (예를 들어, ± 3일)마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0236] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 대상체에게 50 mg 내지 200 mg의 균일 용량으로, 예컨대 50 mg의 용량 또는 60 mg의 용량 또는 70 mg의 용량 또는 80 mg의 용량 또는 90 mg의 용량 또는 100 mg의 용량 또는 110 mg의 용량 또는 120 mg의 용량 또는 130 mg의 용량 또는 140 mg의 용량 또는 150 mg의 용량 또는 160 mg의 용량 또는 170 mg의 용량 또는 180 mg의 용량 또는 190 mg의 용량 또는 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 1 내지 4주마다 1회 투여된다. 특정 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 1주마다 1회, 약 2주마다 1회, 약 3주마다 1회 또는 약 4주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 약 3주 (예를 들어, ± 3일)마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 3주마다 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 균일 용량은 대상체에게 3주마다 1회 투여되고, 항체-약물 접합체는 티소투맙 베도틴이다.

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법 또는 용도는 1종 이상의 추가의 치료제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대 티소투맙 베도틴과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 추가의 치료제 및 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편은 순차적으로 투여된다.

[0238] D. 치료 결과

[0239] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 자궁경부암을 치료하는 방법은 기준선에 비해 항체-약물 접합체의 투여 후 대상체에서 1종 이상의 치료 효과의 개선을 가져온다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 전체 생존 또는 그의 임의의 조합이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 감소된 종양 크기이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 안정 질환이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 부분 반응이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 완전 반응이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 객관적 반응률이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 반응 지속기간이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 반응까지의 시간이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 무진행 생존이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 전체 생존이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 암 퇴행이다.

[0240] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료에 대한 반응은 하기 기준 (RECIST 기준 1.1)을 포함할 수 있다:

	카테고리	기준
표적 병변에 기초함	**완전 반응 (CR)**	모든 표적 병변의 소멸. 임의의 병리학적 림프절은 짧은 축에서 < 10 mm로의 감소를 가져야 함.
	부분 반응 (PR)	기준선의 가장 긴 직경 (LD)의 합계를 참조로 하여, 표적 병변의 LD의 합계의 ≥ 30% 감소.
	안정 질환 (SD)	시험 중인 동안 LD의 가장 작은 합계를 참조로 하여, PR의 자격을 갖는 충분한 수축도 없고 PD의 자격을 갖는 충분한 증가도 없음.
	진행성 질환 (PD)	시험 중인 동안 기록된 표적 LD의 가장 작은 합계를 참조로 하여, 표적 병변의 LD의 합계의 ≥ 20% (및 ≥ 5 mm)의 증가, 또는 1개 이상의 새로운 병변의 출현.
비-표적 병변에 기초함	**CR**	모든 비-표적 병변의 소멸 및 종양 마커 수준의 정상화. 모든 림프절은 크기에 있어서 비-병리학적이어야 함 (< 10 mm 짧은 축).
	SD	1 개 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 또는/및 정상 한계 초과의 종양 마커 수준의 유지.
	PD	1개 이상의 새로운 병변의 출현 및/또는 기존 비-표적 병변의 명백한 진행.

[0241]

[0242] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편

을 사용한 치료의 유효성은 객관적 반응률을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 최소의 기간 동안 사전정의된 양의 종양 크기 감소를 갖는 환자의 비율이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 RECIST v1.1에 기초한다. 한 실시양태에서, 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%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 20%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 30%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 40%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 50%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 60%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 70%-80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 80%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 85%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 90%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 95%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 98%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 99%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 100%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 14%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 19%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 21%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 23.8%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 23.8%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 24%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 25%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 26%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 28%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 30%이다. 한 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 33%이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았으며, 환자는 골반에 대한 선행 방사선 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 28.2%이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 13.3%이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 28.2%이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 13.3%이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 이중 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 시스플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 카르보플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 체크포인트 억제제였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 25.5%이고, 대상체는 이전에 시스플라틴 및 방사선으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 21.7%이고, 대상체는 이전에 시스플라틴 및 방사선으로 치료되지 않았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 18.8%이고, 대상체는 이전에 이중 화학요법과 조합된 베바시주맙으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 32.4%이고, 대상체는 이전에 이중 화학요법과 조합된 베바시주맙으로 치료되지 않았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 26.3이고, 자궁경부암은 마지막 선행 전신 치료 요법에 반응하였다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 21.1%이고, 자궁경부암은 마지막 선행 전신 치료 요법에 반응하지 않았다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 23.2%이고, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 25.0%이고, 자궁경부암은 비-편평 조직학을 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 25.0%이고, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 25.0%이고, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 30.5%이고, 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는다. 예를 들어, 문헌 [Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5:649-655]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 14.3%이고, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 자궁경부암 세포는 막 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 자궁경부암 세포는 세포질 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 양성 TF 발현은 자궁경부암 세포의 ≥1%가 TF를 발현하는 것으로서 정의된

다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 적어도 약 27.3%이고, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 자궁경부암은 3기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 자궁경부암은 4기 자궁경부암이다.

[0243] 본원에 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료에 대한 반응은 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기를 측정함으로써 평가된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 항체-약물 접합체의 투여 전의 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 10%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 20%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 30%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 40%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 50%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 60%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 70%-80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 80%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 85%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 90%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 95%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 98%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 99%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 100%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 30%만큼 감소된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 측정된다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 컴퓨터 단층촬영 (CT)에 의해 측정된다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 골반 검사에 의해 측정된다. 문헌 [Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3):205]을 참조한다.

[0244] 본원에 기재된 제공된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대, 예를 들어 티소투맙 베도틴을 사용한 치료에 대한 반응은 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 퇴행을 촉진한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 항체-약물 접합체의 투여 전의 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기에 비해 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 10%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 20%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 40%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 50%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 60%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 70%-80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 80%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 85%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 90%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 95%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 98%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 99%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 100%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30%만큼 퇴행한다. 한 실시양태에서, 종양의 퇴행은 자기 공명 영상화 (MRI)에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 한 실시양태에서, 종양의 퇴행은 컴퓨터 단층촬영 (CT)에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 일부 실시양태에서, 종양의 퇴행은 골반 검사에 의해 종양의 크기를 측정함으로써 결정된다. 문헌 [Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3):205]을 참조한다.

[0245] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후 무진행 생존 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부

실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 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 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 1년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 2년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 5년의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월 동안 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월 동안 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4.2개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 4.2개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 5개월 동안 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았으며, 환자는 골반에 대한 선행 방사선 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 이중 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 시스플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 카르보플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 체크포인트 억제제였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암은 편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암 세포는 막 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암 세포는 세포질 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 양성 TF 발현은 자궁경부암 세포의 ≥1%가 TF를 발현하는 것으로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암은 3기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 자궁경부암은 4기 자궁경부암

이다.

[0246] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여에 대한 반응까지의 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 1개월, 약 2개월, 약 3개월, 약 4개월, 약 5개월, 약 6개월, 약 7개월, 약 8개월, 약 9개월, 약 10개월, 약 11개월 또는 약 12개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 1개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 1.4개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 3개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 5개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았으며, 환자는 골반에 대한 선행 방사선 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 이중 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 시스플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 카르보플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 체크포인트 억제제였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암 세포는 막 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암 세포는 세포질 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 양성 TF 발현은 자궁경부암 세포의 ≥1%가 TF를 발현하는 것으로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암은 3기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 자궁경부암은 4기 자궁경부암이다.

[0247] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용한 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후 전체 생존 시간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 1개월, 적어도 약 2개월, 적어도 약 3개월, 적어

도 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 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 1년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 13개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 2년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 5년의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았으며, 환자는 골반에 대한 선행 방사선 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 이중 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 시스플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 카르보플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 체크포인트 억제제였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암 세포는 막 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암 세포는 세포질 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 양성 TF 발현은 자궁경부암 세포의 ≥1%가 TF를 발현하는 것으로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암은 3기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 자궁경부암은 4기 자궁경부암이다.

[0248] 본원에 기재된 방법 또는 용도의 한 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편

을 사용한 치료에 대한 반응은 항체-약물 접합체의 투여 후 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간을 측정함으로써 평가된다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 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 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 8개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 1년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 2년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 5년이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 8.3개월이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받았으며, 환자는 골반에 대한 선행 방사선 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않았다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 1종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법을 받았으며, 환자는 2종의 선행 전신 치료 요법 후 질환 진행을 경험하였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 베바시주맙이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 이중 화학요법과 베바시주맙의 조합이었다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 시스플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 카르보플라틴의 조합이다. 일부 실시양태에서, 이중 화학요법은 파클리탁셀과 토포테칸의 조합이다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 체크포인트 억제제였다. 일부 실시양태에서, 선행 전신 요법은 펨브롤리주맙이었다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암은 편평 세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암은 선편평세포 암종이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 2의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 3의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 4의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암 세포는 막 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암 세포는 세포질 TF 발현에 대해 양성이다. 일부 실시양태에서, 양성 TF 발현은 자궁경부암 세포의 ≥1%가 TF를 발현하는 것으로서 정의된다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체

의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 대상체는 65세 이상이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암은 3기 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 자궁경부암은 4기 자궁경부암이다.

[0249] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편으로 자궁경부암을 치료하는 방법은 기준선에 비해 항체-약물 접합체의 투여 후 대상체에서 1종 이상의 치료 효과의 개선을 가져온다. 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기, 객관적 반응률, 반응 지속기간, 반응까지의 시간, 무진행 생존, 전체 생존 또는 그의 임의의 조합이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 감소된 종양 크기이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 안정 질환이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 부분 반응이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 완전 반응이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 객관적 반응률이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 반응 지속기간이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 반응까지의 시간이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 무진행 생존이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 전체 생존이다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 치료 효과는 암 퇴행이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체에서 자궁경부암으로부터 유래된 종양의 크기는 적어도 약 30%만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체에서 자궁경부암으로부터 유래된 종양은 적어도 약 30%만큼 퇴행한다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 반응까지의 시간은 항

체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다.

일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%이며, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월이며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내며, 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내며, 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 0의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 65세 미만이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않았다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 시스플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 파클리탁셀 및 토포테칸으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴으로 치료되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸으로 치료되었다.

[0250] E. 유해 사건

[0251] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 자궁경부암을 치료하는 방법은 대상체에서 1건 이상의 유해 사건의 발생을 가져온다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 1건 이상의 유해 사건은 빈혈, 복통, 출혈-관련 유해 사건, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 전반적 신체 건강 악화 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 빈혈이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 복통이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 출혈-관련 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 저칼륨혈증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 저나트륨혈증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 비혈이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 피로이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 오심이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 탈모증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 결막염이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 변비이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 식욕 감소이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 설사이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 구토이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 말초 신경병증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생하는 유해 사건은 전반적 신체 건강 악화이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 1 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 2 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 1 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 2 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 3 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 4 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 치료와 관련된 치료-발현성 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염 및 각막염이고, 추가의 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구

혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염이고, 추가의 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 각막염이고, 추가의 치료제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건 (예를 들어, 결막염 및/또는 각막염)을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 사용한 치료를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 치료는 안구 혈관수축제이다. 일부 실시양태에서, 안구 혈관수축제는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제이다. 일부 실시양태에서, 3 방울의 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제가 항체-약물 접합체의 투여 시작 직전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료는 눈 냉각 패드 (예를 들어, 테라 펄 아이 마스크 또는 유사물)이다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 동안 적용된다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 시작 5분 전에 적용되고, 항체-약물 접합체의 전체 주입 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 시작 5분 전에 적용되고, 항체-약물 접합체의 전체 주입 동안 및 항체-약물 접합체의 주입 종료 후 적어도 약 30분 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 치료는 스테로이드 점안제이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 덱사메타손 0.1% 점안제이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 총 4일 동안 항체-약물 접합체의 각각의 주입 전 및 후에 적용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 항체-약물 접합체의 주입 시작 약 24시간 전에 시작하여 적용되고, 항체-약물 접합체의 주입 종료 후 약 72시간까지 적용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 1일에 3회 1 방울씩 각각의 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료는 윤활 점안제이다. 일부 실시양태에서, 윤활 점안제는 항체-약물 접합체의 제1 주입으로부터 투여되고, 항체-약물 접합체의 마지막 주입 후 30일까지 계속 투여된다. 일부 실시양태에서, 윤활 점안제는 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 재발성 주입 관련 반응이고, 추가의 치료제는 항히스타민제, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 호중구감소증이고, 추가의 치료제는 성장 인자 지지체 (G-CSF)이다.

[0252] 한 측면에서, 본원에 기재된 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편을 사용하여 치료된 대상체는 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건의 발생을 예방하거나 유해 사건의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 1건 이상의 유해 사건은 빈혈, 출혈-관련 유해 사건, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증, 전반적 신체 건강 악화 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 빈혈이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 복통이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 출혈-관련 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 저칼륨혈증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 저나트륨혈증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 비혈이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 피로이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 오심이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 탈모증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 결막염이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 변비이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 식욕 감소이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 설사이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 구토이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 말초 신경병증이다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 발생할 위험이 있는 유해 사건은 전반적 신체 건강 악화이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 1 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 2 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 3 이상의 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 1 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 2 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 3 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 등급 4 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 치료와 관련된 치료-발현성 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 심각한 유해 사건이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염 및 각막염이고, 추가의 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 결막염이고, 추가의 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유

해 사건은 각막염이고, 추가의 작용제는 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제, 스테로이드 점안제 또는 그의 임의의 조합이다. 본원의 임의의 일부 실시양태에서, 대상체는 유해 사건의 발생을 예방하거나 또는 유해 사건 (예를 들어, 결막염 및/또는 각막염)의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 사용한 치료를 투여받는다. 일부 실시양태에서, 치료는 안구 혈관수축제이다. 일부 실시양태에서, 안구 혈관수축제는 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제이다. 일부 실시양태에서, 3 방울의 브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제가 항체-약물 접합체의 투여 시작 직전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료는 눈 냉각 패드 (예를 들어, 테라 펄 아이 마스크 또는 유사물)이다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 동안 적용된다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 시작 5분 전에 적용되고, 항체-약물 접합체의 전체 주입 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 눈 냉각 패드는 항체-약물 접합체의 투여 시작 5분 전에 적용되고, 항체-약물 접합체의 전체 주입 동안 및 항체-약물 접합체의 주입 종료 후 적어도 약 30분 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 치료는 스테로이드 점안제이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 덱사메타손 0.1% 점안제이다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 총 4일 동안 항체-약물 접합체의 각각의 주입 전 및 후에 적용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 항체-약물 접합체의 주입 시작 약 24시간 전에 시작하여 적용되고, 항체-약물 접합체의 주입 종료 후 약 72시간까지 적용된다. 일부 실시양태에서, 스테로이드 점안제는 1일에 3회 1 방울씩 각각의 눈에 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료는 윤활 점안제이다. 일부 실시양태에서, 윤활 점안제는 항체-약물 접합체의 제1 주입으로부터 투여되고, 항체-약물 접합체의 마지막 주입 후 30일까지 계속 투여된다. 일부 실시양태에서, 윤활 점안제는 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 재발성 주입 관련 반응이고, 추가의 작용제는 항히스타민제, 아세트아미노펜 및/또는 코르티코스테로이드이다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건은 호중구감소증이고, 추가의 작용제는 성장 인자 지지체 (G-CSF)이다.

[0253] IV. 조성물

[0254] 일부 측면에서, 본원에 기재된 임의의 항-TF 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)이 또한 본원에 제공된다.

[0255] 목적하는 순도를 갖는 활성 성분을 임의적인 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써 저장하기 위한 치료 제제가 제조된다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000).

[0256] 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이고, 완충제, 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E, 메타중아황산나트륨을 포함한 항산화제; 보존제, 등장화제, 안정화제, 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 착물); 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 및/또는 비-이온성 계면활성제를 포함한다.

[0257] 완충제를 사용하여, 특히 안정성이 pH 의존성인 경우에는, 치료 유효성을 최적화하는 범위로 pH를 제어할 수 있다. 완충제는 약 50 mM 내지 약 250 mM 범위의 농도로 존재할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 완충제는 유기 및 무기 산 둘 다 및 그의 염을 포함한다. 예를 들어, 시트레이트, 포스페이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 옥살레이트, 락테이트, 아세테이트가 있다. 추가적으로, 완충제는 히스티딘 및 트리메틸아민 염, 예컨대 트리스로 구성될 수 있다.

[0258] 보존제를 첨가하여 미생물 성장을 방지할 수 있으며, 이는 전형적으로, 약 0.2%-1.0% (w/v)의 범위로 존재한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 보존제는 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 할라이드 (예를 들어, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드), 벤제토늄 클로라이드; 티메로살, 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올, 3-펜탄올 및 m-크레졸을 포함한다.

[0259] 때때로 "안정화제"로 공지된 장성 작용제는 조성물 중에서 액체의 장성을 조정하거나 유지하기 위해 존재할 수 있다. 대형 하전된 생체분자, 예컨대 단백질 및 항체와 함께 사용될 때, 이들은 아미노산 측쇄의 하전된 기와 상호작용하여 분자간 및 분자내 상호작용 잠재력을 경감시키기 때문에 종종 "안정화제"로 칭한다. 장성 작용제는 다른 성분들의 상대량을 고려하여 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량% 또는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 임의의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 장성 작용제는 다가 당 알콜, 3가 이상의 당 알콜, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 크실리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다.

[0260] 추가의 부형제는 하기 중 1종 이상으로서의 역할을 할 수 있는 작용제를 포함한다: (1) 벌킹제, (2) 용해도 증진제, (3) 안정화제 및 (4) 변성 또는 용기 벽에의 부착을 방지하는 작용제. 이러한 부형제는 다가 당 알콜

(상기 열거됨); 아미노산, 예컨대 알라닌, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등; 유기 당 또는 당 알콜, 예컨대 수크로스, 락토스, 락티톨, 트레할로스, 스타키오스, 만노스, 소르보스, 크실로스, 리보스, 리비톨, 미오이니시토스, 미오이니시톨, 갈락토스, 갈락티톨, 글리세롤, 시클리톨 (예를 들어, 이노시톨), 폴리에틸렌 글리콜; 황 함유 환원제, 예컨대 우레아, 글루타티온, 티옥트산, 소듐 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, a-모노티오글리세롤 및 티오황산나트륨; 저분자량 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 다른 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 모노사카라이드 (예를 들어, 크실로스, 만노스, 프룩토스, 글루코스; 디사카라이드 (예를 들어, 락토스, 말토스, 수크로스); 트리사카라이드, 예컨대 라피노스; 및 폴리사카라이드, 예컨대 덱스트린 또는 덱스트란을 포함한다.

[0261] 비-이온성 계면활성제 또는 세제 (또한 "습윤제"로도 공지됨)는 치료제를 가용화시키는데 도움이 되기 위해서뿐만 아니라 치료 단백질을 교반-유도된 응집으로부터 보호하기 위해 존재할 수 있으며, 이는 또한 제제가 활성 치료 단백질 또는 항체의 변성을 초래하지 않으면서 전단 표면 응력에 노출되는 것을 허용한다. 비-이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml의 범위 또는 약 0.07 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml의 범위로 존재한다. 일부 실시양태에서, 비-이온성 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 0.1% w/v 또는 약 0.01% 내지 약 0.1% w/v 또는 약 0.01% 내지 약 0.025% w/v의 범위로 존재한다.

[0262] 적합한 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트 (20, 40, 60, 65, 80 등), 폴리옥사머 (184, 188 등), 플루로닉(PLURONIC)® 폴리올, 트리톤(TRITON)®, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에테르 (트윈(TWEEN)®-20, 트윈®-80 등), 라우로마크로골 400, 폴리옥실 40 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자 오일 10, 50 및 60, 글리세롤 모노스테아레이트, 수크로스 지방산 에스테르, 메틸 셀룰로스 및 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다. 사용될 수 있는 음이온성 세제는 소듐 라우릴 술페이트, 디옥틸 소듐 술포숙시네이트 및 디옥틸 소듐 술포네이트를 포함한다. 양이온성 세제는 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤제토늄 클로라이드를 포함한다.

[0263] 본원에 제공된 치료 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 항-TF 항체-접합체를 포함하는 제제는 WO2015/075201에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 항-TF 항체-약물 접합체, 히스티딘, 수크로스 및 D-만니톨을 포함하는 제제 중에 있으며, 여기서 제제는 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 약 10 mg/ml 농도의 항-TF 항체-약물 접합체, 약 30 mM 농도의 히스티딘, 약 88 mM 농도의 수크로스, 약 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하는 제제 중에 있으며, 여기서 제제는 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체는 10 mg/ml 농도의 항-TF 항체-약물 접합체, 30 mM 농도의 히스티딘, 88 mM 농도의 수크로스, 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하는 제제 중에 있으며, 여기서 제제는 6.0의 pH를 갖는다. 일부 실시양태에서, 제제는 10 mg/ml 농도의 티소투맙 베도틴, 30 mM 농도의 히스티딘, 88 mM 농도의 수크로스, 165 mM 농도의 D-만니톨을 포함하며, 여기서 제제는 6.0의 pH를 갖는다

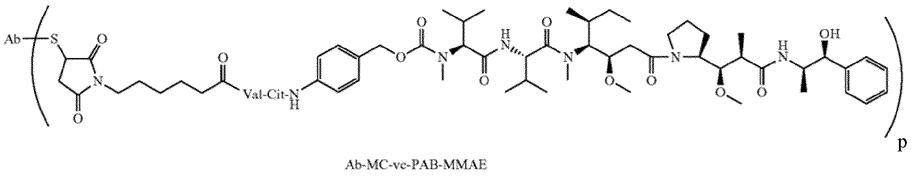
[0264] 본원에 제공된 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-접합체를 포함하는 제제는 계면활성제를 포함하지 않는다 (즉, 계면활성제가 없음).

[0265] 제제가 생체내 투여용으로 사용되기 위해, 이들은 멸균되어야 한다. 제제는 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 멸균될 수 있다. 본원의 치료 조성물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알 내에 배치된다.

[0266] 투여 경로는 공지되고 허용되는 방법에 따라, 예컨대 적합한 방식으로의 장기간에 걸친 단일 또는 다중 볼루스 또는 주입, 예를 들어 피하, 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 병변내 또는 관절내 경로에 의한 주사 또는 주입, 국소 투여, 흡입에 의한 또는 지속 방출 또는 연장 방출 수단에 의한 것이다.

[0267] 본원의 제제는 또한 치료될 특정한 적응증에 필요한, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 보완적 활성을 갖는 1종 초과의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 세포독성제, 시토카인 또는 성장 억제제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 유효한 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0268] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 자궁경부암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체-약물 접합체 또는 그의 항원-결합 단편의 집단을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 측면에서, 항체-약물 접합체의 집단을 포함하는 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 항체-약물 접합체는 MMAE에 부착된 링커를 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖고:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0269]

[0270] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 본원에 기재된 바와 같은 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예컨대 티소투맙을 나타낸다. 일부 실시양태에서, p는 3 내지 5의 수를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 조성물에서의 p의 평균 값은 약 4이다. 일부 실시양태에서, 집단은 항체-약물 접합체의 혼합된 집단이며, 여기서 p는 각각의 항체-약물 접합체에 대해 1 내지 8로 달라진다. 일부 실시양태에서, 집단은 각각의 항체-약물 접합체가 p에 대해 동일한 값을 갖는, 항체-약물 접합체의 균질한 집단이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 1종 또는 추가의 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 공투여는 동시 또는 순차적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 동시는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 치료제가 대상체에게 1시간 미만의 간격, 예컨대 약 30분 미만의 간격, 약 15분 미만의 간격, 약 10분 미만의 간격 또는 약 5분 미만의 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1종 이상의 추가의 치료제와 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 추가의 치료제가 적어도 1시간 간격, 적어도 2시간 간격, 적어도 3시간 간격, 적어도 4시간 간격, 적어도 5시간 간격, 적어도 6시간 간격, 적어도 7시간 간격, 적어도 8시간 간격, 적어도 9시간 간격, 적어도 10시간 간격, 적어도 11시간 간격, 적어도 12시간 간격, 적어도 13시간 간격, 적어도 14시간 간격, 적어도 15시간 간격, 적어도 16시간 간격, 적어도 17시간 간격, 적어도 18시간 간격, 적어도 19시간 간격, 적어도 20시간 간격, 적어도 21시간 간격, 적어도 22시간 간격, 적어도 23시간 간격, 적어도 24시간 간격, 적어도 2일 간격, 적어도 3일 간격, 적어도 4일 간격, 적어도 5일 간격, 적어도 5일 간격, 적어도 7일 간격, 적어도 2주 간격, 적어도 3주 간격 또는 적어도 4주 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 유해 사건의 발생을 예방하거나 유해 사건의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 공투여된다. 일부 실시양태에서, 공투여는 동시 또는 순차적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 동시는 항체-약물 접합체 및 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제가 대상체에게 1시간 미만의 간격, 예컨대 약 30분 미만의 간격, 약 15분 미만의 간격, 약 10분 미만의 간격 또는 약 5분 미만의 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체는 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제와 순차적으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 순차적 투여는 항체-약물 접합체 및 1종 이상의 추가의 치료제가 적어도 1시간 간격, 적어도 2시간 간격, 적어도 3시간 간격, 적어도 4시간 간격, 적어도 5시간 간격, 적어도 6시간 간격, 적어도 7시간 간격, 적어도 8시간 간격, 적어도 9시간 간격, 적어도 10시간 간격, 적어도 11시간 간격, 적어도 12시간 간격, 적어도 13시간 간격, 적어도 14시간 간격, 적어도 15시간 간격, 적어도 16시간 간격, 적어도 17시간 간격, 적어도 18시간 간격, 적어도 19시간 간격, 적어도 20시간 간격, 적어도 21시간 간격, 적어도 22시간 간격, 적어도 23시간 간격, 적어도 24시간 간격, 적어도 2일 간격, 적어도 3일 간격, 적어도 4일 간격, 적어도 5일 간격, 적어도 5일 간격, 적어도 7일 간격, 적어도 2주 간격, 적어도 3주 간격 또는 적어도 4주 간격으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체 전에 투여된다.

[0273] V. 제조 물품 및 키트

[0274] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 항-TF 항체-약물 접합체를 포함하는 제조 물품 또는 키트가 제공된다. 제조

물품 또는 키트는 본 발명의 방법에서의 항체의 사용에 대한 지침서를 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 제조 물품 또는 키트는 대상체에게 유효량의 항-TF 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법에서 항-TF 항체-약물 접합체를 사용하는 것에 대한 지침서를 포함한다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 진행성 자궁경부암, 예컨대 등급 3 자궁경부암 또는 등급 4 자궁경부암이다. 일부 실시양태에서, 진행성 자궁경부암은 전이성 암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 전이성 암 및 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 자궁경부암은 재발성 암이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않거나, 치료 후에 재발되거나 또는 치료 동안 질환 진행을 경험하지 않았다. 선행 치료에 대한 본원의 일부 실시양태에서, 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아니다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0275] 제조 물품 또는 키트는 용기를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어 병, 바이알 (예를 들어, 이중 챔버 바이알), 시린지 (예컨대, 단일 또는 이중 챔버 시린지) 및 시험 튜브를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 바이알이다. 용기는 다양한 물질, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로 형성될 수 있다. 용기는 제제를 보유한다.

[0276] 제조 물품 또는 키트는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 용기 상에 있거나 이와 회합되고, 재구성 및/또는 제제의 사용에 대한 지침을 나타낼 수 있다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 제제가 대상체에서 자궁경부암, 예컨대 본원에 기재된 자궁경부암 (예를 들어, 진행성 자궁경부암, 예컨대 등급 3 또는 등급 4 또는 전이성 자궁경부암)을 치료하기 위한 피하, 정맥내 (예를 들어, 정맥내 주입) 또는 다른 투여 방식에 유용하거나 의도된다는 것을 추가로 나타낼 수 있다. 제제를 보유하는 용기는 단일-사용 바이알 또는 다중-사용 바이알일 수 있으며, 이는 재구성된 제제의 반복 투여를 가능하게 한다. 제조 물품 또는 키트는 적합한 희석제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 제조 물품 또는 키트는 상업적, 치료적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 물질, 예를 들어 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 시린지 및 사용에 대한 지침서가 있는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다.

[0277] 본원의 제조 물품 또는 키트는 임의로 제2 의약을 포함하는 용기를 추가로 포함하며, 여기서 항-TF 항체-약물 접합체는 제1 의약이고, 물품 또는 키트는 대상체를 유효량의 제2 의약으로 치료하는 것에 대한 지침서를 라벨 또는 패키지 삽입물 상에 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 제1 및 제2 의약이 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타낸다.

[0278] 본원의 제조 물품 또는 키트는 임의로 제2 의약을 포함하는 용기를 추가로 포함하며, 여기서 제2 의약은 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 것이고, 여기서 항-TF 항체-약물 접합체는 제1 의약이고, 이러한 물품 또는 키트는 대상체를 유효량의 제2 의약으로 치료하는 것에 대한 지침서를 라벨 또는 패키지 삽입물 상에 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 제1 및 제2 의약이 본원에 기재된 바와 같이 순차적으로 또는 동시에 투여되어야 함을 나타내며, 예를 들어 라벨 또는 패키지 삽입물은 항-TF 항체-약물 접합체가 먼저 투여되고, 이어서 제2 의약이 투여되어야 함을 나타낸다.

[0279] 일부 실시양태에서, 항-TF 항체-약물 접합체는 동결건조된 분말로서 용기 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 동결건조된 분말은 활성제의 양을 표시하는 기밀 용기, 예컨대 바이알, 앰플 또는 사쉐 내에 존재한다. 약제가 주사에 의해 투여되는 경우, 멸균 주사용수 또는 염수의 앰플은, 예를 들어 임의로 키트의 일부로서 제공될 수 있어서, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있다. 이러한 키트는 원하는 경우 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 바와 같이, 1종 이상의 다양한 통상적인 제약 성분, 예컨대, 예를 들어 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기, 추가의 용기 등을 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분들의 양, 투여를 위한 가이드라인 및/또는 성분들의 혼합에 대한 가이드라인을 표시하는 삽입물 또는 라벨로서의 인쇄된 지침서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0280] VI. 예시적인 실시양태

[0281] 치료 방법

[0282] 1A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0283] 2A. 실시양태 1A에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0284] 3A. 실시양태 1A에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0285] 4A. 실시양태 1A-3A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

[0286] 5A. 실시양태 1A-4A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

[0287] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0288] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0289] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0290] 6A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0291] 7A. 실시양태 6A에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0292] 8A. 실시양태 6A에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0293] 9A. 실시양태 6A-8A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

[0294] 10A. 실시양태 6A-9A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

[0295] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0296] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0297] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0298] 11A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0299] 12A. 실시양태 11A에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

[0300] 13A. 실시양태 11A 또는 12A에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

[0301] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0302] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0303] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0304] 14A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0305] 15A. 실시양태 14A에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

[0306] 16A. 실시양태 14A 또는 15A에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

[0307] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0308] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0309] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0310] 17A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로

투여되고, 여기서 대상체는 65세 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0311] 18A. 실시양태 17A에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0312] 19A. 실시양태 17A에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0313] 20A. 실시양태 17A-19A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 방법:

[0314] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0315] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0316] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0317] 21A. 실시양태 1A-20A 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

[0318] 22A. 실시양태 1A-21A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0319] 23A. 실시양태 1A-22A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0320] 24A. 실시양태 1A-23A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

[0321] 25A. 실시양태 1A-24A 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

[0322] 26A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0323] 27A. 실시양태 26A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0324] 28A. 실시양태 26A 또는 27A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0325] 29A. 실시양태 26A-28A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

[0326] 30A. 실시양태 26A-29A 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

[0327] 31A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여

기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0328] 32A. 실시양태 31A에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

[0329] 33A. 실시양태 31A 또는 32A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0330] 34A. 실시양태 31A-33A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

[0331] 35A. 실시양태 31A-34A 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

[0332] 36A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0333] 37A. 실시양태 36A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0334] 38A. 실시양태 36A 또는 37A에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

[0335] 39A. 실시양태 36A-38A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

[0336] 40A. 실시양태 36A-39A 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

[0337] 41A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0338] 42A. 실시양태 41A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0339] 43A. 실시양태 41A 또는 42A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0340] 44A. 실시양태 41A-43A 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

[0341] 45A. 실시양태 41A-44A 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 방법.

[0342] 46A. 대상체에게 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인, 대상체에서 자궁경부암을 치료하는 방법.

[0343] 47A. 실시양태 46A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 방법.

[0344] 48A. 실시양태 46A 또는 47A에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 방법.

[0345] 49A. 실시양태 46A-48A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 방법.

[0346] 50A. 실시양태 46A-49A 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 적어도 대략 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 방법.

[0347] 51A. 실시양태 26A-50A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 방법.

[0348] 52A. 실시양태 26A-50A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 방법.

[0349] 53A. 실시양태 26A-52A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험한 것인 방법:

[0350] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0351] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴,

[0352] c) 파클리탁셀 및 토포테칸,

[0353] d) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0354] e) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0355] f) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0356] 54A. 실시양태 26A-53A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 방법.

[0357] 55A. 실시양태 26A-54A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0358] 56A. 실시양태 26A-54A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 방법.

[0359] 57A. 실시양태 1A-56A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종인 방법.

[0360] 58A. 실시양태 1A-56A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선편평세포 암종인 방법.

[0361] 59A. 실시양태 1A-56A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 편평 세포 암종인 방법.

[0362] 60A. 실시양태 1A-56A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 비-편평 세포 암종인 방법.

[0363] 61A. 실시양태 1A-60A 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인 방법.

[0364] 62A. 실시양태 1A-60A 중 어느 하나에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg인 방법.

[0365] 63A. 실시양태 1A-62A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 1주, 2주, 3주 또는 4주마다 1회 투여되

는 것인 방법.

[0366] 64A. 실시양태 1A-62A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0367] 65A. 실시양태 1A-64A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3주마다 1회 투여되는 것인 방법.

[0368] 66A. 실시양태 1A-65A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 또는 전이성 자궁경부암인 방법.

[0369] 67A. 실시양태 1A-66A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0370] 68A. 실시양태 1A-66A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 후에 재발되었으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0371] 69A. 실시양태 1A-66A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 방법.

[0372] 70A. 실시양태 67A-69A 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제인 방법.

[0373] 71A. 실시양태 67A-69A 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0374] 72A. 실시양태 1A-71A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보가 아닌 것인 방법.

[0375] 73A. 실시양태 72A에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 방법.

[0376] 74A. 실시양태 1A-71A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받은 것인 방법.

[0377] 75A. 실시양태 1A-71A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않은 것인 방법.

[0378] 76A. 실시양태 1A-75A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 1차 선행 전신 요법을 받은 것인 방법.

[0379] 77A. 실시양태 1A-75A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 2차 선행 전신 요법을 받은 것인 방법.

[0380] 78A. 실시양태 76A 또는 77A에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료에 반응하지 않은 것인 방법.

[0381] 79A. 실시양태 76A 또는 77A에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료 후에 재발된 것인 방법.

[0382] 80A. 실시양태 1A-79A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 방법.

[0383] 81A. 실시양태 1A-80A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 방법.

[0384] 82A. 실시양태 1A-81A 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인 방법.

[0385] 83A. 실시양태 1A-82A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인 방법.

[0386] 84A. 실시양태 1A-83A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은

[0387] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0388] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0389] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

[0390] 을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은

[0391] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0392] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0393] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3

[0394] 을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 스킴에 의해 정의되는 것인 방법.

[0395] 85A. 실시양태 1A-84A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

[0396] 86A. 실시양태 1A-85A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 방법.

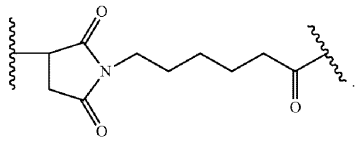
[0397] 87A. 실시양태 1A-86A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인 방법.

[0398] 88A. 실시양태 1A-87A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0399] 89A. 실시양태 88A에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인 방법.

[0400] 90A. 실시양태 89A에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서 하기인 방법:

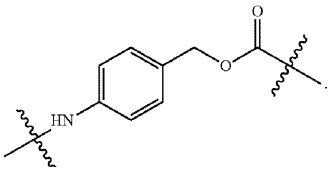
[0401] a) MC는



[0402] 이고,

[0403] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

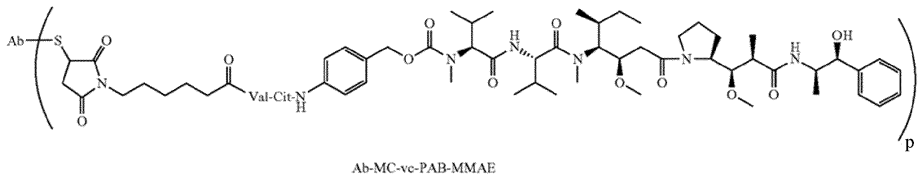
[0404] c) PAB는



[0405] 이다.

[0406] 91A. 실시양태 88A-90A 중 어느 하나에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인 방법.

[0407] 92A. 실시양태 91A에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인 방법:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0408]

[0409] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0410] 93A. 실시양태 92A에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인 방법.

[0411] 94A. 실시양태 1A-93A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러인 방법.

[0412] 95A. 실시양태 1A-94A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 방법.

[0413] 96A. 실시양태 1A-95A 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 방법.

[0414] 97A. 실시양태 1A-96A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는 것인 방법.

[0415] 98A. 실시양태 1A-97A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

[0416] 99A. 실시양태 1A-97A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있고, 1건 이상의 유해 사건을 예방하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 방법.

[0417] 100A. 실시양태 1A-98A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건 후에 항체-약물 접합체의 용량이 감소되는 것인 방법.

[0418] 101A. 실시양태 100A에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg에서 1.3 mg/kg으로 감소되는 것인 방법.

[0419] 102A. 실시양태 100A 또는 102A에 있어서, 용량이 1.3 mg/kg에서 0.9 mg/kg으로 감소되는 것인 방법.

[0420] 103A. 실시양태 98A-102A 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증 또는 전반적 신체 건강 악화인 방법.

[0421] 104A. 실시양태 98A-103A 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 방법.

[0422] 105A. 실시양태 98A-103A 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 방법.

[0423] 106A. 실시양태 98A 또는 실시양태 98A에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 방법.

[0424] 107A. 실시양태 1A-106A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로서 투여되는 것인 방법.

[0425] 108A. 실시양태 1A-107A 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

[0426] 109A. 실시양태 1A-108A 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인 방법.

[0427] 사용하기 위한 항체-약물 접합체

[0428] 1B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 항체-약물 접합체.

[0429] 2B. 실시양태 1B에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0430] 3B. 실시양태 1B에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0431] 4B. 실시양태 1B-3B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0432] 5B. 실시양태 1B-4B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 항체-약물 접합체:

[0433] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0434] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0435] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0436] 6B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 항체-약물 접합체.

[0437] 7B. 실시양태 6B에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0438] 8B. 실시양태 6B에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0439] 9B. 실시양태 6B-8B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0440] 10B. 실시양태 6B-9B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 항체-약물 접합체:

[0441] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0442] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0443] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0444] 11B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0445] 12B. 실시양태 11B에 있어서, 대상체가 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0446] 13B. 실시양태 11B 또는 12B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 항체-약물 접합체:

[0447] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0448] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0449] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0450] 14B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0451] 15B. 실시양태 14B에 있어서, 대상체가 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0452] 16B. 실시양태 14B 또는 15B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 항체-약물 접합체:

[0453] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0454] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0455] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0456] 17B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0457] 18B. 실시양태 17B에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0458] 19B. 실시양태 17B에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0459] 20B. 실시양태 17B-19B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 항체-약물 접합체:

[0460] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0461] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0462] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0463] 21B. 실시양태 1B-20B 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0464] 22B. 실시양태 1B-21B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0465] 23B. 실시양태 1B-22B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0466] 24B. 실시양태 1B-23B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0467] 25B. 실시양태 1B-24B 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0468] 26B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0469] 27B. 실시양태 26B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0470] 28B. 실시양태 26B 또는 27B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0471] 29B. 실시양태 26B-28B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0472] 30B. 실시양태 26B-29B 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0473] 31B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0474] 32B. 실시양태 31B에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0475] 33B. 실시양태 31B 또는 32B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을

나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0476] 34B. 실시양태 31B-33B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0477] 35B. 실시양태 31B-34B 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0478] 36B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0479] 37B. 실시양태 36B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0480] 38B. 실시양태 36B 또는 37B에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0481] 39B. 실시양태 36B-38B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0482] 40B. 실시양태 36B-39B 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0483] 41B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0484] 42B. 실시양태 41B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0485] 43B. 실시양태 41B 또는 42B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0486] 44B. 실시양태 41B-43B 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0487] 45B. 실시양태 41B-44B 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0488] 46B. 대상체에서의 자궁경부암의 치료에 사용하기 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체로서, 여

기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 항체-약물 접합체.

[0489] 47B. 실시양태 46B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0490] 48B. 실시양태 46B 또는 47B에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 항체-약물 접합체.

[0491] 49B. 실시양태 46B-48B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 항체-약물 접합체.

[0492] 50B. 실시양태 46B-49B 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 적어도 대략 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 항체-약물 접합체.

[0493] 51B. 실시양태 26B-50B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 항체-약물 접합체.

[0494] 52B. 실시양태 26B-50B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 항체-약물 접합체.

[0495] 53B. 실시양태 26B-52B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험한 것인 항체-약물 접합체:

[0496] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0497] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴,

[0498] c) 파클리탁셀 및 토포테칸,

[0499] d) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0500] e) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0501] f) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0502] 54B. 실시양태 26B-53B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 항체-약물 접합체.

[0503] 55B. 실시양태 26B-54B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0504] 56B. 실시양태 26B-54B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0505] 57B. 실시양태 1B-56B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종인 항체-약물 접합체.

[0506] 58B. 실시양태 1B-56B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선편평세포 암종인 항체-약물 접합체.

[0507] 59B. 실시양태 1B-56B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 편평 세포 암종인 항체-약물 접합체.

[0508] 60B. 실시양태 1B-56B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 비-편평 세포 암종인 항체-약물 접합체.

[0509] 61B. 실시양태 1B-60B 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인 항체-약물 접합체.

[0510] 62B. 실시양태 1B-60B 중 어느 하나에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg인 항체-약물 접합체.

[0511] 63B. 실시양태 1B-62B 중 어느 하나에 있어서, 약 1주, 2주, 3주 또는 4주마다 1회 투여되는 항체-약물 접합체.

[0512] 64B. 실시양태 1B-62B 중 어느 하나에 있어서, 약 3주마다 1회 투여되는 항체-약물 접합체.

[0513] 65B. 실시양태 1B-64B 중 어느 하나에 있어서, 3주마다 1회 투여되는 항체-약물 접합체.

[0514] 66B. 실시양태 1B-65B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 또는 전이성 자궁경부암인 항체-약물 접합체.

[0515] 67B. 실시양태 1B-66B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 항체-약물 접합체.

[0516] 68B. 실시양태 1B-66B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 후에 재발되었으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 항체-약물 접합체.

[0517] 69B. 실시양태 1B-66B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제가 항체-약물 접합체가 아닌 것인 항체-약물 접합체.

[0518] 70B. 실시양태 67B-69B 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제인 항체-약물 접합체.

[0519] 71B. 실시양태 67B-69B 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 퐴브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항체-약물 접합체.

[0520] 72B. 실시양태 1B-71B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보가 아닌 것인 항체-약물 접합체.

[0521] 73B. 실시양태 72B에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 항체-약물 접합체.

[0522] 74B. 실시양태 1B-71B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받은 것인 항체-약물 접합체.

[0523] 75B. 실시양태 1B-71B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않은 것인 항체-약물 접합체.

[0524] 76B. 실시양태 1B-75B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 1차 선행 전신 요법을 받은 것인 항체-약물 접합체.

[0525] 77B. 실시양태 1B-75B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 2차 선행 전신 요법을 받은 것인 항체-약물 접합체.

[0526] 78B. 실시양태 76B 또는 77B에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료에 반응하지 않은 것인 항체-약물 접합체.

[0527] 79B. 실시양태 76B 또는 77B에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료 후에 재발된 것인 항체-약물 접합체.

[0528] 80B. 실시양태 1B-79B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 항체-약물 접합체.

[0529] 81B. 실시양태 1B-80B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 항체-약물 접합체.

[0530] 82B. 실시양태 1B-81B 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인 항체-약물 접합체.

[0531] 83B. 실시양태 1B-82B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인 항체-약물 접합체.

[0532] 84B. 실시양태 1B-83B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은

[0533] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0534] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0535] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

[0536] 을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은

[0537] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0538] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0539] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3

[0540] 을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 스킴에 의해 정의되는 것인 항체-약물 접합체.

[0541] 85B. 실시양태 1B-84B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 항체-약물 접합체.

[0542] 86B. 실시양태 1B-85B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 항체-약물 접합체.

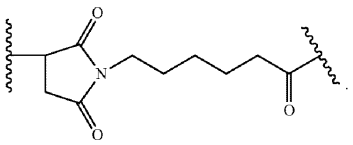
[0543] 87B. 실시양태 1B-86B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인 항체-약물 접합체.

[0544] 88B. 실시양태 1B-87B 중 어느 하나에 있어서, 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 항체-약물 접합체.

[0545] 89B. 실시양태 88B에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인 항체-약물 접합체.

[0546] 90B. 실시양태 89B에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서 하기인 항체-약물 접합체:

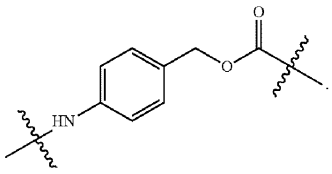
[0547] a) MC는



[0548] 이고,

[0549] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

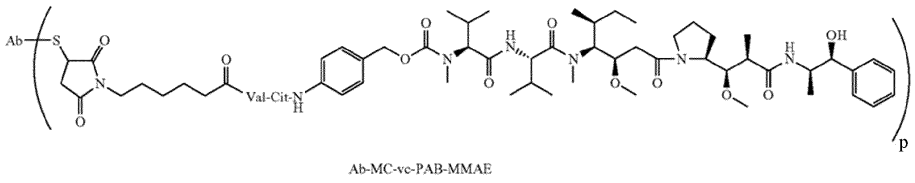
[0550] c) PAB는



[0551] 이다.

[0552] 91B. 실시양태 88B-90B 중 어느 하나에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인 항체-약물 접합체.

[0553] 92B. 실시양태 91B에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인 항체-약물 접합체:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0554]

[0555] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0556] 93B. 실시양태 92B에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인 항체-약물 접합체.

[0557] 94B. 실시양태 1B-93B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러인 항체-약물 접합체.

[0558] 95B. 실시양태 1B-94B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 항체-약물 접합체.

[0559] 96B. 실시양태 1B-95B 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 항체-약물 접합체.

[0560] 97B. 실시양태 1B-96B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는 것인 항체-약물 접합체.

[0561] 98B. 실시양태 1B-97B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 항체-약물 접합체.

[0562] 99B. 실시양태 1B-97B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있고, 1건 이상의 유해 사건을 예방하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 항체-약물 접합체.

[0563] 100B. 실시양태 1B-98B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건 후에 항체-약물 접합체의 용량이 감소되는 것인 항체-약물 접합체.

[0564] 101B. 실시양태 100B에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg에서 1.3 mg/kg으로 감소되는 것인 항체-약물 접합체.

[0565] 102B. 실시양태 100B 또는 101B에 있어서, 용량이 1.3 mg/kg에서 0.9 mg/kg으로 감소되는 것인 항체-약물 접합체.

[0566] 103B. 실시양태 98B-102B 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증 또는 전반적 신체 건강 악화인 항체-약물 접합체.

[0567] 104B. 실시양태 98B-103B 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 항체-약물 접합체.

[0568] 105B. 실시양태 98B-103B 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 항체-약물 접합체.

[0569] 106B. 실시양태 98B 또는 실시양태 99B에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 항체-약물 접합체.

[0570] 107B. 실시양태 1B-106B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로서 투여되는 것인 항체-약물 접합체.

[0571] 108B. 실시양태 1B-107B 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 항체-약물 접합체.

[0572] 109B. 실시양태 1B-108B 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용되는 담

체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인 항체-약물 접합체.

[0573] 의약의 제조를 위한 용도

[0574] 1C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 용도.

[0575] 2C. 실시양태 1C에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0576] 3C. 실시양태 1C에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0577] 4C. 실시양태 1C-3C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 용도.

[0578] 5C. 실시양태 1C-4C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 용도:

[0579] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0580] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0581] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0582] 6C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 용도.

[0583] 7C. 실시양태 6C에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0584] 8C. 실시양태 6C에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0585] 9C. 실시양태 6C-8C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 용도.

[0586] 10C. 실시양태 6C-9C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 용도:

[0587] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0588] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0589] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0590] 11C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 0의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 점수를 갖는 것인 용도.

[0591] 12C. 실시양태 11C에 있어서, 대상체가 65세 미만인 용도.

[0592] 13C. 실시양태 11C 또는 12C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 용도:

[0593] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0594] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0595] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0596] 14C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0597] 15C. 실시양태 14C에 있어서, 대상체가 65세 미만인 용도.

[0598] 16C. 실시양태 14C 또는 15C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 용도:

[0599] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0600] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0601] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0602] 17C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 65세 미만인 용도.

[0603] 18C. 실시양태 17C에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0604] 19C. 실시양태 17C에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0605] 20C. 실시양태 17C-19C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 하기로 치료된 것인 용도:

[0606] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0607] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0608] c) 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0609] 21C. 실시양태 1C-20C 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0610] 22C. 실시양태 1C-21C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0611] 23C. 실시양태 1C-22C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0612] 24C. 실시양태 1C-23C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0613] 25C. 실시양태 1C-24C 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0614] 26C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 객관적 반응률은 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률은 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0615] 27C. 실시양태 26C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0616] 28C. 실시양태 26C 또는 27C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0617] 29C. 실시양태 26C-28C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0618] 30C. 실시양태 26C-29C 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0619] 31C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0620] 32C. 실시양태 31C에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0621] 33C. 실시양태 31C 또는 32C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0622] 34C. 실시양태 31C-33C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0623] 35C. 실시양태 31C-34C 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0624] 36C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체는 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0625] 37C. 실시양태 36C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0626] 38C. 실시양태 36C 또는 37C에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0627] 39C. 실시양태 36C-38C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0628] 40C. 실시양태 36C-39C 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0629] 41C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간은 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0630] 42C. 실시양태 41C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행

생존을 나타내는 것인 용도.

[0631] 43C. 실시양태 41C 또는 42C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0632] 44C. 실시양태 41C-43C 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0633] 45C. 실시양태 41C-44C 중 어느 하나에 있어서, 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간이 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0634] 46C. 대상체에서 자궁경부암을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체-약물 접합체의 용도로서, 여기서 항체-약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 또는 그의 기능적 유사체 또는 그의 기능적 유도체에 접합된 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 약 0.9 mg/kg 내지 약 2.1 mg/kg 범위의 용량으로 투여되고, 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 6개월 미만이고, 임의로 여기서 반응까지의 시간은 항체-약물 접합체의 투여 후 약 4개월, 약 2개월, 1.4개월 또는 약 1.2개월 미만인 용도.

[0635] 47C. 실시양태 46C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 3개월의 무진행 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 4개월, 약 5개월 또는 약 6개월의 무진행 생존을 나타내는 것인 용도.

[0636] 48C. 실시양태 46C 또는 47C에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 10개월의 전체 생존을 나타내고, 임의로 여기서 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 11개월, 약 12개월, 약 13개월 또는 14개월의 전체 생존을 나타내는 것인 용도.

[0637] 49C. 실시양태 46C-48C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 6개월이고, 임의로 여기서 항체-약물 접합체에 대한 반응 지속기간이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 약 7개월, 약 8개월 또는 약 10개월인 용도.

[0638] 50C. 실시양태 46C-49C 중 어느 하나에 있어서, 객관적 반응률이 적어도 대략 약 13% 내지 약 35%이고, 임의로 여기서 객관적 반응률이 적어도 약 14%, 약 19%, 약 21%, 23.8%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 28%, 약 30% 또는 약 33%인 용도.

[0639] 51C. 실시양태 26C-50C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료된 것인 용도.

[0640] 52C. 실시양태 26C-50C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 이전에 베바시주맙으로 치료되지 않은 것인 용도.

[0641] 53C. 실시양태 26C-52C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험한 것인 용도:

[0642] a) 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0643] b) 파클리탁셀 및 카르보플라틴,

[0644] c) 파클리탁셀 및 토포테칸,

[0645] d) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 시스플라틴,

[0646] e) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 카르보플라틴, 또는

[0647] f) 베바시주맙, 파클리탁셀 및 토포테칸.

[0648] 54C. 실시양태 26C-53C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 65세 미만인 용도.

[0649] 55C. 실시양태 26C-54C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 0의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0650] 56C. 실시양태 26C-54C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 1의 ECOG 점수를 갖는 것인 용도.

[0651] 57C. 실시양태 1C-56C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선암종인 용도.

[0652] 58C. 실시양태 1C-56C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 선편평세포 암종인 용도.

[0653] 59C. 실시양태 1C-56C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 편평 세포 암종인 용도.

[0654] 60C. 실시양태 1C-56C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 비-편평 세포 암종인 용도.

[0655] 61C. 실시양태 1C-60C 중 어느 하나에 있어서, 용량이 약 2.0 mg/kg인 용도.

[0656] 62C. 실시양태 1C-60C 중 어느 하나에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg인 용도.

[0657] 63C. 실시양태 1C-62C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 1주, 2주, 3주 또는 4주마다 1회 투여되는 것인 용도.

[0658] 64C. 실시양태 1C-62C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 약 3주마다 1회 투여되는 것인 용도.

[0659] 65C. 실시양태 1C-64C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3주마다 1회 투여되는 것인 용도.

[0660] 66C. 실시양태 1C-65C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 또는 전이성 자궁경부암인 용도.

[0661] 67C. 실시양태 1C-66C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료에 반응하지 않았으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0662] 68C. 실시양태 1C-67C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 후에 재발되었으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0663] 69C. 실시양태 1C-68C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 이전에 1종 이상의 치료제로 치료되었고, 치료 동안 질환 진행을 경험하였으며, 여기서 1종 이상의 치료제는 항체-약물 접합체가 아닌 것인 용도.

[0664] 70C. 실시양태 67C-69C 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 백금-기반 치료제인 용도.

[0665] 71C. 실시양태 67C-69C 중 어느 하나에 있어서, 1종 이상의 치료제가 파클리탁셀, 시스플라틴, 카르보플라틴, 토포테칸, 겜시타빈, 플루오로우라실, 익사베필론, 이마티닙 메실레이트, 도세탁셀, 게피티닙, nab-파클리탁셀, 페메트렉세드, 비노렐빈, 독실, 세툭시맙, 펨브롤리주맙, 니볼루맙 및 베바시주맙으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0666] 72C. 실시양태 1C-71C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 치유 요법에 대한 후보가 아닌 것인 용도.

[0667] 73C. 실시양태 72C에 있어서, 치유 요법이 방사선요법 및/또는 내용제거 수술을 포함하는 것인 용도.

[0668] 74C. 실시양태 1C-71C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받은 것인 용도.

[0669] 75C. 실시양태 1C-71C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 골반에 대한 선행 방사선을 받지 않은 것인 용도.

[0670] 76C. 실시양태 1C-75C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 1차 선행 전신 요법을 받은 것인 용도.

[0671] 77C. 실시양태 1C-75C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 재발된, 재발성 또는 전이성 암에 대한 2차 선행 전신 요법을 받은 것인 용도.

[0672] 78C. 실시양태 76C 또는 77C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료에 반응하지 않은 것인 용도.

[0673] 79C. 실시양태 76C 또는 77C에 있어서, 대상체가 선행 전신 요법을 사용한 치료 후에 재발된 것인 용도.

[0674] 80C. 실시양태 1C-79C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 진행 병기 자궁경부암, 예컨대 3기 또는 4기 자궁경부암, 예컨대 전이성 자궁경부암인 용도.

[0675] 81C. 실시양태 1C-80C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암이 재발성 자궁경부암인 용도.

[0676] 82C. 실시양태 1C-81C 중 어느 하나에 있어서, 모노메틸 아우리스타틴이 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE)인 용도.

[0677] 83C. 실시양태 1C-82C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 모

노클로날 항체 또는 그의 모노클로날 항원-결합 단편인 용도.

[0678] 84C. 실시양태 1C-83C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 중쇄 가변 영역은

[0679] (i) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0680] (ii) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0681] (iii) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

[0682] 을 포함하고, 여기서 경쇄 가변 영역은

[0683] (i) 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0684] (ii) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0685] (iii) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3

[0686] 을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 CDR은 IMGT 넘버링 스킴에 의해 정의되는 것인 용도.

[0687] 85C. 실시양태 1C-84C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열에 대해 적어도 85% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 용도.

[0688] 86C. 실시양태 1C-85C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 것인 용도.

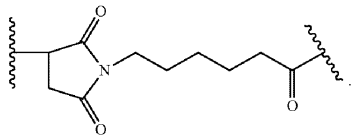
[0689] 87C. 실시양태 1C-86C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체의 항-TF 항체가 티소투맙인 용도.

[0690] 88C. 실시양태 1C-87C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 모노메틸 아우리스타틴 사이에 링커를 추가로 포함하는 것인 용도.

[0691] 89C. 실시양태 88C에 있어서, 링커가 절단가능한 펩티드 링커인 용도.

[0692] 90C. 실시양태 89C에 있어서, 절단가능한 펩티드 링커가 화학식: -MC-vc-PAB-를 가지며, 여기서 하기인 용도:

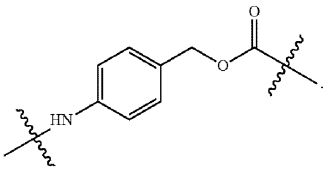
[0693] a) MC는



[0694] 이고,

[0695] b) vc는 디펩티드 발린-시트룰린이고,

[0696] c) PAB는

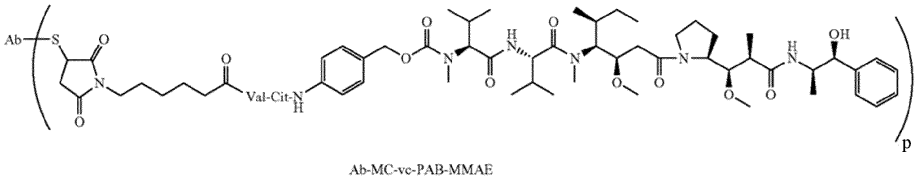


[0697] 이다.

[0698] 91C. 실시양태 88C-90C 중 어느 한 실시양태에 있어서, 링커가 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 부분 환원 또는 완전 환원에 의해 수득된 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기에 부착되는 것인 용도.

[0699] 92C. 실시양태 91C에 있어서, 링커가 MMAE에 부착되며, 여기서 항체-약물 접합체는 하기 구조를 갖는 것인 용

도:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0700]

[0701] 여기서 p는 1 내지 8의 수를 나타내고, S는 항-TF 항체의 술프히드릴 잔기를 나타내고, Ab는 항-TF 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 나타낸다.

[0702] 93C. 실시양태 92C에 있어서, 항체-약물 접합체의 집단에서의 p의 평균 값이 약 4인 용도.

[0703] 94C. 실시양태 1C-93C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 티소투맙 베도틴 또는 그의 바이오시밀러인 용도.

[0704] 95C. 실시양태 1C-94C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체에 대한 투여 경로가 정맥내인 용도.

[0705] 96C. 실시양태 1C-95C 중 어느 하나에 있어서, 자궁경부암 세포의 적어도 약 0.1%, 적어도 약 1%, 적어도 약 2%, 적어도 약 3%, 적어도 약 4%, 적어도 약 5%, 적어도 약 6%, 적어도 약 7%, 적어도 약 8%, 적어도 약 9%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80%가 TF를 발현하는 것인 용도.

[0706] 97C. 실시양태 1C-96C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 적어도 1의 TF 조직학 점수 (H-점수)를 갖는 것인 용도.

[0707] 98C. 실시양태 1C-97C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건을 제거하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 용도.

[0708] 99C. 실시양태 1C-97C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건이 발생할 위험이 있고, 1건 이상의 유해 사건을 예방하거나 그의 중증도를 감소시키기 위한 추가의 치료제를 추가로 투여받는 것인 용도.

[0709] 100C. 실시양태 1C-98C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 1건 이상의 유해 사건을 갖고, 1건 이상의 유해 사건 후에 항체-약물 접합체의 용량이 감소되는 것인 용도.

[0710] 101C. 실시양태 100C에 있어서, 용량이 2.0 mg/kg에서 1.3 mg/kg으로 감소되는 것인 용도.

[0711] 102C. 실시양태 100C 또는 101C에 있어서, 용량이 1.3 mg/kg에서 0.9 mg/kg으로 감소되는 것인 용도.

[0712] 103C. 실시양태 98C-102C 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 빈혈, 복통, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 비혈, 피로, 오심, 탈모증, 결막염, 변비, 식욕 감소, 설사, 구토, 말초 신경병증 또는 전반적 신체 건강 악화인 용도.

[0713] 104C. 실시양태 98C-103C 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 등급 3 이상의 유해 사건인 용도.

[0714] 105C. 실시양태 98C-103C 중 어느 하나에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 심각한 유해 사건인 용도.

[0715] 106C. 실시양태 98C 또는 실시양태 99C에 있어서, 1건 이상의 유해 사건이 결막염 및/또는 각막염이고, 추가의 작용제가 보존제-무함유 윤활 점안제, 안구 혈관수축제 및/또는 스테로이드 점안제인 용도.

[0716] 107C. 실시양태 1C-106C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단독요법으로서 투여되는 것인 용도.

[0717] 108C. 실시양태 1C-107C 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 인간인 용도.

[0718] 109C. 실시양태 1C-108C 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 항체-약물 접합체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물 중에 있는 것인 용도.

[0719] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 보다 완전히 이해될 것이다. 그러나, 이들 실시예가 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적 목적을 위한 것이고, 그에 비추어 다양한 변형 또는 변경이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제안될 것이며, 이는 본 출원의 취지와

범위 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함될 것으로 이해된다.

[0720] 실시예

[0721] 실시예 1: 이전에 치료된 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 대상체에서의 티소투맙 베도틴의 II상 시험.

[0722] 티소투맙 베도틴은 조직 인자 (TF)에 결합하는 항체, 프로테아제-절단가능한 링커 및 미세관 파괴제 MMAE를 포함하는 항체-약물 접합체이다. TF는 자궁경부암을 포함한 수많은 종양에서 비정상적으로 발현되는 단백질이고, 불량한 예후와 연관된다. 문헌 [Foerster Y et al. Clin Chim Acta. 2006;364(1-2):12-21 및 Cocco E et al. BMC Cancer. 2011;11:263]을 참조한다. 티소투맙 베도틴은 TF를 선택적으로 표적화하여 임상적으로 검증된 독성 페이로드를 종양 세포에 전달한다 (도 1). 문헌 [Breij EC et al. Cancer Res. 2014;74(4):1214-1226 및 Chu AJ. Int J Inflam. 2011;2011. doi: 10.4061/2011/367284]을 참조한다.

[0723] 이전에 치료된 진행성 자궁경부암 (예를 들어, 재발성 및/또는 전이성 암)을 갖는 환자에서의 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하였다. 이전에 치료된 자궁경부암 환자의 코호트에서 관찰된 예비 데이터는 높은 미충족 필요의 이러한 집단에 대한 양성 이익 위험 프로파일을 시사한다.

[0724] 환자

[0725] 적격 환자는 편평 세포, 선암종 또는 선편평세포 조직학을 갖는 재발성 또는 골반외 전이성 자궁경부암; 적격인 경우, 이중 화학요법 (파클리탁셀-백금 또는 파클리탁셀-토포테칸) 플러스 베바시주맙 동안 또는 그 후에 진행성 질환 (PD); 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1에 따른 측정가능한 질환; 및 0 또는 1의 동부 협동종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태를 가졌다. r/mCC에 대해 >2종의 선행 전신 치료 요법을 받았거나 또는 MMAE-유래 약물을 사용한 선행 치료를 받은 환자는 배제되었다. 항응고 요법을 받는 환자는 그의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 시험에서 ≤1.25 정상 상한치이고, 공동 예방적 아세틸살리실산을 받지 않으며, 용량 적정을 위한 실험실 평가가 요구되는 항응고제를 받고 있는 경우에, 국제 정규화 비 ≤2.5로 제1 TV 투여 전 ≥4주 동안 정상 용량을 받는 경우 연구에 허용되었다. 신경내분비 또는 육종양 종양 조직학, 증가된 출혈 위험으로 이어지는 알려진 응고 결함, 혈관염으로부터의 미만성 폐포 출혈, 알려진 출혈 소질, 진행중인 대출혈, 생명-위협적 출혈의 증가된 위험을 갖는 외상, 중증 두부 외상의 병력, 연구 참가 8주 이내에 두개내 수술, 활성 안구 표면 질환, 반흔성 결막염 또는 스티븐 존슨 증후군의 선행 에피소드, 및 유해 사건에 대한 통상 독성 기준 (CTCAE) 등급 ≥2 신경병증을 갖는 환자는 배제되었다.

[0726] 방법

[0727] 이 II상 단일 부문, 다기관, 국제 시험은 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 환자에서 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하였다. 적격 환자는 베바시주맙을 받기에 적격인 경우 베바시주맙과 조합된 이중 화학요법을 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험하였다. 환자는 그의 전이성 또는 재발성 질환에 대해 2종 이하의 선행 전신 요법을 받았다. 적격 환자가 사전정의된 중단 기준을 충족할 때까지 그들을 3주마다 (1Q3W) 정맥내 (IV) 티소투맙 베도틴 2.0 mg/kg으로 치료하였다 (도 2). 처음 30주 동안은 6주마다, 그 후에는 12주마다 영상을 수득하였다. 반응은 반응의 제1 평가 후 4주 (28일) 이내에 확인되었다. ≥18세의 102명의 환자를 시험에 등록하고, 101명의 환자를 후속적으로 치료하였다 (도 3).

[0728] 시험에 등록된 환자에 대한 포함 기준 및 배제 기준이 표 1에 제시된다.

[0729] 표 1. 포함 및 배제 기준의 목록

포함 기준	• 편평 세포, 선암종 또는 선편평세포 조직학을 포함한 골반외 전이성 또는 재발성 자궁경부암을 갖는 환자로서, 하기인 환자: o 하기를 사용한 치료 동안 또는 그 후에 질환 진행을 경험하였고: - 파클리탁셀 및 시스플라틴 또는 카르보플라틴을 포함한 이중 화학요법 또는 - 파클리탁셀 및 토포테칸, 지역 표준에 따라 베바시주맙을 사용한 치료를 받았거나 또는 그에 부적격임. o 재발성 또는 전이성 자궁경부암에 대해 2 종 이하의 선행 전신 치료 요법을 받았음. o 방사선요법 또는 내용제거 수술을 포함하나 이에 제한되지는 않는 치유 요법에 대한 후보가 아님. • 독립적 중앙기관 영상 검토에 의해 평가 시 RECIST v1.1 에 따른 측정가능한 질환. • 연령 ≥ 18 세. • 허용되는 신장 기능: 계산된 (콕크로프트-가울트) 사구체 여과율 (GFR) > 45 mL/분. • 허용되는 간 기능: 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST) ≤ 3 배의 정상 상한치 (ULN) (간 종양/전이가 존재한다면, ≤ 5 × ULN 이 허용됨); 빌리루빈 ≤ 1.5 × ULN, 예외로 길버트 증후군으로 진단된 환자에서는, 직접 빌리루빈 ≤ 2 × ULN. • 허용되는 혈액 상태: 헤모글로빈 ≥ 5.6 mmol/L (9.0 g/dL), 절대 호중구 수 (ANC) ≥ 1500 개/μL (1.5×10^9 개/L); 혈소판 수 ≥ 100×10^9 개/L (혈액 제품 및/또는 성장 인자 지지체를 사용한 수혈 후 적어도 2 주에 평가됨). • 허용되는 응고 상태: 국제 정규화 비 (INR) ≤ 1.2 (항응고 요법을 받지 않는 환자) 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) ≤ 1.25 ULN; 항응고 요법 (예를 들어, 와파린)을 받는 환자는 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 정상 용량을 받아야 하고 (활성제 적정 없음), 적격성을 위해 INR ≤ 2.5 를 가져야 함.

[0730]

	• 제 1 주기 제 1 일의 7 일 이내에 평가된 0 또는 1 의 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태. • 적어도 3 개월의 기대 수명. • 혈청 임신 검사에서 음성 (18-55 세의 환자에서; 폐경후 환자는 >55 세 환자에 대해 eCRF 에서 확인되어야 함). 임신 또는 모유 수유 중인 여성은 부적격임. • 생식 능력이 있는 환자는 티소투맙 베도틴의 마지막 투여 동안 및 그 후 6 개월 동안 적절한 피임을 사용하는 것에 동의해야 함. 여성에 대한 적절한 피임은 고도로 효과적인 피임 방법으로서 정의됨. 2 종의 고도로 효과적인 피임 방법이 요구되는 국가에서, 이는 포함 기준일 것임. • 모든 환자는 스크리닝 동안 생검 시편을 제공해야 함. 보관 또는 신선 핵 생검이 요구됨 (흡인물은 허용되지 않음). FFPE 블록 또는 5 마이크로미터 두께의 절편을 갖는 적어도 10 개의 슬라이드가 적격성을 위해 허용됨. • 시험에 관한 구두 및 서면 정보를 받은 후, 환자는 임의의 시험-관련 활동이 수행되기 전에 서명된 사전 동의를 제공해야 함.
배제 기준	• 혈액: 증가된 출혈 위험으로 이어지는 알려진 과거 또는 현재 응고 결함; 혈관염으로부터의 미만성 폐포 출혈; 알려진 출혈 소질; 진행중인 대출혈; 생명-위협적 출혈의 증가된 위험을 갖는 외상 또는 중증 두부 외상의 병력 또는 시험 참가 2 개월 이내에 두개내 수술. • 심혈관: 임상적으로 유의한 심장 질환, 예컨대 불안정형 협심증, 스크리닝 6 개월 전 급성 심근경색; 알려진 울혈성 심부전 (뉴욕 심장 학회에 의해 분류된 바와 같은 등급 III 또는 IV) 및/또는 알려진 감소된 심장 박출 계수 < 45%; QT/QTc 간격의 현저한 기준선 연장 (예를 들어, QTc 간격 >450 msec 의 반복된 입증), 완전한 좌방실 다발 갈래 차단 (좌방실 다발 갈래 차단 형태에서 QRS 간격 ≥ 120 msec 로서 정의됨) 또는 불완전한 좌방실 다발 갈래 차단. • 중추 신경계: 뇌내 동정맥 기형, 뇌 동맥류 또는 졸중의 임의의 병력 (스크리닝 > 1 개월 전 일과성 허혈 발작은 허용됨). • 안과: 기준선에서의 활성 안구 표면 질환 (활성 안구 표면 질환이 임상연구자에 의해 의심되는 사례에서 안과의사에 의해 평가 시). 반흔성 결막염 또는 스티븐 존슨 증후군의

[0731]

	임의의 선행 에피소드를 갖는 환자 (임상연구자에 의해 평가시)는 부적격임. • 다른 암/전이: 포함된 진단 이외의 다른 알려진 과거 또는 현행 악성종양, 예외: 비-침습성 기저 세포 또는 편평 세포 피부 암종; 비침습성, 표재성 방광암; > 5 년 지속기간의 완전 반응 (CR)을 갖는 임의의 치유가능한 암. o 뇌 전이는 하기 기준이 충족되는 경우에 허용됨: 확정적 요법 (예를 들어: 수술 또는 정위 뇌 방사선요법)이 티소투맙 베도틴의 제 1 용량의 > 28 일 전에 완료되었고; 환자가 임상적 또는 방사선학적 종양 진행의 증거를 갖지 않고; 환자가 수술기주위 코르티코스테로이드 요법 또는 스테로이드 점감을 완료하였음. 만성 스테로이드 요법은 용량이 스크리닝 전 1 개월 동안 안정하다면 허용됨. • 배제되는 의약 또는 치료 요법: 환자가 그의 항응고제 (예를 들어 와파린)에 대해 더 이상 능동적으로 적정되지 않고, 스크리닝 전 적어도 4 주 동안 정상 용량을 받고 있지 않는 한, 치료적 항응고 요법 또는 항혈소판 요법; 제 1 티소투맙 베도틴 투여 2 주 이내에 코르티코스테로이드의 누적 용량 ≥ 150 mg (프레드니손 또는 등가 용량의 코르티코스테로이드). • 수술/절차: 제 1 티소투맙 베도틴 투여 전 4 주 이내의 대수술 또는 7 일 이내의 개방 생검. 치료 기간 동안 대수술을 계획한 환자는 시험으로부터 배제되어야 함. • 말초 신경병증 등급 ≥ 2 • 선행 요법: o MMAE-유래 약물을 사용한 임의의 선행 치료. o 제 1 티소투맙 베도틴 투여 전 28 일 이내에 소분자, 면역요법, 화학요법, 모노클로날 항체 또는 임의의 다른 실험 약물을 포함한 임의의 항암 요법. 스크리닝 절차의 개시 시점에 방사선요법의 증후성 부작용 또는 선행 면역요법과 관련된 자가면역 독성의 증상으로부터 회복되지 않은 환자는 적격이 아님. • 기타: 진행중인 유의한 비제어된 의학적 상태; 제 1 티소투맙 베도틴 투여 전 7 일 이내에 종료되는 항미생물 요법을 사용한 IV 또는 경구 (PO) 치료가 요구되는 임상적으로 유의한 활성 바이러스, 박테리아 또는 진균 감염; 알려진 인간 면역결핍 바이러스 혈청양성; B 형 또는 C 형 간염 감염의 알려진 병력.

[0732]

	• 환자는 임상연구자의 견해에서 참가가 환자에게 최상의 이익이 아니거나 (예를 들어 안녕을 방해함) 또는 프로토콜-명시된 평가를 방지, 제한 또는 혼동시킬 수 있는 임의의 상태를 가짐. • 환자는 티소투맙 베도틴 또는 그의 부형제에 대해 알려진 알레르기, 과민성 또는 불내성을 가짐.

[0733]

[0734] 40 mg의 티소투맙 베도틴을 함유하는 동결건조된 바이알을 2℃ 내지 8℃의 냉장고에 저장하였다. 티소투맙 베도틴을 4 ml의 물 중에 재구성하여 10 mg/mL 티소투맙 베도틴, 30 mM 히스티딘, 88 mM 수크로스 및 165 mM D-만니톨을 포함하는 재구성된 용액을 생성하였다. 재구성된 항체 약물-접합체 용액은 6.0의 pH를 가졌다. 재구성된 티소투맙 베도틴을, 환자가 2.0 mg/kg 티소투맙 베도틴을 받도록 계산된 용량에 따라 0.9% NaCl 100 mL 주입 백 내로 희석하였다. 티소투맙 베도틴 바이알을 재구성한 후 24시간 이내에 정맥내 주입을 완료하였다. 0.2 μm 인-라인 필터를 정맥내 주입에 사용하였다. 제조된 주입 백으로부터의 전체 100 mL 부피를 투여하였다. 불감 부피는 제공하지 않았다. 프로토콜-명시된 투여 스케줄을 견디지 못한 환자의 경우, 환자가 티소투맙 베도틴을 사용한 치료를 계속하도록 하기 위해 용량 감소가 허용되었다 (표 2).

[0735] 표 2. 용량 조절 계획

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

[0736]

[0737] *환자가 이미 티소투맙 베도틴 0.9 mg/kg 1Q3W로 치료되고 있는 경우에, 티소투맙 베도틴의 용량은 추가로 감소되지 않는다.

[0738] 목적 및 종점은 표 3에 기재되어 있다. 확인된 객관적 반응률 (ORR) 및 양측 95% 정확 신뢰 구간은 마지막 환자가 티소투맙 베도틴의 제1 용량을 받은지 27주 후에 계산되었다. 티소투맙 베도틴에 대한 진정한 확인된 ORR을 25%로 가정하면, 100명의 환자가 ORR 11% 이하를 배제하는 96% 검정력을 제공한다 (단측 P-값 2.5%).

[0739] 표 3. 목적 및 종점

목적	종점
1 차	
• 자궁경부암을 갖는 환자에서 항종양 효능 결정.	• 독립적 검토 위원회에 의해 평가되는, RECIST v1.1 에 기초한 확인된 객관적 반응률 (ORR).
2 차	
• 지속성 및 반응까지의 시간 평가.	• 반응 지속기간 (DOR). • 반응까지의 시간 (TTR).
• 다른 임상 결과 평가.	• 임상연구자 평가에 의한 RECIST v1.1 에 따른 확인된 ORR. • IRC 에 의한 RECIST v1.1 에 따른 무진행 생존 (PFS). • 전체 생존 (OS).
• 안전성 및 내약성 평가.	• 유해 사건 및 안전성 실험실 파라미터. • 약동학 (PK). • 티소투맙 베도틴의 면역원성 (항-약물 항체 [ADA]).
탐색적	
• 임상 반응과 관련된 바이오마커 평가.	• 치료전 및 진행후 종양 생검에서의 TF 발현, 순환 TF, 프로테옴 분석 및 유전자 변이.
• 티소투맙 베도틴의 잠재적인 약역학적 바이오마커 평가.	• 순환 TF 및 프로테옴 분석.
• 티소투맙 베도틴으로 치료된 자궁경부암 환자에서 건강 관련 삶의 질 (HRQL) 평가.	• HRQL 관련 설문지.

[0740]

[0741] 환자의 시험 치료가 치료 요법의 종료 전에 중단된 경우, 이로 인해 시험에서 환자가 자동으로 철회되지는 않았다. 환자의 시험 치료는 하기의 경우 중단되었다: 방사선촬영상 질환 진행이 독립적 위원회 검토에 의해 확인된 경우; 안전성 정지 규칙이 충족된 경우; 허용되지 않는 독성이 치료 중단을 요구하는 경우; 임상연구자가 안전성의 이유 (예를 들어, 유해 사건)로 치료를 정지하는 것이 환자에게 최상의 이익이라고 믿는 경우; 임신; 환자 선택; 및/또는 새로운 항암 요법이 개시된 경우. 치료가 중단되었을 때, 임상연구자는 안전성 추적 방문을 수행하였다. 안전성 추적 방문은 티소투맙 베도틴의 마지막 용량 15일 ± 5일 후 및 새로운 항암 치료의 개시 전에 수행되었고, 스크리닝 및 반응 평가에서 수행된 대부분의 평가를 포함하였다. 치료 중단 시에, 환자는 사망 또는 시험 철회까지 치료후 평가에 대해 계속 추적되었다. 치료 중단에 대한 안전성 정지 규칙은 안구 독성의 경우에 하기를 포함하였다: CTCAE 등급 ≥ 3 결막염의 제1 재발 (용량 감소에도 불구하고); CTCAE 등급 ≤ 2 각막염의 제3 재발 (용량 감소에도 불구하고); CTCAE 등급 ≥ 3 각막염의 제1 발생; 안과 평가는 결막/각막 반흔형성을 밝혀냄; 임의의 등급의 검구유착; 용량 감소 후에 안정화 또는 개선되지 않은 임의의 등급의 형광 패치 또는 결막 궤양화; 또는 12주를 초과하는 안구 독성과 관련된 임의의 용량 지연. 치료 중단에 대한 안전성

정지 규칙은 안구 독성 이외의 다른 유해 사건의 경우에 하기를 포함하였다: 등급 3 주입 관련 반응의 제2 발생 (예비-투약에도 불구하고); ≥ 등급 4 주입 관련 반응의 제1 발생; ≥ 등급 4의 점막염의 제1 발생; ≥ 등급 4의 말초 신경병증의 제1 발생; ≥ 등급 2의 폐 또는 CNS 출혈의 임의의 사건; 또는 항응고 요법을 받고 있는 환자에 대한 ≥ 등급 3의 출혈의 임의의 사건.

[0742] 특별히 관심있는 3가지 유해 사건은 안구 유해 사건, 말초 신경병증의 유해 사건 및 출혈의 유해 사건였다. 안구 AE의 경우: 티소투맙 베도틴을 사용한 치료와 관련하여 등급 1-2 결막염의 AE가 빈번하게 보고되었다. 결막염 및 각막염의 중증 사례 (CTCAE ≥ 등급 3)가 관찰되었지만, 그러나 종합적인 완화 계획 및 예방 조치의 구현이 안구 유해 반응의 빈도 및 중증도 둘 다를 실질적으로 감소시켰다. 안구 AE의 예방을 위한 완화 전략은 TV의 제1 용량으로부터 마지막 용량 후 30일까지 보존제-무함유 윤활 점안제의 사용, TV 주입의 시작 전에 제공되고 그 후 72시간 동안 계속되는 스테로이드 점안제의 적용, TV 주입 전에 국부 안구 혈관수축제 점안제의 투여, 주입 동안 냉각 눈 패드의 사용 및 치료를 받는 동안 콘택트 렌즈 사용의 회피를 포함하였다. 안구 AE를 예방하기 위해, 모든 환자는 하기 안구 예비투약 및 예방적 눈 요법 가이드라인을 고수해야 한다:

[0743] ● 주입 전 국부 안구 혈관수축제의 투여 (브리모니딘 타르트레이트 0.2% 점안제 또는 유사물을 주입 시작 직전에 각각의 눈에 3 방울씩; 그렇지 않으면 제품 처방 정보에 따라 사용함). 환자가 유해 반응으로 인해 안구 혈관수축제를 견디지 못하는 경우에, 이들을 사용한 계속적인 치료는 임상연구자의 판단으로 및 의뢰자의 의료 모니터와의 논의 후에 정지될 수 있다.

[0744] ● 주입 동안 눈 냉각 패드, 예를 들어 카디날 헬스 콜드 팩, 냉장고-보관 테라 펄 아이 마스크 또는 유사물의 사용. 눈 냉각 패드와 함께 제공된 지침서에 따라 주입 시작 5분 전에 적용된다. 냉각 패드는 전체 30-60분 주입 동안 및 그 후 길게는 30분 동안 환자의 눈에 남아있어야 한다.

[0745] ● 총 4일 동안 각각의 주입 전 및 후에 스테로이드 점안제 (덱사메타손 0.1% 점안제 또는 등가물)의 적용. 제1 방울은 주입 시작 24시간 전에 제공되어야 한다. 그 후 72시간 동안 치료를 계속한다. 스테로이드 점안제는 각각의 눈에 1일 3회 1 방울씩 투여되거나 또는 제품 처방 정보에 따라 사용되어야 한다.

[0746] ● 시험의 전체 치료 단계 동안 윤활 점안제의 사용 (즉, TV의 제1 용량으로부터 TV의 마지막 용량 후 30일까지). 화학요법을 받는 환자에 대한 표준 관리에 따라 윤활 점안제의 빈번한 사용이 권장된다. 윤활 점안제는 매일 또는 필요에 따라 패키지 삽입물 또는 안과의사로부터의 처방된 지침서에 따라 자기-투여되어야 한다.

[0747] ● 환자가 연구 약물의 제1 용량으로부터 마지막 용량 후 30일까지 티소투맙 베도틴으로 치료되는 동안 콘택트 렌즈를 착용하지 않는 것이 권장된다.

[0748] 안구 치료 가이드라인이 표 4에 제시된다.

[0749] 표 4. 안구 치료 가이드라인

안구 증상 (CTCAE 등급화)	**치료 가이드라인** (치료 기간은 지역 안과의사에 의해 결정됨)
결막염 등급 1	지역 안과의사는 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여를 처방한다.
결막염 등급 2	지역 안과의사는 보존제 무함유 항생제 예방제, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
결막염 등급 3	지역 안과의사는 보존제 무함유 항생제 예방제, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
각막염 등급 1	지역 안과의사는 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여를 처방한다.
각막염 등급 2	지역 안과의사는 보존제 무함유 항생제 예방제, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.
결막 궤양화: 임의의 등급	지역 안과의사는 보존제 무함유 항생제 예방제, 예컨대 클로람페니콜과 함께 보존제-무함유 국소 스테로이드 점안제의 빈번한 투여 (2 시간마다)를 처방한다.

[0750]

[0751] 말초 신경병증 (말초 신경병증; 말초 감각 신경병증; 말초 운동 신경병증; 다발신경병증 포함)의 AE의 경우: 말초 신경병증은 화학요법제 (시스플라틴 및 탁산 포함) 뿐만 아니라 MMAE-기반 ADC를 사용한 치료에 대해 널리 알려진 유해 반응이고, 티소투맙 베도틴을 사용한 치료와 관련하여 빈번하게 보고된다. 대다수의 보고된 사례는 등급 1-2이지만; 그러나 말초 신경병증은 티소투맙 베도틴 치료의 영구적인 중단의 주요 원인이다. 용량 감소 (표 2 참조) 및 용량 지연 (즉, 사건이 ≤ 등급 1로 개선될 때까지 투여를 유지함)을 포함한 완화 계획은 말초 신경병증의 발병뿐만 아니라 기존 상태의 악화를 예방하기 위해 마련되었다. 출혈의 AE의 경우: 출혈 사건은 티소투맙 베도틴의 작용 방식으로 인해 특별한 관심사로 간주되었다. 전임상 발견과 일치하게, 티소투맙 베도틴 치료된 환자에 대해 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT) 또는 프로트롬빈 시간 (PT)에 대한 주요 영향은 지금까지 발견되지 않았다. 비혈이 가장 흔하게 보고된 AE였지만, 그러나 거의 모든 사례가 등급 1이었다. 비혈을 제외하고, 보고된 출혈 사건 및 티소투맙 베도틴을 사용한 치료의 대다수에 대해 어떠한 인과관계도 확립되지 않았다.

[0752] 제1 TV 투여 전에 종양 생검이 요구되었고, IRC-평가 PD 후에 임의적인 종양 생검이 요청되었다. 신선한 전처리 생검이 바람직하였지만, 가장 최근 보관된 샘플이 사용될 수 있었다. 보관된 생검이 이용가능하지 않은 경우, 신선한 생검을 투여 전에 취하였다. 생검을 중앙 실험실에서 분석적으로 검증된 면역조직화학 검정을 사용하여 막 및 세포질 TF 발현에 대해 후향적으로 분석하였다. TF 조직학-점수 (H-점수)는 하기 방정식을 사용하여 평가가능한 샘플 상에서 낮은 (1+), 중간 (2+) 및 높은 (3+) 막 또는 세포질 TF 발현 강도를 갖는 종양 조직의 백분율에 기초하여 계산하였다: H-점수 = (1x[% 세포 1+])+(2x[% 세포 2+])+(3x[% 세포 3+]).

[0753] 환자 인구통계 및 기준선 특징이 표 5에 제시된다. 총 101명의 환자는 요법을 계속하였고 (99%), 1명의 환자는 AE로 인해 치료로부터 철회하였다.

[0754] 표 5. 환자 인구통계 및 기준선 특징

기준선 인구통계 및 질환 특징	N=101
연령 (세)	
평균 (SD)	50.7 (10.7)
중앙값 (범위)	50.0 (31-78)
인종, n (%)	
백인	96 (95.0%)
아시아인	2 (2.0%)
흑인 또는 아프리카계 미국인	1 (1.0%)
기타	2 (2.0%)
ECOG 수행 상태, n (%)	
0	59 (58.4%)
1	42 (41.6%)
조직학, n (%)	
편평 세포 암종	69 (68.3%)
선암종	27 (26.7%)
선편평세포 암종	5 (5.0)
재발성 질환, n (%)	
예	61 60.4%)
아니오	40 (39.6%)
골반에 대한 선행 방사선, n (%)	
예	82 (81.2%)

[0755]

아니오	19 (18.8%)
선행 시스플라틴 + 방사선	
예	55 (54.5%)
아니오	46 (45.5%)
재발성/전이성 질환에 대한 선행 차수의 전신 요법, n (%)	
1	71 (70.3%)
2	30 (29.7%)
선행 베바시주맙 플러스 1차 요법으로서의 이중 화학요법*, n (%)	
예	64 (63.4%)
아니오	37 (36.6%)
마지막 전신 요법에 대한 반응, n (%)	
예	38 (37.6%)
아니오	57 (56.4%)
미지	6 (5.9%)
마지막 전신 요법으로부터 티소투맙 베도틴 시작까지의 시간 (개월)	
n	101
평균 (SD)	6.1 (6.8)
중앙값 (범위)	3.5 (1; 48)
평가가능한 생검, n (%)	80 (79)
막 TF 발현 양성**, n (%)	77 (96)
기준선에서의 골반외 전이성 질환, n (%)	95 (94)

[0756]

[0757] ECOG, 동부 협동 종양학 그룹; TF, 조직 인자.

[0758] * 파클리탁셀-백금 또는 파클리탁셀-토포테칸으로서 정의되는 이중 화학요법.

[0759] ** TF 발현 양성은 생검-평가가능한 집단 중 종양 세포 상의 임의의 양성 막 염색으로서 정의된다 (n=80).

[0760] 결과

[0761] 중앙 치료 지속기간은 4.2개월 (범위, 1-16)이었고, 받은 TV 용량의 중앙 횟수는 6.0회 (범위, 1; 21)였고, 중앙 누적 용량은 10.7 mg/kg (2; 33)이었고, 중앙 상대 용량 강도는 95.9% (44; 114)였다. 23명의 환자 (22.8%)는 1회 용량 감소로 이어진 AE를 가졌고, 1명의 환자 (1.0%)는 2회 용량 감소로 이어진 AE를 가졌다. 중앙 추적 시간은 10.0개월 (0.7; 17.9)이었다.

[0762] 101명의 환자를 효능에 대해 평가하였다 (표 6 및 도 4 (각각의 대상체에서의 표적 병변 반응은 각각의 대상체에 대해 기준선 대비 병변 크기의 최상의 퍼센트 변화로서 제시됨), 도 5 (시간 경과에 따른 반응에 남아있는 대상체의 퍼센트), 도 6 (시간 경과에 따른 무진행 생존을 나타내는 대상체의 퍼센트) 및 도 7 (시간 경과에 따른 생존 대상체의 퍼센트)). 4명의 환자는 계속 치료를 받았다.

[0763] 표 6. 효능 측정

항종양 활성 종점	N=101
ORR* (95% CI), %	23.8 (15.9-33.3)
CR, n (%)	7 (6.9)
PR, n (%)	17 (16.8)
SD, n (%)	49 (48.5)
PD, n (%)	24 (23.8)
평가가능하지 않음, n (%)	4 (4.0)
중앙 TTR* (범위), 개월	1.4 (1.1-5.1)
중앙 DOR* (범위), 개월	8.3 (2.1-11.0)
중앙 PFS* (95% CI), 개월	4.2 (3.2-4.6)
3-개월 PFS 비율 (95% CI), %	61.4 (51.0-70.2)
6-개월 PFS 비율 (95% CI), %	33.6 (24.3-43.1)
중앙 OS (95% CI), 개월	12.1 (9.6-13.9)
6-개월 OS 비율 (95% CI), %	78.7 (69.3-85.6)
12-개월 OS 비율 (95% CI), %	51.4 (40.9-60.8)

[0764]

[0765] CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; DOR, 반응 지속기간; IRC, 독립적 검토 위원회; ORR, 객관적 반응률; OS, 전체 생존; PD, 진행성 질환; PFS, 무진행 생존; PR, 부분 반응; SD, 안정 질환; TTR, 반응까지의 시간.

[0766] * 고형 종양의 반응 평가 기준 v1.1 기준에 의해 IRC-평가된 확인된 ORR, TTR, DOR 및 PFS.

[0767] † 환자는 평가가능하지 않았다.

[0768] 총 101명의 환자를 효능에 대해 평가하였다 (표 7).

[0769] 표 7. 효능 측정

	N	ORR[a], N (%)[b]	ORR 95% CI, %
모든 효능-평가가능한 환자	101	24 (23.8)	15.9-33.3
조직학			
비-편평	32	8 (25)	11.5-43.4
편평	69	16 (23.2)	13.9-34.9
선행 시스플라틴 + 방사선			
예	55	14 (25.5)	14.7-39.0
아니오	46	10 (21.7)	10.9-36.4
선행 차수의 전신 요법			
1	71	20 (28.2)	18.1-40.1
2	30	4 (13.3)	3.8-30.7
마지막 전신 요법에 대한 반응[c]			
예	38	10 (26.3)	13.4-43.1
아니오	57	12 (21.1)	11.4-33.9
선행 베바시주맙과 조합된 이중 1L 요법으로서의 화학요법[d]			
예	64	12 (18.8)	10.1-30.5
아니오	37	12 (32.4)	18.0-49.8
ECOG			
0	59	18 (30.5)	19.2-43.9
1	42	6 (14.3)	5.4-28.5
연령			
< 65세	88	24 (27.3)	18.3-37.8
≥ 65세	13	0 (0.0)	0.0-24.7

[0770]

[0771] [a] 객관적 반응률을 나타낸다. [b] 조합된 미확인 + 확인된 ORR. [c] 마지막 전신 요법에 대한 반응은 6명의 대상체에 대해 이용가능하지 않았다. [d] 이중 화학요법은 파클리탁셀 + 시스플라틴/카르보플라틴 또는 파클리탁셀 + 토포테칸을 포함한다.

[0772] 통계적 분석

[0773] 연구 크기는 TV 사용 시 확인된 ORR이 21%-25%인 것으로 가정하여 ORR ≤11%를 배제하는 ≥80% 검정력을 제공하도록 계산하였다. 적어도 1회 용량의 TV를 받은 모든 환자를 효능 및 안전성 분석에 포함시켰다. ORR을 단측 2.5% 알파 수준에서 정확한 시험을 사용하여 시험하였다. ORR에 대한 정확한 95% 양측 신뢰 구간 (CI)을 클로퍼-피어슨 방법을 사용하여 계산하였다. 반응 데이터가 결측된 환자를 비-반응자로서 계수하였다. 중앙 DOR, PFS 및 OS를 카플란-마이어 방법을 사용하여 추정하고, 양측 95% CI와 함께 제시하였다. 조직학, 선행 차수의 요법, 국부 질환에 대한 선행 방사선 요법, 선행 베바시주맙, 마지막 요법에 대한 반응 및 면역조직화학에 의한 TF 발현을 포함한, 미리 명시된 하위군 분석을 수행하였다.

[0774] 결론

[0775] R/mCC는 예후가 불량하고 현행 2L+ SOC 요법이 없는 파괴적인 질환이다. 1L 요법 후의 높은 재발 위험 및 2L+ 세팅에서의 기존 치료 옵션에 의한 낮은 ORR 및 생존은 이러한 환자 집단에서 임상 이익을 개선시키는 신규하고 안전하며 효과적인 치료에 대한 필요성을 강조한다. TV는 지속적인 반응을 갖는 관리가능한 안전성 프로파일 및 유의한 ORR을 입증하였고, 따라서 제한된 치료 옵션을 갖는 환자에서 전체 임상 이익을 제공하였다. 본 발명자들이 아는 한, TV는 의미있는 임상 활성을 성공적으로 입증하기 위해 TF를 표적화하는 최초의 유일한 항체-약물 접합체이다. TV의 안전성 프로파일은 관리가능하였고, 일반적으로 다른 MMAE-기반 항체-약물 접합체와 일치하였다. 예를 들어, 문헌 [Prince et al., 2017, Lancet, 390:555-56 및 Bendell et al., 2014, Official Journal of the Am. Soc. of Clin. Oncol., 32: 3619-25]을 참조한다.

[0776] 101명의 환자를 TV로 치료하였다. ORR은 23.8% (24/101명의 환자; 95% 신뢰 구간 [CI], 15.9%-33.3%; p = 0.0002)였고, 7명의 환자는 완전 반응을 가졌다. 중앙 추적 지속기간은 10.0개월이었다 (범위, 0.7-17.9). 중앙 DOR은 8.3개월이었다 (범위, 2.1-11.0). 중앙 PFS는 4.2개월 (95% CI, 3.2-4.6)이었고, 6-개월 PFS 비율은 33.6%였다. 중앙 OS는 12.1개월 (95% CI, 9.6-13.9)이었고, 12-개월 OS 비율은 51.4%였다. 1건의 치료-관련 사망이 발생하였다.

[0777] IRC-평가된 ORR은 조직학적 유형 (편평 세포 암종, 23.2% [16/69명 환자]; 비-편평, 25.0% [8/32명]); 선행 차수의 요법 (1차 선행, 28.2% [20/71명]); 2차 선행, 13.3% [4/3]); 선행 시스플라틴 + 방사선 (예, 25.5% [14/55명]; 아니오, 21.7% [10/46명]); 이중 화학요법과 조합된 선행 베바시주맙 (예, 18.8% [12/64명]; 아니오, 32.4 [12/37명]); ECOG 수행 상태 (0, 30.5% [18/59명]; 1, 14.3% (6/42명); 및 연령 (65세 미만, 27.3% [24/88명]; 65세 이상, 0% [0/13명])에 걸쳐 관찰되었다.

[0778] r/mCC를 갖는 환자에서의 TV를 사용한 치료는 2L/3L 세팅에서 유의한 ORR을 입증하였다:

[0779] ● 조직학, 소정 차수의 요법 및 선행 이중 화학요법 플러스 베바시주맙을 비롯한, TV에 의한 반응이 관심 하위군에 걸쳐 관찰되었다.

[0780] ● 반응은 치료를 중단한 일부 환자를 비롯한, 일부 환자가 >11개월 동안 반응을 갖는 경우에 지속적이었다.

[0781] ● TV에 의한 연장된 반응은 환자에 대한 의미있는 PFS 및 OS 이익을 유도하였다.

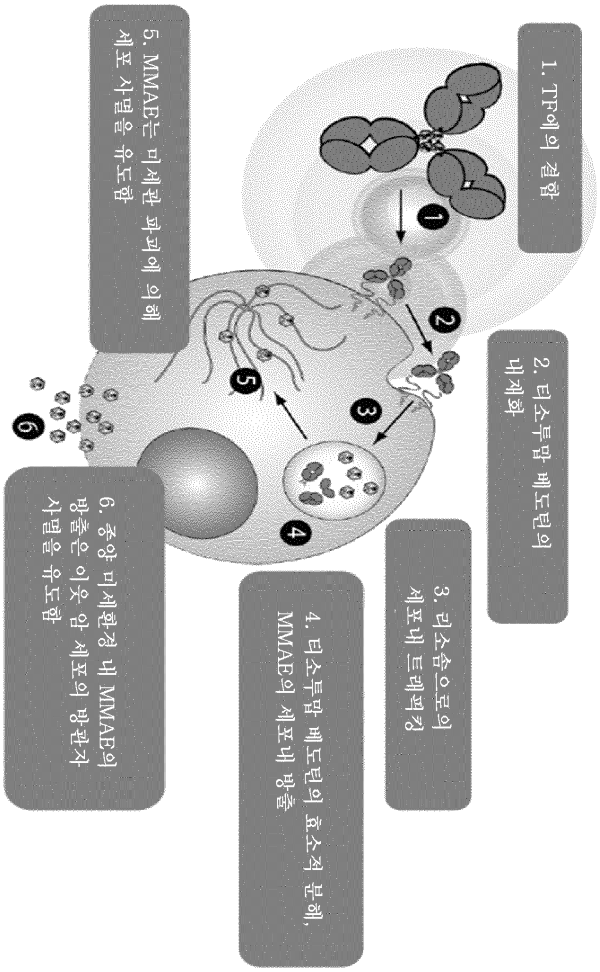
[0782] ● TV에 의한 반응의 지속성은 MMAE-유도된 직접 세포독성, 방관자 사멸 및 ICD, 뿐만 아니라 Fcɣ 수용체-매개된 이펙터 기능 및 TF/FVIIa 신호전달의 억제를 비롯한 그의 다중 작용 메카니즘을 나타낼 수 있다 (문헌 [de Goeij et al., 2015 및 Mol. Cancer. Ther., 14:1130-40, Breij et al., 2014, Cancer Res., 74:1214-26] 참조).

[0783] ● 다른 치료 옵션으로 관찰된 불량한 반응률 (<15%) 및 일부 요법에 대한 제한적인 다룰만한 환자 집단을 고려하면 (예를 들어, 문헌 [Miller et al., 2008, Gynecol. Oncol. 110:65-70; Monk et al., 2009, J. Clin. Oncol. 27:1069-1074; Muggia et al., 2004, Gynecol. Oncol. 92:639-643; Garcia et al., 2007, Am. J. Clin. Oncol. 30-428-431; Schilder et al., 2005, Gynecol. Oncol. 96:103-107; 및 Corp. MSD. KEYTRUDA® (pembrolizumab) for injection, for intravenous use. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc.; 06/2018] 참조), TV로 관찰된 광범위한 항종양 활성은 이전에 치료된 r/mCC를 갖는 환자에서 그의 계속된 임상 개발을 지지한다.

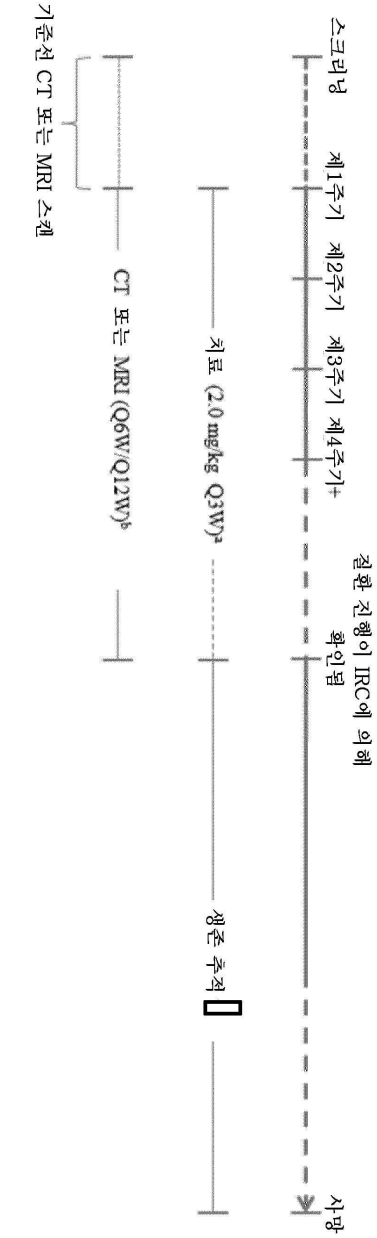
[0784] 종합하면, 이 연구의 결과는 TV가 r/mCC를 갖는 환자에게 임상 이익을 제공한다는 것을 입증하였다. 이익: 티소투맙 베도틴의 위험 프로파일은 높은 미충족 의료 필요를 갖는 환자 집단인 적어도 1종의 선행 전신 요법을 받은 재발성 또는 전이성 자궁경부암을 갖는 환자에서 유리한 것으로 간주된다.

도면

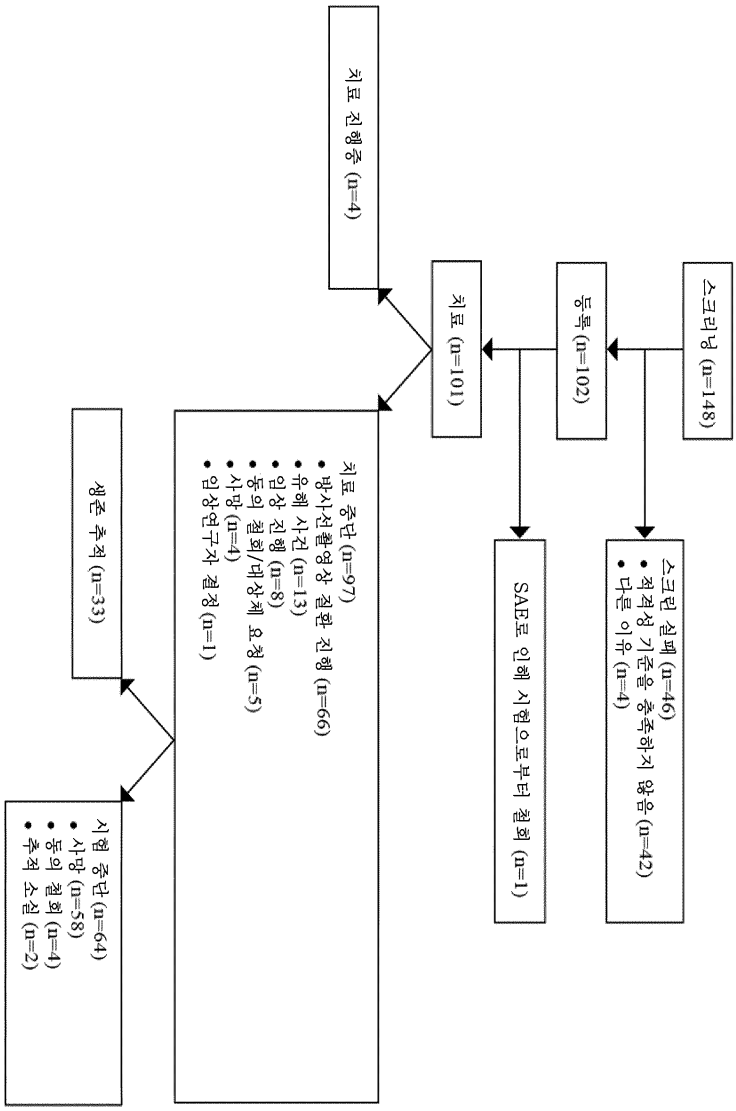
도면1


1. TF에의 결합
2. 티소투맙 베도틴의 내재화
3. 리소솜으로의 세포내 트래픽킹
4. 티소투맙 베도틴의 효소적 분해, MMAE의 세포내 방출
5. MMAE는 미세관 파괴에 의해 세포 사멸을 유도함
6. 종양 미세환경 내 MMAE의 방출은 이웃 암 세포의 방관자 사멸을 유도함

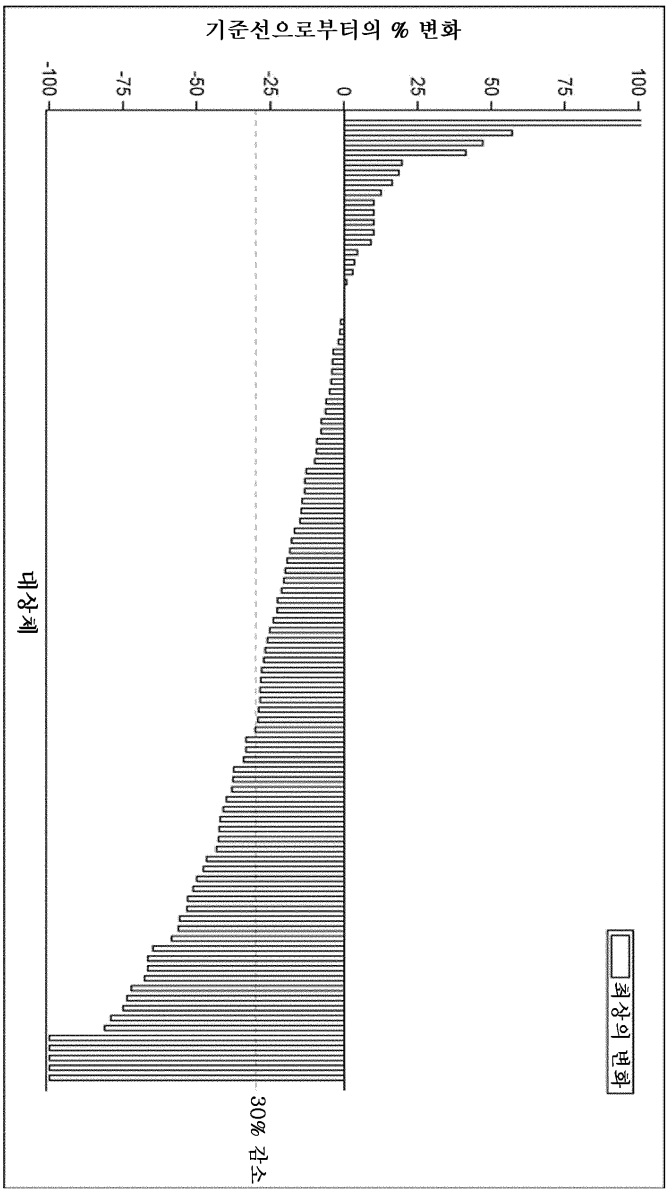
도면2


스크리닝
제1주기
제2주기
제3주기
제4주기+
질환 진행이 IRC에 의해 확인됨
사망
치료 (2.0 mg/kg Q3W)a
생존 추적
CT 또는 MRI (Q6W/Q12W)b
기준선 CT 또는 MRI 스캔

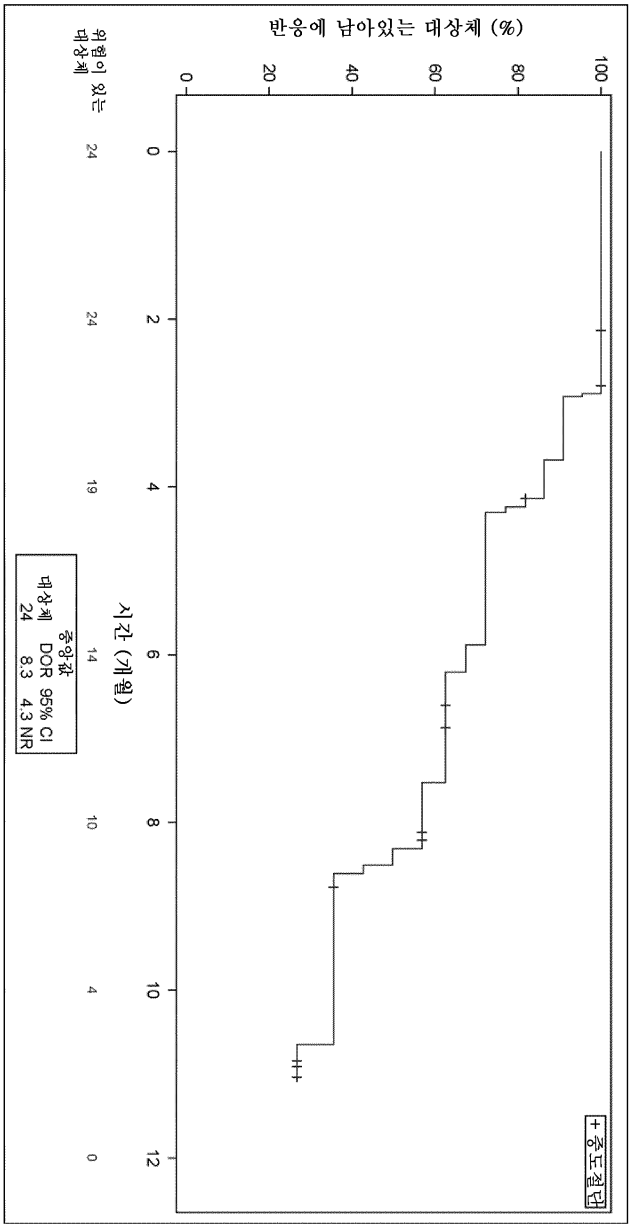
도면3


스크리닝 (n=148)
등록 (n=102)
스크린 실패 (n=46)
• 적격성 기준을 충족하지 않음 (n=42)
• 다른 이유 (n=4)
치료 (n=101)
SAE로 인해 시험으로부터 철회 (n=1)
치료 진행중 (n=4)
치료 중단 (n=97)
• 방사선활영상 질환 진행 (n=66)
• 유해 사건 (n=13)
• 임상 진행 (n=8)
• 동의 철회/대상체 요청 (n=5)
• 사망 (n=4)
• 임상연구자 결정 (n=1)
생존 추적 (n=33)
시험 중단 (n=64)
• 사망 (n=58)
• 동의 철회 (n=4)
• 추적 소실 (n=2)

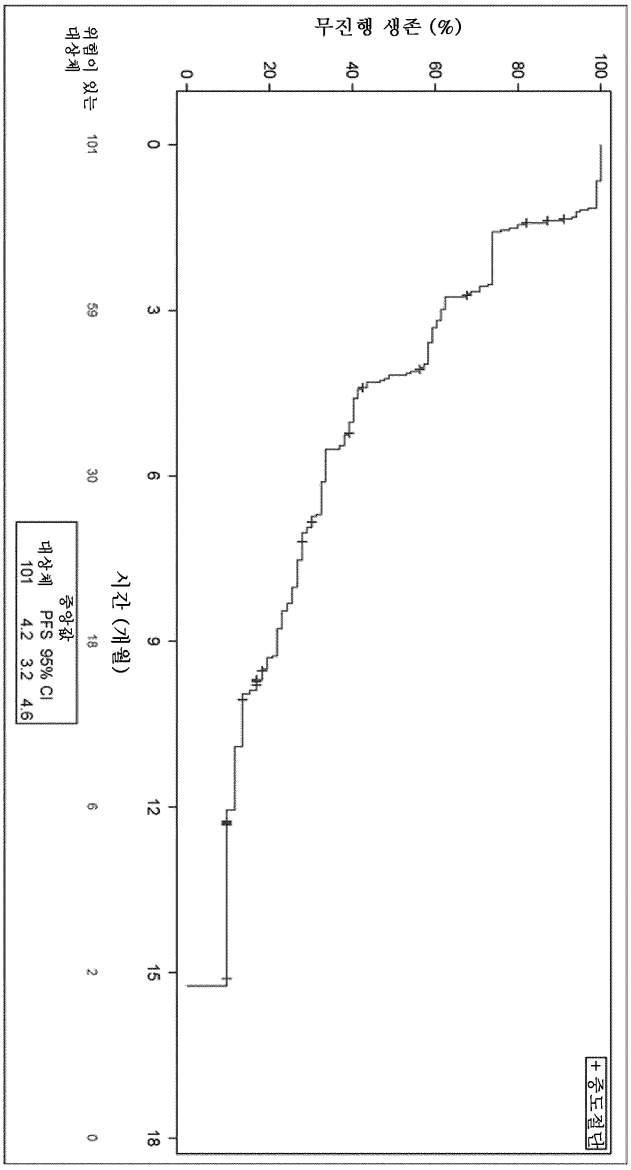
도면4



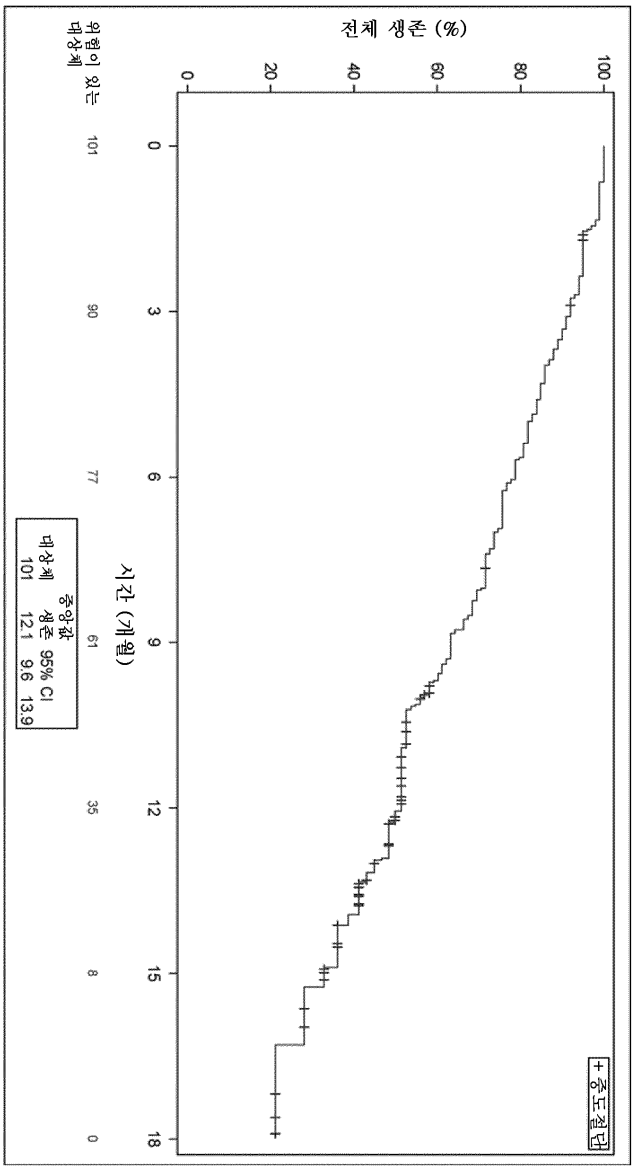
도면5


반응에 남아있는 대상체 (%)
0
20
40
60
80
100
+중도절단
시간 (개월)
0
2
4
6
8
10
12
위험이 있는 대상체
24
24
19
14
10
4
0
중앙값 DOR 95% CI
대상체
24 8.3 4.3 NR

도면6


무진행 생존 (%)
0
20
40
60
80
100
0
3
6
9
12
15
18
시간 (개월)
위험이 있는 대상체
대상체 101 59 30 18 6 2 0
중앙값 95% CI
PFS 4.2 3.2 4.6
+ 중도절단

도면7



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Genmab A/S

<120> ANTI-TISSUE FACTOR ANTIBODY-DRUG CONJUGATES
AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

<130> P160-WO-PCT

<140>

<141>

<150> US 63/094,571

<151> 2020-10-21

<150> US 63/045,448

<151> 2020-06-29

<160> 18

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg

1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 5

Ala Ala Ser

1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic Construct
<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 9

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 10

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10 15

Ser

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 11

Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 12

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 13

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

20 25

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 14

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 15

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 15

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys

35

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 16

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 17

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

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

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

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

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210