



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2022-0106779  
(43) 공개일자 2022년07월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 47/68 (2017.01) A61K 38/05 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)  
C07K 16/30 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 47/6849 (2017.08)  
A61K 38/05 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7020967
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월24일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년06월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/061923
- (87) 국제공개번호 WO 2021/108353  
국제공개일자 2021년06월03일
- (30) 우선권주장  
62/940,209 2019년11월25일 미국(US)  
62/944,890 2019년12월06일 미국(US)

- (71) 출원인  
어젠시스 인코포레이티드  
미국, 일리노이 60062, 노쓰브룩, 아스텔라스 웨이 1  
씨젠 인크.  
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브  
에스.이. 21823
- (72) 발명자  
가트너, 엘라이나, 마리  
미국, 워싱턴 98021, 바셀, 30티에이치 드라이브  
에스이 21823  
멜렘-베르트란트, 아말  
미국, 일리노이 60091, 윌멧, 윌든 레인 3140  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
청운특허법인

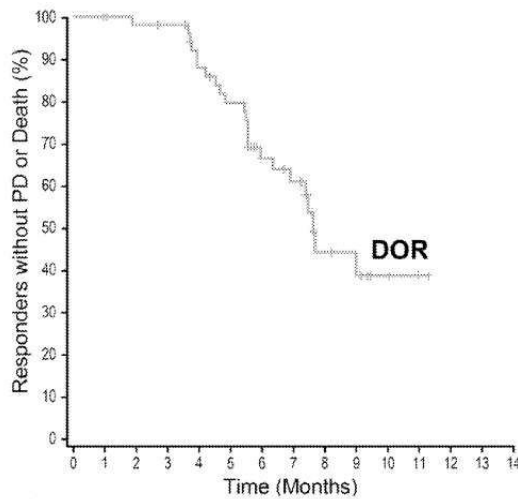
전체 청구항 수 : 총 219 항

(54) 발명의 명칭 191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 사용한 암의 치료

**(57) 요약**

본원에 제공되는 것은 191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)로 암을 치료하는 방법이다.

**대표도** - 도5



(52) CPC특허분류

*A61K 47/6803* (2017.08)

*A61K 47/6851* (2017.08)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2803* (2013.01)

*C07K 16/30* (2013.01)

(72) 발명자

**레이노, 레너드, 마이클, 주드**

미국, 캘리포니아 94941, 밀 밸리, 픽시 트레일  
522

**드라크만, 조나단, 그레고르**

미국, 워싱턴 98021, 시애틀, 도르펠 드라이브 이  
스트 218

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서,

(a) 유효량의 항체 약물 접합체(ADC)를 포함하는 제1 요법(regimen)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고,

여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며;

여기서 대상체는 요로상피암(urothelial cancer)을 갖고; 및

대상체는 면역 체크포인트 억제제 치료를 받았고, 화학요법을 받은, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 2

청구항 1에 있어서,

ADC는 28일 주기 내에서 3회 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

ADC는 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서,

요로상피암은 국소적으로 진행된 요로상피암인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 5

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서,

요로상피암은 전이성 요로상피암인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 억제제 치료는 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 억제제인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 7

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

면역 체크포인트 억제제 치료는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서,

화학요법은 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 9**

청구항 8에 있어서,

백금-함유 화학요법은 신보강(neoadjuvant) 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 10**

청구항 8에 있어서,

백금-함유 화학요법은 보강(adjutant) 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 11**

청구항 8 내지 10 중 어느 한 항에 있어서,

백금-함유 화학요법은 국소적으로 진행된 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 12**

청구항 8 내지 10 중 어느 한 항에 있어서,

백금-함유 화학요법은 전이성 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 13**

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서,

제1 요법은 대상체의 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램(mg/kg)의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 14**

청구항 13에 있어서,

대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 15**

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서,

제1 요법은 대상체에 대해 약 125 mg의 ADC 투여량을 포함하고, 여기서 대상체는 100 kg 이상의 체중을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 16**

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서,

(b) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계; 및

(c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL 초과인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 17**

청구항 16에 있어서,

(d) 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 18**

청구항 16 또는 17에 있어서,

(e) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및

(f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 19**

청구항 16 내지 18 중 어느 한 항에 있어서,

(b) 또는 (e)로부터의 혈당 레벨이 500 mg/dL 초과인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 20**

청구항 16 내지 19 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 내지 (f)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 21**

청구항 16 내지 20 중 어느 한 항에 있어서,

대상체는 고혈당증(hyperglycemia)을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 22**

청구항 21에 있어서,

대상체는 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 23**

청구항 16 내지 22 중 어느 한 항에 있어서,

대상체는 더 높은 체질량 지수 및/또는 더 높은 기준선 A1C를 추가적으로 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 24**

청구항 18 내지 23 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 25**

청구항 16 내지 24 중 어느 한 항에 있어서,

혈당 레벨은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 26**

청구항 16 내지 24 중 어느 한 항에 있어서,

혈당 레벨은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 27**

청구항 16 내지 24 중 어느 한 항에 있어서,

혈당 레벨은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 28**

청구항 16 내지 24 중 어느 한 항에 있어서,

혈당 레벨은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 29**

청구항 1 내지 28 중 어느 한 항에 있어서,

(g) 대상체의 말초 신경증(peripheral neuropathy)을 결정하는 단계; 및

(h) (g)의 말초 신경증이 2 등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 30**

청구항 29에 있어서,

(i) 말초 신경증이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 31**

청구항 29 또는 30에 있어서,

(j) 대상체의 말초 신경증을 결정하는 단계; 및

(k) (j)의 말초 신경증이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 32**

청구항 29 내지 31 중 어느 한 항에 있어서,

(g) 또는 (j)의 말초 신경증이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 33**

청구항 29 내지 32 중 어느 한 항에 있어서,

말초 신경증은 주로 감각 신경증인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 34**

청구항 29 내지 31, 및 33 중 어느 한 항에 있어서,

(g) 내지 (k)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 35**

청구항 31, 및 33 내지 34 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나

또는 치료하는 방법.

**청구항 36**

청구항 31, 및 33 내지 35 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 37**

청구항 31, 및 33 내지 36 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 38**

청구항 31, 및 33 내지 36 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 39**

청구항 31 및 33 내지 38 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법은 2회 투여되고, 대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 40**

청구항 31, 및 33 내지 38 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 41**

청구항 31 및 33 내지 40 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법은 3회 투여되고, 대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 42**

청구항 31, 및 33 내지 40 중 어느 한 항에 있어서,

(k)에서, 제2 요법이 3회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 43**

청구항 31, 및 33 내지 42 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 말초 신경증이 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖

는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 44**

청구항 29 내지 43 중 어느 한 항에 있어서,

말초 신경증은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 45**

청구항 29 내지 43 중 어느 한 항에 있어서,

말초 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 46**

청구항 29 내지 43 중 어느 한 항에 있어서,

말초 신경증은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 47**

청구항 29 내지 43 중 어느 한 항에 있어서,

말초 신경증은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 48**

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항에 있어서,

(l) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및

(m) (l)의 피부 반응이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 49**

청구항 48에 있어서,

(n) 피부 반응이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 50**

청구항 48 또는 49에 있어서,

(o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및

(p) (o)의 피부 반응이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 51**

청구항 48 내지 50 중 어느 한 항에 있어서,

(1) 또는 (o)의 피부 반응이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 52**

청구항 48 내지 51 중 어느 한 항에 있어서,

피부 반응은 반구진발진(maculopapular rash), 가려움증(pruritus), 대칭 약물-관련 간찰(symmetrical drug-related intertriginous), 굴곡성 발진(flexural exanthema, SDRIFE), 수포성 피부염(bullous dermatitis), 박리성 피부염(exfoliative dermatitis), 및 손발바닥 홍반성감각장애(palmar-plantar erythrodysesthesia)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 53

청구항 48 내지 51 중 어느 한 항에 있어서,

3 등급 이상의 피부 반응은 대칭 약물-관련 간찰(symmetrical drug-related intertriginous), 굴곡성 발진(flexural exanthema, SDRIFE), 수포성 피부염(bullous dermatitis), 박리성 피부염(exfoliative dermatitis), 및 손발바닥 홍반성감각장애(palmar-plantar erythrodysesthesia)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 54

청구항 48 내지 50 및 52 내지 53 중 어느 한 항에 있어서,

(1) 내지 (p)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 55

청구항 54에 있어서,

3 등급 피부 반응이 (1) 또는 (o)에서 재발하는 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 56

청구항 48 내지 50, 및 52 내지 55 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 57

청구항 48 내지 50 및 52 내지 56 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 58

청구항 48 내지 50, 52 내지 57 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 59

청구항 48 내지 50, 52 내지 57 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

#### 청구항 60

청구항 48 내지 50, 52 내지 59 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 61**

청구항 48 내지 50, 52 내지 59 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 62**

청구항 48 내지 50, 52 내지 61 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 63**

청구항 48 내지 50, 52 내지 61 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 64**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 65**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 66**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 65 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 67**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 65 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 68**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 67 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 69**

청구항 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 67 중 어느 한 항에 있어서,

(p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 70**

청구항 50, 및 52 내지 69 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 피부 반응이 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 71**

청구항 48 내지 70 중 어느 한 항에 있어서,

피부 반응은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 72**

청구항 48 내지 70 중 어느 한 항에 있어서,

피부 반응은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 73**

청구항 48 내지 70 중 어느 한 항에 있어서,

피부 반응은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 74**

청구항 48 내지 70 중 어느 한 항에 있어서,

피부 반응은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 75**

청구항 1 내지 74 중 어느 한 항에 있어서,

- (q) 대상체의 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계; 및
- (s) (q)의 비-혈액학적 독성이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 76**

청구항 75에 있어서,

(t) 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 77**

청구항 75 또는 76에 있어서,

- (u) 대상체의 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및
- (v) (u)에서 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는

단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 78**

청구항 75 내지 77 중 어느 한 항에 있어서,

(q) 또는 (u)의 비-혈액학적 독성이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 79**

청구항 75 내지 78 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 이상미각(dysgeusia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 80**

청구항 75 내지 78 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 거식증(anorexia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 81**

청구항 75 내지 78 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 식용 상실인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 82**

청구항 75 내지 78 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 안구 장애(ocular disorder)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 83**

청구항 79에 있어서,

안구 장애는 점상 각막염(punctate keratitis), 각막염(keratitis), 각막병(keratopathy), 윤부 줄기 세포 결핍(limbal stem cell deficiency), 안구 건조증, 및 몽롱(blurred vision)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 84**

청구항 75 내지 77 및 79 내지 83 중 어느 한 항에 있어서,

(q) 내지 (v)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 85**

청구항 75 내지 77, 79 내지 84 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 86**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 87**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 86 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 88**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 86 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 89**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 88 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 90**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 88 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 91**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 90 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 92**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 90 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 93**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 94**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 95**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 94 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 96**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 94 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은

대상체의 체중에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 97**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 96 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 98**

청구항 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 96 중 어느 한 항에 있어서,

(v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 99**

청구항 77 및 79 내지 98 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 100**

청구항 75 내지 99 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 101**

청구항 75 내지 99 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 102**

청구항 75 내지 99 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 103**

청구항 75 내지 99 중 어느 한 항에 있어서,

비-혈액학적 독성은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 104**

청구항 1 내지 103 중 어느 한 항에 있어서,

(w) 혈액학적 독성(hematologic toxicity)을 결정하는 단계; 및

(x) (w)의 혈액학적 독성이 2 등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보유하는 단계를 더욱 포함하는,

인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 105**

청구항 104에 있어서,

(y) 혈액학적 독성이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 106**

청구항 104 또는 105에 있어서,

(z) 대상체의 혈액학적 독성을 결정하는 단계; 및

(aa) (z)의 혈액학적 독성이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 107**

청구항 104 내지 106 중 어느 한 항에 있어서,

(w) 또는 (z)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 108**

청구항 104 내지 107 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 혈소판 감소증(thrombocytopenia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 109**

청구항 104 내지 107 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 및 열성 호중구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 110**

청구항 104 내지 106, 및 108 내지 109 중 어느 한 항에 있어서,

(w) 내지 (aa)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 111**

청구항 106, 및 108 내지 110 중 어느 한 항에 있어서,

(w)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상이고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 112**

청구항 106, 및 108 내지 110 중 어느 한 항에 있어서,

(w)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상이고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 113**

청구항 106, 및 108 내지 110 중 어느 한 항에 있어서,

(w)의 혈액학적 독성은 3 등급 또는 2 등급인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 114**

청구항 106, 및 108 내지 110 중 어느 한 항에 있어서,

(w)의 혈액학적 독성은 3 등급 혈소판 감소증 또는 2 등급 혈소판 감소증인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 115**

청구항 113 또는 114에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 116**

청구항 113 내지 115 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 117**

청구항 113 내지 116 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 118**

청구항 113 내지 116 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 119**

청구항 113 내지 118 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 120**

청구항 113 내지 118 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 121**

청구항 113 내지 120 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 122**

청구항 113 내지 120 중 어느 한 항에 있어서,

(aa)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을

갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 123**

청구항 106, 및 108 내지 122 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 혈액학적 독성이 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 124**

청구항 104 내지 123 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 125**

청구항 104 내지 123 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 126**

청구항 104 내지 123 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 127**

청구항 104 내지 123 중 어느 한 항에 있어서,

혈액학적 독성은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 128**

청구항 1 내지 127 중 어느 한 항에 있어서,

(ab) 대상체의 피로(fatigue)를 결정하는 단계, 및

(ac) (ab)의 피로가 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 129**

청구항 128에 있어서,

(ad) 피로가 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 130**

청구항 128 또는 129에 있어서,

(ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및

(af) (ae)의 피로가 1 등급 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 131**

청구항 128 내지 130 중 어느 한 항에 있어서,

(ab) 또는 (ae)의 피로가 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 132**

청구항 128 내지 130 중 어느 한 항에 있어서,

(ab) 내지 (af)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 133**

청구항 128 내지 130, 및 132 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 134**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 133 중 어느 한 항에 있어서,

(ab)의 피로가 3 등급인 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 135**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 134 중 어느 한 항에 있어서,

(ab)의 피로가 3 등급이고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 136**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 134 중 어느 한 항에 있어서,

(ab)의 피로가 3 등급이고 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 137**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 136 중 어느 한 항에 있어서,

(af)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 138**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 136 중 어느 한 항에 있어서,

(af)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 139**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 138 중 어느 한 항에 있어서,

(af)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 140**

청구항 128 내지 130 및 132 내지 138 중 어느 한 항에 있어서,

(af)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 141**

청구항 130 및 132 내지 140 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 피로가 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 142**

청구항 128 내지 141 중 어느 한 항에 있어서,

피로는 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 143**

청구항 128 내지 141 중 어느 한 항에 있어서,

피로는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 144**

청구항 128 내지 141 중 어느 한 항에 있어서,

피로는 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 145**

청구항 128 내지 141 중 어느 한 항에 있어서,

피로는 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 146**

청구항 1 내지 145 중 어느 한 항에 있어서,

(ag) 대상체의 설사(diarrhea)를 결정하는 단계, 및

(ah) (ag)의 설사가 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예

방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 147**

청구항 146에 있어서,

(ai) 설사가 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 148**

청구항 146 또는 147에 있어서,

(aj) 대상체의 설사를 결정하는 단계, 및

(ak) (aj)의 설사가 1 등급 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 149**

청구항 146 내지 148 중 어느 한 항에 있어서,

(ag) 또는 (ai)의 설사가 4 등급 이상이고, 설사가 지지 요법(supportive management)으로 72 시간 이내에 2 등급 이하로 개선되지 않는 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 150**

청구항 146 내지 148 중 어느 한 항에 있어서,

(ag) 내지 (ak)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 151**

청구항 146 내지 148, 및 150 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 152**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 153**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 152 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 154**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 152 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 155**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 154 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 156**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 154 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 157**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 156 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 158**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 156 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 159**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 160**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 161**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 160 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 162**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 160 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 163**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 162 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 164**

청구항 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 162 중 어느 한 항에 있어서,

(ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은

대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 165**

청구항 148 및 150 내지 164 중 어느 한 항에 있어서,

제2 요법에서 ADC 투여량은,

- (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- (3) 설사가 1 등급 이하로 회복된 경우,

100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 166**

청구항 146 내지 165 중 어느 한 항에 있어서,

설사는 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 167**

청구항 146 내지 165 중 어느 한 항에 있어서,

설사는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 168**

청구항 146 내지 165 중 어느 한 항에 있어서,

설사는 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 169**

청구항 146 내지 165 중 어느 한 항에 있어서,

설사는 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 170**

청구항 1 내지 169 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 171**

청구항 1 내지 169 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 172**

청구항 1 내지 169 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 173**

청구항 1 내지 169 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 174**

청구항 1 내지 173 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 175**

청구항 1 내지 174 중 어느 한 항에 있어서,

항체는 SEQ ID NO:7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(리신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:8의 23번째 아미노산(아스파라긴산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 176**

청구항 1 내지 175 중 어느 한 항에 있어서,

항원 결합 단편은 Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv 또는 scFv 단편인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 177**

청구항 1 내지 176 중 어느 한 항에 있어서,

항체는 완전한 인간 항체(fully human antibody)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 178**

청구항 1 내지 177 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합적으로 생성되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 179**

청구항 1 내지 178 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 각 단위에 연결되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 180**

청구항 179에 있어서,

링커는 효소-절단성 링커이고, 여기서 링커는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항원자와 결합을 형성하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 181**

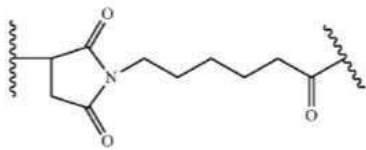
청구항 179 또는 180에 있어서,

링커는 -Aa-Ww-Yy-의 화학식을 갖고; 여기서 -A-는 스트레치 유닛이고, a는 0 또는 1이며; -W-는 아미노산 유닛이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이며; 및 -Y-는 스페이서 유닛이고, y는 0, 1, 또는 2인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

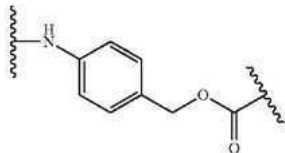
**청구항 182**

청구항 181에 있어서,

스트레치 유닛은 하기 화학식 (1)의 구조를 갖고; 아미노산 유닛은 발린 시트룰린이며; 및 스페이서 유닛은 하기 화학식 (2)의 구조를 포함하는 PAB 기인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법:



화학식 (1)



화학식 (2)

**청구항 183**

청구항 181 또는 182에 있어서,

스트레치 유닛은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고; 및 여기서 스페이서 유닛은 카바메이트 기를 통해 MMAE에 연결되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 184**

청구항 1 내지 183 중 어느 한 항에 있어서,

항체는 완전한 인간 모노클로날 항체이고 항체는 IgG1인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 185**

청구항 1 내지 184 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 186**

청구항 1 내지 185 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 187**

청구항 1 내지 186 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 188**

청구항 1 내지 187 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 4 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 189**

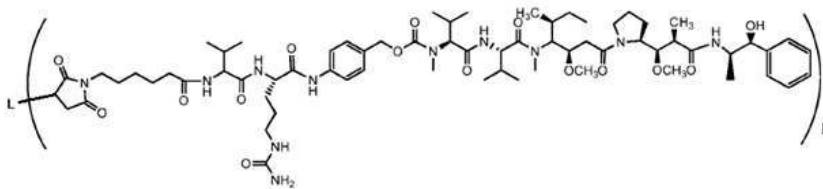
청구항 1 내지 188 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 약 4 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 190**

청구항 1 내지 185 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 다음 구조를 갖고:



여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 191**

청구항 190에 있어서,

p는 2 내지 8인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 192**

청구항 190 또는 191에 있어서,

p는 3 내지 5인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 193**

청구항 190 내지 192에 있어서,

p는 3 내지 4인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 194**

청구항 190 내지 193에 있어서,

p는 약 4인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 195**

청구항 190 내지 193에 있어서,

p는 약 3.8인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 196**

청구항 1 내지 195 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02% (w/v) TWEEN-20, 약 5.5% (w/v) 트레할로스 이수화물, 및 염산염을 포함

하는 약제학적 조성물로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 197**

청구항 1 내지 195 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 9 mM L-히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.02% (w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5% (w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 198**

청구항 1 내지 195 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 1.4 mg/ml 히스티딘, 약 2.31 mg/ml 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20(TWEEN-20), 및 약 55 mg/ml 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물에 약 10 mg/ml로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25℃에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 199**

청구항 1 내지 195 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 20 mg ADC, 약 2.8 mg 히스티딘, 약 4.62 mg 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.4 mg 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20), 및 약 110 mg 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 바이알에서 제형화 되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 200**

청구항 1 내지 195 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 30 mg ADC, 약 4.2 mg 히스티딘, 약 6.93 mg 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.6 mg 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20), 및 약 165 mg 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 바이알에서 제형화 되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 201**

청구항 1 내지 200 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 202**

청구항 1 내지 201 중 어느 한 항에 있어서,

ADC 또는 약제학적 조성물 내에 제형화된 ADC는 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

**청구항 203**

대상체에 치료 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료 요법은

- a. 대상체에게 1회 이상의 투여량의 항체 약물 접합체(ADC)를 투여하는 단계, 여기서 1회 이상의 투여량은 유효량의 ADC를 함유하는 제1 투여 레벨로 투여되고;
- b. 대상체가 (a)에서 ADC의 투여에 대한 반응으로 이상 반응(adverse reaction)을 경험하는지 여부를 결정하는 단계, 여기서 이상 반응은 고혈당증, 말초 신경증, 피부 반응, 비혈액학적 독성, 및 혈액학적 독성으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- c. (b)의 결정에 기초하여, 각각 유효량의 ADC를 함유하는, 1회 이상의 후속 투여량의 ADC를 투여하거나 ADC의 투여를 중단하는 단계, 여기서
  - i. 대상체가 ADC에 대한 이상 반응을 경험하지 않은 것으로 결정되거나, 이상 반응이 정의된 레벨 미만으로 결

정되는 경우, 1회 이상의 후속 투여량의 ADC가 제1 투여량 레벨로 대상체에게 투여되고,

ii. 대상체가 정의된 레벨 이상의 ADC에 대한 이상 반응을 경험한 것으로 결정되는 경우, 치료 요법이 영구적으로 중단되거나, 또는 1회 이상의 후속 투여량의 ADC의 투여가 이상 반응을 원하는 레벨까지 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 1회 이상의 후속 투여량의 ADC의 투여가 제1 투여량 레벨 또는 제1 투여량 레벨에 비해 감소되는 감소된 투여량 레벨로 투여되며; 및

d. 선택적으로 (a) - (c)를 1회 이상 반복하는 단계를 포함하고, (a) - (c)의 각 반복은 치료 라운드를 정의하며, 여기서 각 후속 치료 라운드의 (a)에서 제1 투여량 레벨은 직전 라운드의 (a)의 제1 투여량 레벨 또는 직전 라운드의 c(ii)의 감소된 투여량 레벨이고, 대상체가 2회의 연속 치료 라운드에서 이상 반응이 재발한 것으로 밝혀지는 경우, c(ii)에서 투여되는 1회 이상의 후속 투여량의 ADC는 치료 라운드 동안 (a)에서 투여되는 투여량에 비해 감소되거나, ADC의 투여는 영구적으로 중단되고; 및 여기서:

i. 대상체는 요로상피암을 갖고, 이는 선택적으로 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 군으로부터 선택되며, 대상체는 이전에 면역 체크포인트 억제제 및 화학요법제로 치료받은 적이 있고, 여기서 면역 억제제는 선택적으로 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 억제제, 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제이고, 여기서 면역 체크포인트 억제제는 선택적으로 신보강 또는 보강 세팅에서 투여되며; 및

ii. ADC는 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합되며, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)을 포함하는 CDRs을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 204**

청구항 203에 있어서,

A. 치료 요법은 (a)-(d)를 포함하고;

B. 초기 치료 라운드의 제1 투여량 레벨은 하기 투여량 감소 스케줄에 표시된 시작 투여량 레벨이고;

C. 각 치료 라운드에 대한 c(ii)의 감소된 투여량 레벨은 c(ii)의 투여량 감소가 집단 치료 라운드에서 각각 제1, 제2, 또는 제3 투여량 감소인지 여부에 따라 하기 투여량 감소 스케줄에 제시된 제1 투여량 감소, 제2 투여량 감소, 또는 제3 투여량 감소 레벨로 감소되는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

	투여량 레벨
시작 투여량	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 1.25 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 125 mg
제1 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 1.0 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 100 mg
제2 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 0.75 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 75 mg
제3 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 0.5 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 50 mg

**청구항 205**

청구항 203 또는 204에 있어서,

I. (b)에서 이상 반응은 고혈당증이고 결정하는 단계는 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계를 포함하며;

II.

(c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은

다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

i. 대상체의 혈당 레벨이

250 mg/dL 이하인 경우, 하나 이상의 후속 투여량이 제1 투여량 레벨에서 투여되고;

ii. 대상체의 혈당 레벨이 250 mg/dL을 초과하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 250 mg/dL 이하로 혈당 레벨을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되며, 이후 ADC의 1회 이상의 후속 투여량이 제1 투여량 레벨로 투여되고; 및

iii. 대상체의 혈당 레벨이 500 mg/dL을 초과하면, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

#### 청구항 206

청구항 204에 있어서,

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 말초 신경증의 새로운 또는 악화되는 증상을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하고; 및

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

i. 대상체가 말초 신경증의 증상을 경험하지 않거나, 2 등급 미만의 말초 신경증의 증상을 갖는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨로 투여되며;

ii. 대상체가 (a)에서 투여되는 제1 투여량 레벨에서 2 등급의 말초 신경증의 증상의 첫 발현을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 1 등급 이하로 말초 신경증의 증상을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 (a)에서 투여되는 투여량 레벨에서의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되며;

iii. 대상체가 (a)의 동일한 투여량에서 2회 연속 치료 라운드 후에 말초 신경증의 재발 증상을 갖는 경우, 투여량은 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되며; 및

iv. 대상체가 3 등급 이상의 말초 신경증의 증상을 경험하는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

#### 청구항 207

청구항 204에 있어서,

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 피부 반응을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며; 및

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

i. 대상체가 피부 반응을 경험하지 않거나, 3 등급 미만의 피부 반응을 갖는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;

ii. 대상체가 3 등급 피부 반응을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 피부 반응을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류하고, (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소하며;

iii. 대상체가 4 등급 피부 반응을 경험하거나 ADC의 다중 투여 후 재발성 3 등급 피부 반응을 갖는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

#### 청구항 208

청구항 204에 있어서,

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 비혈액학적 독성의 증상을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며; 및

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

i. 대상체가 3 등급 미만인 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;

ii. 대상체가 3 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 비혈액

학적 독성을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류하고, (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소하며;

iii. 대상체가 4 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

**청구항 209**

청구항 204에 있어서,

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 혈액학적 독성의 증상을 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 혈액학적 독성은 선택적으로 혈소판 감소증이고; 및

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

i. 대상체가 3 등급 미만인 혈액학적 독성을 경험하고, 혈액학적 독성이 혈소판 감소증이 아닌 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;

ii. 대상체가 2 등급 또는 3 등급 혈액학적 독성을 경험하는 경우, 여기서 혈액학적 독성은 혈소판 감소증이고, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 혈액학적 독성을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되며;

iii. 대상체가 혈소판 감소증이 아닌 4 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, (a)에서 투여되는 투여량 레벨에서 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되거나 또는 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

**청구항 210**

청구항 203 내지 209 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 211**

청구항 203 내지 209 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 212**

청구항 203 내지 209 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 213**

청구항 203 내지 209 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산

서열로 이루어지는 CDR L3를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 214**

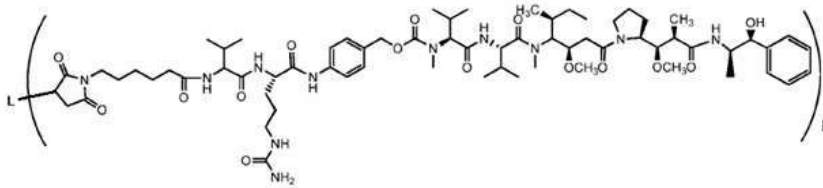
청구항 203 내지 213 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 215**

청구항 203 내지 214 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 하기의 구조를 가지며:



여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 216**

청구항 215에 있어서,

p는 3 내지 5인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 217**

청구항 215 또는 216에 있어서,

p는 3 내지 4인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 218**

청구항 215 내지 217 중 어느 한 항에 있어서,

p는 약 4인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**청구항 219**

청구항 215 내지 217 중 어느 한 항에 있어서,

p는 약 3.8인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 25일에 출원된 미국 가특허출원 번호 62/940,209 및 2019년 12월 6일자로 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/944,890에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각의 개시는 그 전체가 참조로 본원에 통합된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 명세서는 서열 목록의 CRF(Computer Readable Form) 사본과 함께 제출된다. 2020년 11월 20일에 생성된 14369-252-228\_SEQ\_LISTING.txt라는 CRF의 크기는 39,705바이트이며, 그 전체가 참조로 여기에 통합된다.

[0005]

1. 기술분야

[0006]

본원에 제공되는 것은 191P4D12 단백질에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)로 암을 치료하는 방법이다.

**배경 기술**

[0007]

2. 배경기술

[0008]

암은 미국에서 35세 내지 65세 사람들의 주요 사망 원인이며 전 세계적으로 제2 주요 사망 원인이다. 2019년에는 미국에서 대략 170만 명의 새로운 암 사례가 발생하고 대략 610,000명이 암으로 사망할 것으로 추산되었다(National Cancer Institute, 2019, Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html>. 2019년 6월 5일에 액세스함). 2018년에는 전 세계적으로 1,810만 건의 새로운 암 사례 및 암으로 인한 대략 960만 명의 사망이 추산되었다(세계 보건 기구. 보도 자료. 2018년 9월. <https://www.who.int/cancer/PRGlocobanFinal.pdf>. 2019년 6월 5일에 액세스). 대부분의 사망은 현재 전이성 암 환자에서 발생한다. 실제로, 지난 20년 동안, 수술, 방사선 요법 및 보조 화학 요법을 포함한 치료의 발전으로 대부분의 국소 암 환자가 치료되었다. 암이 전이성 질환으로 나타나거나 재발한 환자는 전체 생존(OS) 측면에서 기존 테라피의 이점을 거의 얻지 못했고 거의 완치되지 않았다.

[0009]

진행성 및/또는 전이성 암에 대한 새로운 치료 전략은 암세포 생존 및 신규 세포독성 화합물에 중요한 표적 분자 경로를 포함한다. 이러한 새로운 약물의 이점은 연장된 생존에 반영된다. 그러나 원격 전이가 있는 대부분의 환자에 대한 결과는 여전히 좋지 않으며 새로운 테라피가 필요하다.

[0010]

191P4D12(넥틴-4로도 알려짐)는 I형 막횡단 단백질이며 세포간 접착에 연루된 관련 면역글로불린 유사 접착 분자 패밀리의 구성원이다. 191P4D12는 접착 분자의 넥틴 패밀리에 속한다. 191P4D12는 세포내 영역, 막횡단 나선, 및 3개의 Ig-유사 하위 도메인을 함유하는 세포외 도메인(ECD)으로 구성된다(Takai Y et al, Annu Rev Cell Dev Biol 2008;24:309-42). 넥틴은 카드헤린을 모집하고 세포골격 재배치를 조절할 수 있는 부착 접합부에서 동중 및 이중 트랜스 상호작용 모두를 통해 Ca<sup>2+</sup> 독립 세포-세포 부착을 매개하는 것으로 생각된다(Rikitake & Takai, Cell Mol Life Sci. 2008;65(2):253-63). 다른 넥틴 패밀리에 대한 191P4D12의 서열 동일성은 낮고 ECD에서 25% 내지 30% 범위이다(Reymond N et al, J Biol Chem 2001;43205-15). 넥틴 촉진 부착은 면역 조절, 숙주-병원체 상호작용 및 면역 회피와 같은 여러 생물학적 과정을 지원한다(Sakisaka T et al, Current Opinion in Cell Biology 2007;19:593-602).

[0011]

암에 대한 추가적인 치료 방법에 대한 상당한 요구가 있다. 이들은 치료 양식으로 항체 및 항체 약물 접합체의 사용을 포함한다.

**발명의 내용**

[0012]

3. 요약

[0013]

구현예 1. 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서,

[0014]

(a) 유효량의 항체 약물 접합체(ADC)를 포함하는 제1 요법(regimen)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고,

[0015]

여기서 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며;

[0016]

여기서 대상체는 요로상피암(urothelial cancer)을 갖고; 및

[0017]

대상체는 면역 체크포인트 억제제 테라피를 받았고, 화학요법을 받은, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0018]

구현예 2. 구현예 1에 있어서, ADC는 28일 주기 내에서 3회 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0019]

구현예 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, ADC는 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일에 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0020]

구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 요로상피암은 국소적으로 진행된 요로상피암인, 인간 대상

체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0021] 구현예 5. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 요로상피암은 전이성 요로상피암인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0022] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 면역 체크포인트 억제제 테라피는 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 억제제인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0023] 구현예 7. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 면역 체크포인트 억제제 테라피는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0024] 구현예 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 화학요법은 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0025] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 백금-함유 화학요법은 신보강(neoadjuvant) 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0026] 구현예 10. 구현예 8에 있어서, 백금-함유 화학요법은 보강(adjuvant) 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0027] 구현예 11. 구현예 8 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 백금-함유 화학요법은 국소적으로 진행된 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0028] 구현예 12. 구현예 8 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 백금-함유 화학요법은 전이성 세팅에서의 백금-함유 화학요법인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0029] 구현예 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 제1 요법은 대상체의 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램 (mg/kg)의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0030] 구현예 14. 구현예 13에 있어서, 대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0031] 구현예 15. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 제1 요법은 대상체에 대해 약 125 mg의 ADC 투여량을 포함하고, 여기서 대상체는 100 kg 이상의 체중을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0032] 구현예 16. 구현예 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서,
- [0033] (b) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계; 및
- [0034] (c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL 초과인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0035] 구현예 17. 구현예 16에 있어서,
- [0036] (d) 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0037] 구현예 18. 구현예 16 또는 17에 있어서,
- [0038] (e) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및
- [0039] (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0040] 구현예 19. 구현예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서,
- [0041] (b) 또는 (e)로부터의 혈당 레벨이 500 mg/dL 초과인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0042] 구현예 20. 구현예 16 내지 19 중 어느 하나에 있어서,
- [0043] (a) 내지 (f)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0044] 구현예 21. 구현예 16 내지 20 중 어느 하나에 있어서,

- [0045] 대상체는 고혈당증(hyperglycemia)을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0046] 구현예 22. 구현예 21에 있어서,
- [0047] 대상체는 당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis, DKA)을 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0048] 구현예 23. 구현예 16 내지 22 중 어느 하나에 있어서,
- [0049] 대상체는 더 높은 체질량 지수 및/또는 더 높은 기준선 A1C를 추가적으로 갖는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0050] 구현예 24. 구현예 18 내지 23 중 어느 하나에 있어서,
- [0051] 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0052] 구현예 25. 구현예 16 내지 24 중 어느 하나에 있어서,
- [0053] 혈당 레벨은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0054] 구현예 26. 구현예 16 내지 24 중 어느 하나에 있어서,
- [0055] 혈당 레벨은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0056] 구현예 27. 구현예 16 내지 24 중 어느 하나에 있어서,
- [0057] 혈당 레벨은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0058] 구현예 28. 구현예 16 내지 24 중 어느 하나에 있어서,
- [0059] 혈당 레벨은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0060] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서,
- [0061] (g) 대상체의 말초 신경증(peripheral neuropathy)을 결정하는 단계; 및
- [0062] (h) (g)의 말초 신경증이 2 등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보유하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0063] 구현예 30. 구현예 29에 있어서,
- [0064] (i) 말초 신경증이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0065] 구현예 31. 구현예 29 또는 30에 있어서,
- [0066] (j) 대상체의 말초 신경증을 결정하는 단계; 및
- [0067] (k) (j)의 말초 신경증이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0068] 구현예 32. 구현예 29 내지 31 중 어느 하나에 있어서,
- [0069] (g) 또는 (j)의 말초 신경증이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0070] 구현예 33. 구현예 29 내지 32 중 어느 하나에 있어서,
- [0071] 말초 신경증은 주로 감각 신경증인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0072] 구현예 34. 구현예 29 내지 31, 및 33 중 어느 하나에 있어서,
- [0073] (g) 내지 (k)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0074] 구현예 35. 구현예 31, 및 33 내지 34 중 어느 한 항에 있어서,
- [0075] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0076] 구현예 36. 구현예 31, 및 33 내지 35 중 어느 하나에 있어서,
- [0077] (k)에서, 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0078] 구현예 37. 구현예 31, 및 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서,
- [0079] (k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0080] 구현예 38. 구현예 31, 및 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서,
- [0081] (k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0082] 구현예 39. 구현예 31 및 33 내지 38 중 어느 하나에 있어서,
- [0083] (k)에서, 제2 요법은 2회 투여되고, 대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0084] 구현예 40. 구현예 31, 및 33 내지 38 중 어느 하나에 있어서,
- [0085] (k)에서, 제2 요법이 1회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0086] 구현예 41. 구현예 31 및 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서,
- [0087] (k)에서, 제2 요법은 3회 투여되고, 대상체는 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0088] 구현예 42. 구현예 31, 및 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서,
- [0089] (k)에서, 제2 요법이 3회 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0090] 구현예 43. 구현예 31, 및 33 내지 42 중 어느 하나에 있어서,
- [0091] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0092] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0093] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- [0094] (3) 말초 신경증이 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0095] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0096] 구현예 44. 구현예 29 내지 43 중 어느 하나에 있어서,
- [0097] 말초 신경증은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0098] 구현예 45. 구현예 29 내지 43 중 어느 하나에 있어서,
- [0099] 말초 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0100] 구현예 46. 구현예 29 내지 43 중 어느 하나에 있어서,
- [0101] 말초 신경증은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0102] 구현예 47. 구현예 29 내지 43 중 어느 하나에 있어서,
- [0103] 말초 신경증은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0104] 구현예 48. 구현예 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서,
- [0105] (l) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및
- [0106] (m) (l)의 피부 반응이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0107] 구현예 49. 구현예 48에 있어서,
- [0108] (n) 피부 반응이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0109] 구현예 50. 구현예 48 또는 49에 있어서,
- [0110] (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및
- [0111] (p) (o)의 피부 반응이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0112] 구현예 51. 구현예 48 내지 50 중 어느 하나에 있어서,
- [0113] (l) 또는 (o)의 피부 반응이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0114] 구현예 52. 구현예 48 내지 51 중 어느 하나에 있어서,
- [0115] 피부 반응은 반구진발진(maculopapular rash), 가려움증(pruritus), 대칭 약물-관련 간찰(symmetrical drug-related intertriginous), 굴곡성 발진(flexural exanthema, SDRIFE), 수포성 피부염(bullous dermatitis), 박리성 피부염(exfoliative dermatitis), 및 손발바닥 홍반성감각장애(palmar-plantar erythrodysesthesia)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0116] 구현예 53. 구현예 48 내지 51 중 어느 하나에 있어서,
- [0117] 3 등급 이상의 피부 반응은 대칭 약물-관련 간찰(symmetrical drug-related intertriginous), 굴곡성 발진(flexural exanthema, SDRIFE), 수포성 피부염(bullous dermatitis), 박리성 피부염(exfoliative dermatitis), 및 손발바닥 홍반성감각장애(palmar-plantar erythrodysesthesia)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0118] 구현예 54. 구현예 48 내지 50 및 52 내지 53 중 어느 하나에 있어서,
- [0119] (l) 내지 (p)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0120] 구현예 55. 구현예 54에 있어서,
- [0121] 3 등급 피부 반응이 (l) 또는 (o)에서 재발하는 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0122] 구현예 56. 구현예 48 내지 50, 및 52 내지 55 중 어느 하나에 있어서,
- [0123] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0124] 구현예 57. 구현예 48 내지 50 및 52 내지 56 중 어느 하나에 있어서,
- [0125] (p)에서, 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0126] 구현예 58. 구현예 48 내지 50, 52 내지 57 중 어느 하나에 있어서,

- [0127] (p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0128] 구현예 59. 구현예 48 내지 50, 52 내지 57 중 어느 하나에 있어서,
- [0129] (p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0130] 구현예 60. 구현예 48 내지 50, 52 내지 59 중 어느 하나에 있어서,
- [0131] (p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0132] 구현예 61. 구현예 48 내지 50, 52 내지 59 중 어느 하나에 있어서,
- [0133] (p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0134] 구현예 62. 구현예 48 내지 50, 52 내지 61 중 어느 하나에 있어서,
- [0135] (p)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0136] 구현예 63. 구현예 48 내지 50, 52 내지 61 중 어느 하나에 있어서,
- [0137] (p)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0138] 구현예 64. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56 중 어느 하나에 있어서,
- [0139] (p)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0140] 구현예 65. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56 중 어느 하나에 있어서,
- [0141] (p)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0142] 구현예 66. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 65 중 어느 하나에 있어서,
- [0143] (p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0144] 구현예 67. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 65 중 어느 하나에 있어서,
- [0145] (p)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0146] 구현예 68. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서,
- [0147] (p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0148] 구현예 69. 구현예 48 내지 50, 52 내지 56, 및 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서,
- [0149] (p)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0150] 구현예 70. 구현예 50, 및 52 내지 69 중 어느 하나에 있어서,
- [0151] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0152] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0153] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및

- [0154] (3) 피부 반응이 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0155] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0156] 구현예 71. 구현예 48 내지 70 중 어느 하나에 있어서,
- [0157] 피부 반응은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0158] 구현예 72. 구현예 48 내지 70 중 어느 하나에 있어서,
- [0159] 피부 반응은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0160] 구현예 73. 구현예 48 내지 70 중 어느 하나에 있어서,
- [0161] 피부 반응은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0162] 구현예 74. 구현예 48 내지 70 중 어느 하나에 있어서,
- [0163] 피부 반응은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0164] 구현예 75. 구현예 1 내지 74 중 어느 하나에 있어서,
- [0165] (q) 대상체의 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계; 및
- [0166] (s) (q)의 비-혈액학적 독성이 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0167] 구현예 76. 구현예 75에 있어서,
- [0168] (t) 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0169] 구현예 77. 구현예 75 또는 76에 있어서,
- [0170] (u) 대상체의 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및
- [0171] (v) (u)에서 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0172] 구현예 78. 구현예 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서,
- [0173] (q) 또는 (u)의 비-혈액학적 독성이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0174] 구현예 79. 구현예 75 내지 78 중 어느 하나에 있어서,
- [0175] 비-혈액학적 독성은 이상미각(dysgeusia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0176] 구현예 80. 구현예 75 내지 78 중 어느 하나에 있어서,
- [0177] 비-혈액학적 독성은 거식증(anorexia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0178] 구현예 81. 구현예 75 내지 78 중 어느 하나에 있어서,
- [0179] 비-혈액학적 독성은 식용 상실인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0180] 구현예 82. 구현예 청구항 75 내지 78 중 어느 하나에 있어서,
- [0181] 비-혈액학적 독성은 안구 장애(ocular disorder)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0182] 구현예 83. 구현예 79에 있어서,

- [0183] 안구 장애는 점상 각막염(punctate keratitis), 각막염(keratitis), 각막병(keratopathy), 윤부 줄기 세포 결핍(limbal stem cell deficiency), 안구 건조증, 및 몽롱(blurred vision)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0184] 구현예 84. 구현예 75 내지 77 및 79 내지 83 중 어느 하나에 있어서,
- [0185] (q) 내지 (v)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0186] 구현예 85. 구현예 75 내지 77, 79 내지 84 중 어느 하나에 있어서,
- [0187] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0188] 구현예 86. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 하나에 있어서,
- [0189] (v)에서, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0190] 구현예 87. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 86 중 어느 하나에 있어서,
- [0191] (v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0192] 구현예 88. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 86 중 어느 하나에 있어서,
- [0193] (v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0194] 구현예 89. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 88 중 어느 하나에 있어서,
- [0195] (v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0196] 구현예 90. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 88 중 어느 하나에 있어서,
- [0197] (v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0198] 구현예 91. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 90 중 어느 하나에 있어서,
- [0199] (v)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0200] 구현예 92. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 90 중 어느 하나에 있어서,
- [0201] (v)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0202] 구현예 93. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 하나에 있어서,
- [0203] (v)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0204] 구현예 94. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85 중 어느 하나에 있어서,
- [0205] (v)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0206] 구현예 95. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 94 중 어느 하나에 있어서,
- [0207] (v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0208] 구현예 96. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 94 중 어느 하나에 있어서,
- [0209] (v)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은

대상체의 체중에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0210] 구현예 97. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 96 중 어느 하나에 있어서,
- [0211] (v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0212] 구현예 98. 구현예 75 내지 77, 및 79 내지 85, 93 내지 96 중 어느 하나에 있어서,
- [0213] (v)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0214] 구현예 99. 구현예 77 및 79 내지 98 중 어느 하나에 있어서,
- [0215] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0216] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0217] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- [0218] (3) 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0219] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0220] 구현예 100. 구현예 75 내지 99 중 어느 하나에 있어서,
- [0221] 비-혈액학적 독성은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0222] 구현예 101. 구현예 75 내지 99 중 어느 하나에 있어서,
- [0223] 비-혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0224] 구현예 102. 구현예 75 내지 99 중 어느 하나에 있어서,
- [0225] 비-혈액학적 독성은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0226] 구현예 103. 구현예 75 내지 99 중 어느 하나에 있어서,
- [0227] 비-혈액학적 독성은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0228] 구현예 104. 구현예 1 내지 103 중 어느 하나에 있어서,
- [0229] (w) 혈액학적 독성(hematologic toxicity)을 결정하는 단계; 및
- [0230] (x) (w)의 혈액학적 독성이 2 등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0231] 구현예 105. 구현예 104에 있어서,
- [0232] (y) 혈액학적 독성이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0233] 구현예 106. 구현예 104 또는 105에 있어서,
- [0234] (z) 대상체의 혈액학적 독성을 결정하는 단계; 및
- [0235] (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1 등급 이하인 경우, 대상체에 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0236] 구현예 107. 구현예 104 내지 106 중 어느 하나에 있어서,
- [0237] (w) 또는 (z)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을

예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0238] 구현예 108. 구현예 104 내지 107 중 어느 하나에 있어서,
- [0239] 혈액학적 독성은 혈소판 감소증(thrombocytopenia)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0240] 구현예 109. 구현예 104 내지 107 중 어느 하나에 있어서,
- [0241] 혈액학적 독성은 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 및 열성 호중구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0242] 구현예 110. 구현예 104 내지 106, 및 108 내지 109 중 어느 하나에 있어서,
- [0243] (w) 내지 (aa)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0244] 구현예 111. 구현예 106, 및 108 내지 110 중 어느 하나에 있어서,
- [0245] (w)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상이고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0246] 구현예 112. 구현예 106, 및 108 내지 110 중 어느 하나에 있어서,
- [0247] (w)의 혈액학적 독성이 4 등급 이상이고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0248] 구현예 113. 구현예 106, 및 108 내지 110 중 어느 하나에 있어서,
- [0249] (w)의 혈액학적 독성은 3 등급 또는 2 등급인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0250] 구현예 114. 구현예 106, 및 108 내지 110 중 어느 하나에 있어서,
- [0251] (w)의 혈액학적 독성은 3 등급 혈소판 감소증 또는 2 등급 혈소판 감소증인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0252] 구현예 115. 구현예 113 또는 114에 있어서,
- [0253] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0254] 구현예 116. 구현예 113 내지 115 중 어느 하나에 있어서,
- [0255] (aa)에서 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0256] 구현예 117. 구현예 113 내지 116 중 어느 하나에 있어서,
- [0257] (aa)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0258] 구현예 118. 구현예 113 내지 116 중 어느 하나에 있어서,
- [0259] (aa)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0260] 구현예 119. 구현예 113 내지 118 중 어느 하나에 있어서,
- [0261] (aa)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0262] 구현예 120. 구현예 113 내지 118 중 어느 하나에 있어서,
- [0263] (aa)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0264] 구현예 121. 구현예 113 내지 120 중 어느 하나에 있어서,

- [0265] (aa)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0266] 구현예 122. 구현예 113 내지 120 중 어느 하나에 있어서,
- [0267] (aa)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0268] 구현예 123. 구현예 106, 및 108 내지 122 중 어느 하나에 있어서,
- [0269] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0270] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0271] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- [0272] (3) 혈액학적 독성이 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0273] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0274] 구현예 124. 구현예 104 내지 123 중 어느 하나에 있어서,
- [0275] 혈액학적 독성은 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0276] 구현예 125. 구현예 104 내지 123 중 어느 하나에 있어서,
- [0277] 혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0278] 구현예 126. 구현예 104 내지 123 중 어느 하나에 있어서,
- [0279] 혈액학적 독성은 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0280] 구현예 127. 구현예 104 내지 123 중 어느 하나에 있어서,
- [0281] 혈액학적 독성은 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0282] 구현예 128. 구현예 1 내지 127 중 어느 하나에 있어서,
- [0283] (ab) 대상체의 피로(fatigue)를 결정하는 단계, 및
- [0284] (ac) (ab)의 피로가 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0285] 구현예 129. 구현예 128에 있어서,
- [0286] (ad) 피로가 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0287] 구현예 130. 구현예 128 또는 129에 있어서,
- [0288] (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및
- [0289] (af) (ae)의 피로가 1 등급 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0290] 구현예 131. 구현예 128 내지 130 중 어느 하나에 있어서,
- [0291] (ab) 또는 (ae)의 피로가 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하

거나 또는 치료하는 방법.

- [0292] 구현예 132. 구현예 128 내지 130 중 어느 하나에 있어서,
- [0293] (ab) 내지 (af)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0294] 구현예 133. 구현예 128 내지 130, 및 132 중 어느 하나에 있어서,
- [0295] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0296] 구현예 134. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 133 중 어느 하나에 있어서,
- [0297] (ab)의 피로가 3 등급인 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0298] 구현예 135. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 134 중 어느 하나에 있어서,
- [0299] (ab)의 피로가 3 등급이고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0300] 구현예 136. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 134 중 어느 하나에 있어서,
- [0301] (ab)의 피로가 3 등급이고 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0302] 구현예 137. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 136 중 어느 하나에 있어서,
- [0303] (af)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0304] 구현예 138. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 136 중 어느 하나에 있어서,
- [0305] (af)에서, 제2 요법이 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0306] 구현예 139. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 138 중 어느 하나에 있어서,
- [0307] (af)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0308] 구현예 140. 구현예 128 내지 130 및 132 내지 138 중 어느 하나에 있어서,
- [0309] (af)에서, 제2 요법이 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0310] 구현예 141. 구현예 130 및 132 내지 140 중 어느 하나에 있어서,
- [0311] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0312] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0313] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- [0314] (3) 피로가 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0315] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0316] 구현예 142. 구현예 128 내지 141 중 어느 하나에 있어서,
- [0317] 피로는 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

- [0318] 구현예 143. 구현예 128 내지 141 중 어느 하나에 있어서,
- [0319] 피로는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0320] 구현예 144. 구현예 128 내지 141 중 어느 하나에 있어서,
- [0321] 피로는 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0322] 구현예 145. 구현예 128 내지 141 중 어느 하나에 있어서,
- [0323] 피로는 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0324] 구현예 146. 구현예 1 내지 145 중 어느 하나에 있어서,
- [0325] (ag) 대상체의 설사(diarrhea)를 결정하는 단계, 및
- [0326] (ah) (ag)의 설사가 3 등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0327] 구현예 147. 구현예 146에 있어서,
- [0328] (ai) 설사가 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0329] 구현예 148. 구현예 146 또는 147에 있어서,
- [0330] (aj) 대상체의 설사를 결정하는 단계, 및
- [0331] (ak) (aj)의 설사가 1 등급 이하인 경우, 대상체에게 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법 이하의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0332] 구현예 149. 구현예 146 내지 148 중 어느 하나에 있어서,
- [0333] (ag) 또는 (ai)의 설사가 4 등급 이상이고, 설사가 지지 요법(supportive management)으로 72 시간 이내에 2 등급 이하로 개선되지 않는 경우, ADC의 투여를 영구적으로 중단하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0334] 구현예 150. 구현예 146 내지 148 중 어느 하나에 있어서,
- [0335] (ag) 내지 (ak)를 반복하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0336] 구현예 151. 구현예 146 내지 148, 및 150 중 어느 하나에 있어서,
- [0337] 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 더욱 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0338] 구현예 152. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 하나에 있어서,
- [0339] (ak)에서, 제2 요법은 제1 요법과 동일한, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0340] 구현예 153. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 152 중 어느 하나에 있어서,
- [0341] (ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 1.0 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0342] 구현예 154. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 152 중 어느 하나에 있어서,
- [0343] (ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0344] 구현예 155. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서,

- [0345] (ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0346] 구현예 156. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 154 중 어느 하나에 있어서,
- [0347] (ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0348] 구현예 157. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 156 중 어느 하나에 있어서,
- [0349] (ak)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0350] 구현예 158. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 156 중 어느 하나에 있어서,
- [0351] (ak)에서, 제2 요법이 3회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0352] 구현예 159. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 하나에 있어서,
- [0353] (ak)에서, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중의 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0354] 구현예 160. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151 중 어느 하나에 있어서,
- [0355] (ak)에서, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법은 대상체의 체중에 대해 약 100 mg의 ADC 투여량을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0356] 구현예 161. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 160 중 어느 하나에 있어서,
- [0357] (ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.75 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0358] 구현예 162. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 160 중 어느 하나에 있어서,
- [0359] (ak)에서, 제2 요법이 1회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 75 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0360] 구현예 163. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 162 중 어느 하나에 있어서,
- [0361] (ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중에 대해 약 0.5 mg/kg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0362] 구현예 164. 구현예 146 내지 148 및 150 내지 151, 및 159 내지 162 중 어느 하나에 있어서,
- [0363] (ak)에서, 제2 요법이 2회 이상 투여되고, 대상체가 100 kg 이상의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아지는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0364] 구현예 165. 구현예 148 및 150 내지 164 중 어느 하나에 있어서,
- [0365] 제2 요법에서 ADC 투여량은,
- [0366] (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않은 경우,
- [0367] (2) 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량 보다 낮은 경우, 및
- [0368] (3) 설사가 1 등급 이하로 회복된 경우,
- [0369] 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25 mg/kg의 양만큼 증가되거나, 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25 mg의 양만큼 증가되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0370] 구현예 166. 구현예 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서,
- [0371] 설사는 매일 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0372] 구현예 167. 구현예 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서,

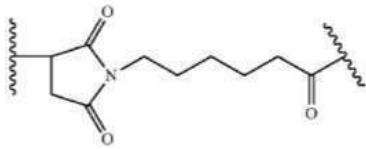
- [0373] 실시는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 5일마다 1회, 또는 6일마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0374] 구현예 168. 구현예 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서,
- [0375] 실시는 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0376] 구현예 169. 구현예 146 내지 165 중 어느 하나에 있어서,
- [0377] 실시는 매달, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0378] 구현예 170. 구현예 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서,
- [0379] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0380] 구현예 171. 구현예 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서,
- [0381] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0382] 구현예 172. 구현예 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서,
- [0383] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0384] 구현예 173. 구현예 1 내지 169 중 어느 하나에 있어서,
- [0385] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0386] 구현예 174. 구현예 1 내지 173 중 어느 하나에 있어서,
- [0387] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0388] 구현예 175. 구현예 1 내지 174 중 어느 하나에 있어서,
- [0389] 항체는 SEQ ID NO:7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(리신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:8의 23번째 아미노산(아스파라긴산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0390] 구현예 176. 구현예 1 내지 175 중 어느 하나에 있어서,
- [0391] 항원 결합 단편은 Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv 또는 scFv 단편인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0392] 구현예 177. 구현예 1 내지 176 중 어느 하나에 있어서,
- [0393] 항체는 완전한 인간 항체(fully human antibody)인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0394] 구현예 178. 구현예 1 내지 177 중 어느 하나에 있어서,
- [0395] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합적으로 생성되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0396] 구현예 179. 구현예 1 내지 178 중 어느 하나에 있어서,  
 [0397] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 각 단위에 연결되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

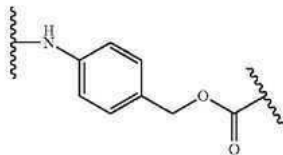
[0398] 구현예 180. 구현예 179에 있어서,  
 [0399] 링커는 효소-절단성 링커이고, 여기서 링커는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0400] 구현예 181. 구현예 179 또는 180에 있어서,  
 [0401] 링커는 -Aa-Ww-Yy-의 화학식을 갖고; 여기서 -A-는 스트레치 유닛이고, a는 0 또는 1이며; -W-는 아미노산 유닛이고, w는 0 내지 12 범위의 정수이며; 및 -Y-는 스페이서 유닛이고, y는 0, 1, 또는 2인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0402] 구현예 182. 구현예 181에 있어서,  
 [0403] 스트레치 유닛은 하기 화학식 (1)의 구조를 갖고; 아미노산 유닛은 발린 시트룰린이며; 및 스페이서 유닛은 하기 화학식 (2)의 구조를 포함하는 PAB 기인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법:



[0404] 화학식 (1)



[0405] 화학식 (2)

[0406] 구현예 183. 구현예 181 또는 182에 있어서,  
 [0407] 스트레치 유닛은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 황 원자와 결합을 형성하고; 및 여기서 스페이서 유닛은 카바메이트 기를 통해 MMAE에 연결되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0408] 구현예 184. 구현예 1 내지 183 중 어느 하나에 있어서,  
 [0409] 항체는 완전한 인간 모노클로날 항체이고 항체는 IgG1인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0410] 구현예 185. 구현예 1 내지 184 중 어느 하나에 있어서,  
 [0411] ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 1 내지 10 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0412] 구현예 186. 구현예 1 내지 185 중 어느 하나에 있어서,  
 [0413] ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 2 내지 8 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0414] 구현예 187. 구현예 1 내지 186 중 어느 하나에 있어서,  
 [0415] ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 5 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

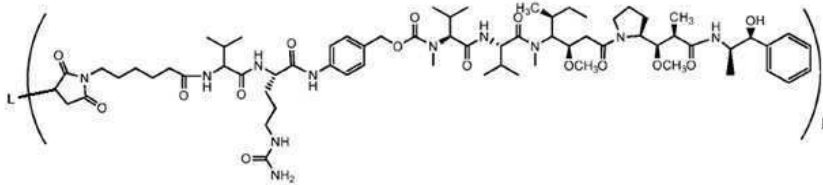
[0416] 구현예 188. 구현예 1 내지 187 중 어느 하나에 있어서,  
 [0417] ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 3 내지 4 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0418] 구현예 189. 구현예 1 내지 188 중 어느 하나에 있어서,

[0419] ADC는 항체 또는 이의 항원 결합 단편당 약 4 유닛의 MMAE를 포함하는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0420] 구현예 190. 구현예 1 내지 185 중 어느 하나에 있어서,

[0421] ADC는 다음 구조를 갖고:



[0422]

[0423] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0424] 구현예 191. 구현예 190에 있어서,

[0425] p는 2 내지 8인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0426] 구현예 192. 구현예 190 또는 191에 있어서,

[0427] p는 3 내지 5인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0428] 구현예 193. 구현예 190 내지 192에 있어서,

[0429] p는 3 내지 4인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0430] 구현예 194. 구현예 190 내지 193에 있어서,

[0431] p는 약 4인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0432] 구현예 195. 구현예 190 내지 193에 있어서,

[0433] p는 약 3.8인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0434] 구현예 196. 구현예 1 내지 195 중 어느 하나에 있어서,

[0435] ADC는 약 20 mM L-히스티딘, 약 0.02% (w/v) TWEEN-20, 약 5.5% (w/v) 트레할로스 이수화물, 및 염산염을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25°C에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0436] 구현예 197. 구현예 1 내지 195 중 어느 하나에 있어서,

[0437] ADC는 약 9 mM L-히스티딘, 약 11 mM 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.02% (w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5% (w/v) 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25°C에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0438] 구현예 198. 구현예 1 내지 195 중 어느 하나에 있어서,

[0439] ADC는 약 1.4 mg/ml 히스티딘, 약 2.31 mg/ml 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 20(TWEEN-20), 및 약 55 mg/ml 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물에 약 10 mg/ml로 제형화되고, 여기서 약제학적 조성물의 pH는 25°C에서 약 6.0인, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0440] 구현예 199. 구현예 1 내지 195 중 어느 하나에 있어서,

[0441] ADC는 약 20 mg ADC, 약 2.8 mg 히스티딘, 약 4.62 mg 히스티딘 염산염 이수화물, 약 0.4 mg 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20), 및 약 110 mg 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 바이알에서 제형화되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

[0442] 구현예 200. 구현예 1 내지 195 중 어느 하나에 있어서,

- [0443] ADC는 약 30 mg ADC, 약 4.2 mg 히스티딘, 약 6.93 mg 히스티딘 염산염 일수화물, 약 0.6 mg 폴리소르베이트 20 (TWEEN-20), 및 약 165 mg 트레할로스 이수화물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 바이알에서 제형화되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0444] 구현예 201. 구현예 1 내지 200 중 어느 하나에 있어서,
- [0445] ADC는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0446] 구현예 202. 구현예 1 내지 201 중 어느 하나에 있어서,
- [0447] ADC 또는 약제학적 조성물 내에 제형화된 ADC는 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여되는, 인간 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법.
- [0448] 구현예 203. 대상체에 치료 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법으로서, 치료 요법은
- [0449] a. 대상체에게 1회 이상의 투여량의 항체 약물 접합체(ADC)를 투여하는 단계, 여기서 1회 이상의 투여량은 유효량의 ADC를 함유하는 제1 투여 레벨로 투여되고;
- [0450] b. 대상체가 (a)에서 ADC의 투여에 대한 반응으로 이상 반응(adverse reaction)을 경험하는지 여부를 결정하는 단계, 여기서 이상 반응은 고혈당증, 말초 신경증, 피부 반응, 비혈액학적 독성, 및 혈액학적 독성으로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0451] c. (b)의 결정에 기초하여, 각각 유효량의 ADC를 함유하는, 1회 이상의 후속 투여량의 ADC를 투여하거나 ADC의 투여를 중단하는 단계, 여기서
- [0452] i. 대상체가 ADC에 대한 이상 반응을 경험하지 않은 것으로 결정되거나, 이상 반응이 정의된 레벨 미만으로 결정되는 경우, 1회 이상의 후속 투여량의 ADC가 제1 투여량 레벨로 대상체에게 투여되고,
- [0453] ii. 대상체가 정의된 레벨 이상의 ADC에 대한 이상 반응을 경험한 것으로 결정되는 경우, 치료 요법이 영구적으로 중단되거나, 또는 1회 이상의 후속 투여량의 ADC의 투여가 이상 반응을 원하는 레벨까지 감소시키기 위해 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 1회 이상의 후속 투여량의 ADC의 투여가 제1 투여량 레벨 또는 제1 투여량 레벨에 비해 감소되는 감소된 투여량 레벨로 투여되며; 및
- [0454] d. 선택적으로 (a) - (c)를 1회 이상 반복하는 단계를 포함하고, (a) - (c)의 각 반복은 치료 라운드를 정의하며, 여기서 각 후속 치료 라운드의 (a)에서 제1 투여량 레벨은 직전 라운드의 (a)의 제1 투여량 레벨 또는 직전 라운드의 c(ii)의 감소된 투여량 레벨이고, 대상체가 2회의 연속 치료 라운드에서 이상 반응이 재발한 것으로 밝혀지는 경우, c(ii)에서 투여되는 1회 이상의 후속 투여량의 ADC는 치료 라운드 동안 (a)에서 투여되는 투여량에 비해 감소되거나, ADC의 투여는 영구적으로 중단되고; 및 여기서:
- [0455] i. 대상체는 요로상피암을 갖고, 이는 선택적으로 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암의 군으로부터 선택되며, 대상체는 이전에 면역 체크포인트 억제제 및 화학요법제로 치료받은 적이 있고, 여기서 면역 억제제는 선택적으로 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 억제제, 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제이고, 여기서 면역 체크포인트 억제제는 선택적으로 신보강 또는 보강 세팅에서 투여되며; 및
- [0456] ii. ADC는 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합되며, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)을 포함하는 CDRs을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.
- [0457] 구현예 204. 구현예 203에 있어서,
- [0458] A. 치료 요법은 (a)-(d)를 포함하고;
- [0459] B. 초기 치료 라운드의 제1 투여량 레벨은 하기 투여량 감소 스케줄에 표시된 시작 투여량 레벨이고;
- [0460] C. 각 치료 라운드에 대한 c(ii)의 감소된 투여량 레벨은 c(ii)의 투여량 감소가 집단 치료 라운드에서 각각 제1, 제2, 또는 제3 투여량 감소인지 여부에 따라 하기 투여량 감소 스케줄에 제시된 제1 투여량 감소, 제2 투여량 감소, 또는 제3 투여량 감소 레벨로 감소되는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

	투여량 레벨
시작 투여량	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 1.25 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 125 mg
제1 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 1.0 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 100 mg
제2 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 0.75 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 75 mg
제3 투여량 감소	대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우 0.5 mg/kg, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우 최대 50 mg

[0461]

[0462]

구현예 205. 구현예 203 또는 204에 있어서,

[0463]

I. (b)에서 이상 반응은 고혈당증이고 결정하는 단계는 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계를 포함하며;

[0464]

II.

[0465]

(c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은

[0466]

다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0467]

i. 대상체의 혈당 레벨이

[0468]

250 mg/dL 이하인 경우, 하나 이상의 후속 투여량이 제1 투여량 레벨에서 투여되고;

[0469]

ii. 대상체의 혈당 레벨이 250 mg/dL을 초과하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 250 mg/dL 이하로 혈당 레벨을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되며, 이후 ADC의 1회 이상의 후속 투여량이 제1 투여량 레벨로 투여되고; 및

[0470]

iii. 대상체의 혈당 레벨이 500 mg/dL을 초과하면, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

[0471]

구현예 206. 구현예 204에 있어서,

[0472]

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 말초 신경증의 새로운 또는 악화되는 증상을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하고; 및

[0473]

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0474]

i. 대상체가 말초 신경증의 증상을 경험하지 않거나, 2 등급 미만의 말초 신경증의 증상을 갖는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨로 투여되며;

[0475]

ii. 대상체가 (a)에서 투여되는 제1 투여량 레벨에서 2 등급의 말초 신경증의 증상의 첫 발현을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 1 등급 이하로 말초 신경증의 증상을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 (a)에서 투여되는 투여량 레벨에서의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되며;

[0476]

iii. 대상체가 (a)의 동일한 투여량에서 2회 연속 치료 라운드 후에 말초 신경증의 재발 증상을 갖는 경우, 투여량은 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되며; 및

[0477]

iv. 대상체가 3 등급 이상의 말초 신경증의 증상을 경험하는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.

[0478]

구현예 207. 구현예 204에 있어서,

[0479]

I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 피부 반응을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며; 및

[0480]

II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0481]

i. 대상체가 피부 반응을 경험하지 않거나, 3 등급 미만의 피부 반응을 갖는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;

[0482]

ii. 대상체가 3 등급 피부 반응을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 피부 반응을

감소시키기에 충분한 기간 동안 보류하고, (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소하며;

- [0483] iii. 대상체가 4 등급 피부 반응을 경험하거나 ADC의 다중 투여 후 재발성 3 등급 피부 반응을 갖는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.
- [0484] 구현예 208. 구현예 204에 있어서,
- [0485] I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 비혈액학적 독성의 증상을 경험하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며; 및
- [0486] II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.
- [0487] i. 대상체가 3 등급 미만인 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;
- [0488] ii. 대상체가 3 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 비혈액학적 독성을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류하고, (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소하며;
- [0489] iii. 대상체가 4 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, 치료 요법은 영구적으로 중단됨.
- [0490] 구현예 209. 구현예 204에 있어서,
- [0491] I. (b)에서 이상 반응의 결정은 대상체가 혈액학적 독성의 증상을 갖는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며, 여기서 혈액학적 독성은 선택적으로 혈소판 감소증이고; 및
- [0492] II. (c)에서 ADC의 투여를 계속하거나 중단하는 결정은 다음과 같이 이루어지는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.
- [0493] i. 대상체가 3 등급 미만인 혈액학적 독성을 경험하고, 혈액학적 독성이 혈소판 감소증이 아닌 경우, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 제1 투여량 레벨에서 투여되며;
- [0494] ii. 대상체가 2 등급 또는 3 등급 혈액학적 독성을 경험하는 경우, 여기서 혈액학적 독성은 혈소판 감소증이고, ADC의 1회 이상의 후속 투여량은 1 등급 이하로 혈액학적 독성을 감소시키기에 충분한 기간 동안 보류되고, 이후 (a)에서 투여되는 투여량 레벨의 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여가 재개되거나, 또는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되며;
- [0495] iii. 대상체가 혈소판 감소증이 아닌 4 등급 비혈액학적 독성을 경험하는 경우, (a)에서 투여되는 투여량 레벨에서 ADC의 1회 이상의 후속 투여량의 투여는 투여량 감소 스케줄에 따라 1회 투여량 레벨로 감소되거나 또는 치료 요법은 영구적으로 중단됨.
- [0496] 구현예 210. 구현예 203 내지 209 중 어느 하나에 있어서,
- [0497] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.
- [0498] 구현예 211. 구현예 203 내지 209 중 어느 하나에 있어서,
- [0499] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.
- [0500] 구현예 212. 구현예 203 내지 209 중 어느 하나에 있어서,
- [0501] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H3; SEQ ID NO:12의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서

열로 이루어지는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0502] 구현예 213. 구현예 203 내지 209 중 어느 하나에 있어서,

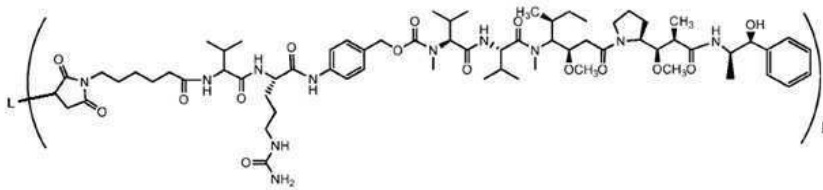
[0503] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR H3; SEQ ID NO:19의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열로 이루어지는 CDR L3을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0504] 구현예 214. 구현예 203 내지 213 중 어느 하나에 있어서,

[0505] 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0506] 구현예 215. 구현예 203 내지 214 중 어느 하나에 있어서,

[0507] ADC는 하기의 구조를 가지며:



[0508]

[0509] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0510] 구현예 216. 구현예 215에 있어서,

[0511] p는 3 내지 5인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0512] 구현예 217. 구현예 215 또는 216에 있어서,

[0513] p는 3 내지 4인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0514] 구현예 218. 구현예 215 내지 217 중 어느 하나에 있어서,

[0515] p는 약 4인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

[0516] 구현예 219. 구현예 215 내지 217 중 어느 하나에 있어서,

[0517] p는 약 3.8인, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법.

### 도면의 간단한 설명

[0518] 4. 도면의 간단한 설명

도 1a-e는 191P4D12 단백질의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(도 1a), Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄(도 1b) 및 경쇄(도 1c)의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(도 1b), 및 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄(도 1d) 및 경쇄(도 1e)의 아미노산 서열을 도시한다.

도 2는 SCID 마우스(mice)에서 피하 확립된 인간 폐암 이종이식편 AG-L4 내 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE의 효능을 도시한다. 결과는 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE를 사용한 치료가 치료 및 비치료 대조군 둘 다에 비해 누드 마우스에 피하 이식된 AG-L4 폐암 이종이식편의 성장을 유의하게 억제함을 보여준다.

도 3은 SCID 마우스에서 피하 확립된 인간 유방암 이종이식편 BT-483 내 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE의 효능을 도시한다. 결과는 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE를 사용한 치료가 치료 및 비치료 대조군 ADC와 비교하여 SCID 마우스에 피하 이식된 BT-483 유방 종양 이종이식편의 성장을 유의하게 억제했음을 보여준다.

도 4a-h. IHC에 의한 암 환자 표본에서 191P4D12 단백질 검출. 도 4a-b는 유방암 표본을 보여준다. 도 4c-d는 폐암 표본을 보여준다. 도 4e-f는 식도암 표본을 보여준다. 도 4g-h는 두경부암 표본을 보여준다.

도 5. 맹검 독립 중앙 검토(BICR)에 의해 평가된 반응 기간(DOR).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0519] 5. 상세한 설명
- [0520] 본 개시를 더 설명하기 전에, 본 개시는 본원에 기재된 특정 구현예로 제한되지 않음이 이해되어야 하고, 또한 여기에 사용된 용어는 특정 구현예를 설명하기 위한 목적으로만 사용되며, 제한하려는 의도가 아님이 이해되어야 한다.
- [0521] 5.1 정의
- [0522] 본원에 설명되거나 참조된 기술 및 절차는 당업자에 의해 통상적인 방법을 사용하여 일반적으로 잘 이해되고 및/또는 일반적으로 사용되는, 예를 들어, Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (3d ed. 2001); *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel et al. eds., 2003); *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic* (An ed. 2009); *Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols* (Albitar ed. 2010); 및 *Antibody Engineering Vols 1 and 2* (Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010)에 기술된 널리 사용되는 방법과 같은 기술 및 절차를 포함한다.
- [0523] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석할 목적으로, 용어에 대한 다음 설명이 적용되며, 적절할 때마다 단수로 사용된 용어는 복수도 포함할 것이며 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 명시된 용어에 대한 설명이 여기에 참조로 통합된 문서와 충돌하는 경우, 아래에 명시된 용어에 대한 설명이 우선한다.
- [0524] 용어 "항체", "면역 글로불린", 또는 "Ig"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 가장 넓은 의미로 사용되며, 특히 아래에 설명된 바와 같이, 예를 들어, 단일 클론 항체(작용제, 길항제, 중화 항체, 전장(full length) 또는 온전한 단일 클론 항체 포함), 폴리에피토프 또는 모노에피토프 특이성을 갖는 항체 조성물, 다클론성 또는 1가 항체, 다가 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성되는, 다중 특이성 항체(예컨대, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 동안의 이중 특이성 항체), 단일 사슬 항체, 및 이들의 단편을 커버한다. 항체는 인간, 인간화된, 키메라 및/또는 친화성 성숙된, 항체일 수 있을 뿐만 아니라, 예를 들어 쥐, 및 토끼 등과 같은 다른 종의 항체일 수 있다. 상기 용어 "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있고 2개의 동일한 폴리펩티드 사슬의 쌍으로 구성되는 폴리펩티드의 면역 글로불린 클래스 내의 B 세포의 폴리펩티드 생성물을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 각 쌍은 하나의 중쇄(약 50-70 kDa) 및 하나의 경쇄(약 25 kDa)를 갖고, 각 사슬의 각 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 130 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 및 각 사슬의 각 카르복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 예컨대, *Antibody Engineering* (Borrebæck ed., 2d ed. 1995); 및 Kuby, *Immunology* (3d ed. 1997)을 참조. 특정 구현 예에서, 특정 분자 항원은 폴리펩티드 또는 에피토프를 포함하여, 본원에 제공된 항체에 의해 결합될 수 있다. 항체는 또한 합성 항체, 재조합적으로 생성된 항체, 카멜화된 항체, 인트라바디(intrabody), 항-이디오타임(항-Id) 항체, 및 상기 중 어느 하나의 기능성 단편(예컨대 항원 결합 단편)을 포함하나, 이에 제한되지 않고, 상기 기능성 단편은 단편이 유래된 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 보유하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 일부를 지칭한다. 기능성 단편(예컨대 항원-결합 단편)의 비-제한적 예는 단일-사슬 Fvs(scFv)(예컨대, 단일 특이적, 이중 특이적 등을 포함하는), Fab 파편, F(ab') 파편, F(ab)<sub>2</sub> 파편, F(ab')<sub>2</sub> 파편, 이황화-링크 Fvs(dsFv), Fd 파편, Fv 파편, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 및 미니바디(minibody)를 포함한다. 특히, 본원에 제공되는 항체는 면역 글로불린 분자 및 면역 글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 예를 들어 항원에 결합하는 항원-결합 부위를 함유하는 항원-결합 도메인 또는 분자 포함한다(예컨대, 항체의 하나 이상의 CDRs). 이러한 항체 단편은 예를 들어 Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (1989); *Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference* (Myers ed., 1995); Huston et al., 1993, *Cell Biophysics* 22:189-224; Pluckthun and Skerra, 1989, *Meth. Enzymol.* 178:497-515; 및 Day, *Advanced Immunochemistry* (2d ed. 1990)에서 발견될 수 있다. 본원에 제공되는 항체는 면역 글로불린 분자의 임의의 클래스(예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA) 또는 임의의 서브클래스(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2)일 수 있다. 항체는 작용 항체 또는 길항 항체일 수 있다.
- [0525] 용어 "단일 클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단(즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 가능 돌연변이를 제외하고 동일함)으로부터 얻어진 항체를 지칭한다. 단일 클론 항체는 단일 항원 부위에 대해 매우 특이적이다. 상이한 결정인자(에피토프)에 대한 상이한 항체를 포함할 수 있는 다클론성 항체 제제와 달리, 각 단일 클론 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 지시(directed)된다.

- [0526] "항원"은 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 구조체이다. 표적 항원은 폴리펩티드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐, 또는 기타 자연 발생 또는 합성 화합물일 수 있다. 몇몇 구현 예에서, 상기 표적 항원은 폴리펩티드이다. 특정 구현 예에서, 항원은 세포와 연관되고, 예를 들어, 세포, 예컨대 암 세포 내 또는 상에 존재한다.
- [0527] "온전한" 항체는 항원-결합 부위 뿐만 아니라, CL 및 적어도 중쇄 불변 영역 CH1, CH2, 및 CH3를 포함하는 항체이다. 상기 불변 영역은 인간 불변 영역 또는 이들의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구현 예에서, 온전한 항체는 하나 이상의 이펙터(effector) 기능을 갖는다.
- [0528] 용어 "항원 결합 단편", "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 및 유사한 용어는 항원과 상호 작용하고, 결합체에 항원에 대한 특이성 및 친화성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항원의 부분을 지칭한다(예컨대 CDRs). 본원에 사용되는 "항원 결합 단편"은 완전한 항체의 가변 영역 또는 항원-결합과 같은, 완전한 항체의 일부를 포함하는 "항체 단편"을 포함한다. 항체 단편의 예는, 제한 없이, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디 및 디-디아바디(예컨대, Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu et al., 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson et al., 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; 및 U.S. 특허 No. 5,837,242 및 6,492,123 참고); 단일-사슬 항체 분자(예컨대, U.S. 특허 No. 4,946,778; 5,260,203; 5,482,858; 및 5,476,786 참고); 이중 가변 도메인 항체(예컨대, U.S. 특허 No. 7,612,181 참고); 단일 가변 도메인 항체(sdAbs)(예컨대, Woolven et al., 1999, Immunogenetics 50: 98-101; and Streltsov et al., 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49 참고); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중 특이성 항체를 포함한다.
- [0529] 용어 "결합" 또는 "결합하는"은 예를 들어, 복합체(complex)를 형성하는 것을 포함하는 분자 간의 상호 작용을 지칭한다. 상호 작용은 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호 작용, 및/또는 반데르발스 상호 작용을 포함하는, 예를 들어, 비-공유 상호작용일 수 있다. 복합체는 공유 또는 비-공유 결합, 상호작용, 또는 포스에 의해 함께 유지되는 둘 이상의 분자의 결합을 또한 포함할 수 있다. 항체의 단일 항원-결합 부위 및 항원과 같은 표적 분자의 단일 에피토프 사이의 총 비-공유 상호작용의 힘은 상기 에피토프에 대한 항체 또는 기능적 단편의 친화성이다. 1가 항원에 대한 결합 분자(예컨대 항체)의 해리 속도( $k_{off}$ ) 대 결합 속도( $k_{on}$ )의 비( $k_{off}/k_{on}$ )는 해리상수 ( $K_D$ )이고 이는 친화도와 반비례한다.  $K_D$  값이 낮을수록, 항체의 친화도가 높아진다.  $K_D$  값은 항체 및 항원의 여러 복합체에 따라 다르며,  $k_{on}$  및  $k_{off}$  모두에 의존한다. 본원에 제공되는 항체에 대한 해리 상수( $K_D$ )는 본원에 제공되는 임의의 방법 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 하나의 결합 부위에서의 친화도는 항체 및 항원 간의 상호작용의 진정한 강도를 항상 반영하지는 않는다. 다가 항원과 같은 다중 반복 항원 결정인자를 함유하는 복합체 항원이 다중 결합 부위를 함유하는 항체와 접촉하면, 하나의 부위에서 항원과 항체의 상호작용은 제2 부위에서의 반응 확률을 증가시킬 것이다. 다가 항체 및 항원 사이의 이러한 다중 상호작용의 힘은 결합력(avidity)이라고 한다.
- [0530] 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련하여, "~에 결합하는", "~에 특이적으로 결합하는"과 같은 용어 및 유사한 용어는 또한 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 폴리펩티드와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인의 결합 분자를 지칭한다. 항원에 결합하거나 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 관련된 항원과 교차 반응할 수 있다. 특정 구현예에서, 항원과 결합하거나 또는 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 다른 항원과 교차 반응하지 않는다. 항원과 결합하거나 또는 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 면역 분석법, Octet<sup>®</sup>, Biacore<sup>®</sup>, 또는 당업자에게 공지된 기타 기술에 의해 식별될 수 있다. 몇몇 구현 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은, 이것이 방사성 면역 분석(RIA), 및 효소 링크 면역 흡착 분석(ELISAs)과 같은 실험 기술을 이용하여 결정된 어떤 교차 반응 항원보다 더 높은 친화도로 항원과 결합하는 경우, 항원과 결합하거나 또는 특이적으로 결합한다. 일반적으로, 특정 또는 선택적 반응은 백그라운드 시그널 또는 노이즈의 적어도 2배일 것이고, 백그라운드보다 10배 초과일 수 있다. 예컨대, 결합 특이성에 관한 논의의 Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989)을 참고하라. 특정 구현예에서, "비-표적" 단백질에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합 정도는 특정 표적 항원, 예를 들어 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 또는 RIA에 의해 결정된 바와 같은 특정 표적 항원에 대한 결합 분자 또는 항원 결합 도메인의 결합의 약 10% 미만이다. "특이적 결합"과 같은 용어와 관련하여, "~에 특이적으로 결합하는", 또는 "~에 특이적인"은 비-특이적 상호 작용과는 상당히 다른 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어, 대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있고, 여기서 상기 대조군 분자는 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자이다. 예를 들어, 특정 결합은 표적과 유사한, 예를 들어, 과량의 비-라벨링된 표적과 같은 대조군 분자와의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우, 표지된 타겟의 프로브에의 결합이 과잉의 비표지된 타겟에

의해 경쟁적으로 억제되면, 특이적 결합이 표시된다. 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 결합 분자가 예를 들어 항원을 표적화하는 진단체로서 유용하도록 충분한 친화도로 항원에 결합할 수 있는 것을 포함한다. 특정 구현 예에서, 항원에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 1000 nM, 800 nM, 500 nM, 250 nM, 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 또는 0.1 nM 이하의 해리 상수( $K_D$ )를 갖는다. 특정 구현 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 상이한 중의 항원 중에서(예컨대 인간 및 cyno 종 사이에서) 보존된 항원의 에피토프에 결합한다.

[0531] "결합 친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 부위(예컨대, 항체와 같은 결합 단백질) 및 이의 결합 파트너(예컨대, 항원) 사이의 비공유 상호작용 총 합의 강도를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합쌍의 멤버(예컨대 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유 결합 친화도를 지칭한다. 결합 파트너 Y에 대한 결합 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수( $K_D$ )로 나타내어질 수 있다. 친화도는 본원에 설명된 것들을 포함하여 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화도 항체는 항원에 일반적으로 친철히 결합하고, 쉽게 해리되는 반면, 고-친화도 항체는 일반적으로 항원에 빠르게 결합하고, 더 오래 결합을 유지하는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 개시의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정 예시적인 구현 예는 다음을 포함한다. 하나의 구현 예에서, " $K_D$ " 또는 " $K_D$  값"은 예를 들어 결합 어세이와 같은, 당업계에서 공지된 어세이에 의해 측정될 수 있다.  $K_D$ 는 예를 들어 관심 항체의 Fab 버전 및 이의 항원으로 수행되는, RIA에서 측정될 수 있다 (Chen et al., 1999, J. Mol Biol 293:865-81).  $K_D$  또는  $K_D$  값은 이용하여 Octet®, 예를 들어 Octet®QK384를 이용하여, 또는 Biacore®, 예를 들어 Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000을 이용하여, 바이오층 간섭계 (BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 어세이를 이용하여 또한 측정될 수 있다. "on-속도", 또는 "결합 속도" 또는 "해리 속도" 또는 "kon"은 위에서 사용하는, 예를 들어 Octet®QK384, Biacore®TM-2000, 또는 Biacore®TM-3000 system과 같은 동일한 바이오층 간섭계 (BLI) 또는 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 기술로 또한 결정될 수 있다.

[0532] 특정 구현 예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 중으로부터 유래되거나, 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 반면, 나머지 사슬(들)이 다른 중으로부터 유래되거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 서열, 뿐만 아니라 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체들의 단편을 포함할 수 있다(U.S. 특허 No. 4,816,567; 및 Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55 참조).

[0533] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 천연 CDR 잔기가 원하는 특이성, 친화성, 및 캐패시터를 포함하는 마우스, 래트, 토끼, 또는 비인간 영장류와 같은 비인간 종(예컨대 공여자 항체)의 상응하는 CDR로부터의 잔기로 교체되는 인간 면역 글로불린(예컨대 수용자 항체)을 포함하는 키메라 항체인 "인간화" 형태의 비인간(예컨대 뮤린) 항체의 일부를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 인간 면역 글로불린의 하나 이상의 FR 영역 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 교체된다. 또한, 인간화 항체는 수용자 항체에서 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 만들어진다. 인간화 항체 중쇄 또는 경쇄는 CDRs의 모두 또는 실질적으로 모두가 비인간 면역 글로불린의 CDRs에 상응하고, FRs의 모두 또는 실질적으로 모두가 인간 면역 글로불린 서열의 FRs인, 적어도 하나 이상의 가변 영역을 실질적으로 모두 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 인간화 항체는, 일반적으로 인간 면역 글로불린의, 면역 글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다. 더 자세한 사항은 Jones et al., 1986, Nature 321:522-25; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; U.S. 특허. Nos: 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213; 및 6,054,297을 참고하라.

[0534] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "완전 인간 항체" 또는 "인간 항체"의 일부를 포함할 수 있고, 여기서 상기 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 인간 가변 영역 및 예를 들어, 인간 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 구현 예에서, 상기 용어는 인간 기원의 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 구현예에서, "완전 인간" 항체는 폴리펩티드에 결합하고, 인간 생식세포계열(germline) 면역 글로불린 핵산 서열의 자연 발생 체성(somatic) 변이체인 핵산 서열에 의해 코딩되는 항체를 또한 포함할 수 있다. 용어 "완전 인간 항체"는 Kabat et al에 의해 설명된 바와 같은 인간 생식세포계열 면역 글로불린 서열에 상응하는 가변 및 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다(Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 참고). "인간 항체"는 인간에 의해 생성되고, 및/또는 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을

사용하여 제조된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 명시적으로 배제한다. 인간 항체는 파지-디스플레이 라이브러리 (Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581) 및 이스트 디스플레이 라이브러리(Chao et al., 2006, Nature Protocols 1: 755-68)를 포함하여, 당업계의 공지 다양한 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 또한, 인간 단일 클론 항체의 제조에 이용가능한 방법은 Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner et al., 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 및 van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74. 에 기술된다. 인간 항체는 항원을, 항원 공격에 반응하여 이러한 항체를 생성하도록 변형되었으나, 내인성 유전자좌위(loci)가 비활성화가 된, 형질 전환 동물, 예컨대 쥐에게 투여함으로써 제조될 수 있다(예컨대, Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Bruggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; 및 XENOMOUSE™ 기술에 관한 U.S. 특허 Nos. 6,075,181 및 6,150,584 참조). 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 융합세포(hybridoma) 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 Li et al., 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62를 참조하라.

[0535] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "재조합 인간 항체"의 일부를 포함할 수 있고, 여기서 상기 문구는 숙주 세포로 형질 감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현된 항체, 재조합체로부터 분리된 항체, 조합 인간 항체 라이브러리, 인간 면역 글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉(transgenic) 및/또는 트랜스염색체(transchromosomal)인 동물(예컨대 마우스 또는 소)로부터 분리된 항체(예컨대, Taylor, L. D. et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295 참조), 또는 인간 면역 글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성, 또는 분리된 항체와 같은 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 분리된 인간 항체를 포함한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식세포계열 면역 글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다(Kabat, E. A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 참고). 그러나 특정 구현 예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관 내 돌연변이 유발(또는, 인간 Ig 서열에 대한 동물 트랜스제닉이 사용되는 경우, 생체 내 체세포 돌연변이 유발)을 겪고, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식세포계열 VH 및 VL 서열로부터 유래되고 관련되어 있지만, 생체 내 인간 항체 생식세포계열 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0536] 특정 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 "단일 클론 항체"의 일부를 포함할 수 있고, 본원에서 사용되는 상기 용어는 실질적으로 동종의 항체의 집단으로부터 얻어지는 항체를 지칭한다. 예컨대, 집단을 구성하는 개별적인 항체는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 가능한 돌연변이를 제외하고 동일하며, 각 단일 클론 항체는 일반적으로 항원 상의 단일 에피토프를 인식할 것이다. 특정 구현 예에서, 본원에서 사용되는 "단일 클론 항체"는 단일 융합세포 또는 다른 세포에 의해 생성된 항체이다. 용어 "단일 클론"은 항체를 제조하기 위한 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시에서 유용한 단일 클론 항체는 Kohler et al., 1975, Nature 256:495에 처음 기술된 융합세포 방법론에 의해 제조될 수 있거나 박테리아, 또는 진핵 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 이용하여 제조될 수 있다(예컨대, U.S. 특허 No. 4,816,567 참조). "단일 클론 항체"는 예를 들어 Clackson et al., 1991, Nature 352:624-28 및 Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97에 기술된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 또한 분리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단일 클론 항체의 제조를 위한 다른 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예컨대, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al. eds., 5th ed. 2002)를 참조한다.

[0537] 일반적인 4-쇄 항체 유닛은 2개의 동일한 경쇄(L) 및 두개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이중 사량체 당단백질이다. IgGs의 경우, 4-쇄 유닛은 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각 L 사슬은 하나의 공유 이황화 결합에 의해 H 사슬에 링크되는 반면, 두 H 사슬은 H 사슬 아이소타입에 따라 하나 이상의 이황화 결합에 의해 서로 링크된다. 각 H 및 L은 규칙적으로 간격을 둔 사슬내 이황화 브릿지를 또한 갖는다. 각 H 사슬은 N-말단에서, 가변 도메인(VH)을 갖고 그 뒤에 α 및 γ 사슬 각각에 대해 3개의 불변 도메인 및 μ 및 ε 아이소타입에 대해 4개의 CH 도메인이 있다. 각 L 사슬은 N-말단에 가변 도메인(VL)을 갖고, 다른 쪽 말단에 불변 도메인(CL)이 있다. VL은 VH와 정렬(aligned)되고, CL은 중쇄의 제1 불변 도메인(CH1)과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이에 인터페이스를 형성하는 것으로 믿어진다. VH 및 VL의 쌍은 함께 단일 항원-결합 부위를 형성한다. 상이한 클래스의 항체의 구조 및 특성에 대해서는 예를 들어, Basic and Clinical Immunology 71 (Stites et al. eds., 8th ed. 1994); and Immunobiology (Janeway et al. eds., 5th ed. 2001)을 참고하라.

[0538] 용어 "Fab" 또는 "Fab 영역"은 항원에 결합하는 항체 영역을 지칭한다. 통상적인 IgG는 2개의 Fab 영역을 보통 포함하며, 각각은 Y-형 IgG 구조의 두 암(arm) 중 하나에 있다. 각 Fab 영역은 중쇄 및 경쇄 각각의 하나의 가

변 영역 및 하나의 불변 영역으로 일반적으로 구성된다. 보다 구체적으로, Fab 영역에서 중쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VH 및 CH1 영역이고, Fab 영역의 경쇄의 가변 영역 및 불변 영역은 VL 및 CL 영역이다. Fab 영역의 VH, CH1, VL, 및 CL은 본 개시에 따른 항원 결합 능력을 부여하기 위해 다양한 방식으로 배열될 수 있다. 예를 들어, 중쇄의 IgG의 Fab 영역과 유사하게 VH 및 CH1 영역은 하나의 폴리펩티드에 있을 수 있고, VL 및 CL 영역은 별도의 폴리펩티드에 있을 수 있다. 대안적으로, VH, CH1, VL 및 CL 영역은 모두 동일한 폴리펩티드 상에 있을 수 있고, 아래 섹션에서 보다 상세히 설명하는 바와 같이 상이한 순서로 배열될 수 있다.

[0539] 용어 "가변 영역", "가변 도메인", "V 영역" 또는 "V 도메인"은 일반적으로 경쇄 또는 중쇄의 아미노-말단에 위치하고, 중쇄에서 약 120 내지 130개 아미노산의 길이 및 경쇄에서 약 100 내지 110개 아미노산의 길이를 갖고, 및 특정 항원에 대한 각 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용되는 항체의 경쇄 또는 중쇄의 일부를 지칭한다. 중쇄의 가변 영역은 "VH"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "VL"로 지칭될 수 있다. 용어 "가변"은 가변 영역의 특정 세그먼트가 항체간에 서열이 광범위하게 다르다는 사실을 의미한다. V 영역은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 영역의 110개 아미노산 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, V 영역은 각각 약 9-12개의 아미노산 길이인 "초 가변 영역(hypervariable regions)"이라고 하는 더 큰 가변성(예컨대 극도 가변성)의 더 짧은 영역에 의해 분리된 약 15-30개 아미노산의 프레임워크 영역(FRs)이라고 하는 덜 가변적인(예컨대 상대적으로 불변) 스트레치로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 4개의 FR을 포함하며, 이는 주로 β 시트 구성을 채택하고, 3개의 초 가변 영역에 의해 연결되며, 이는 루프 연결을 형성하고 일부 경우에는 β 시트 구조의 일부를 형성한다. 각 사슬의 초 가변 영역은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고, 다른 사슬의 초 가변 영역과 함께 항체의 항원 결합 부위 형성에 기여한다(예를 들어, Kabat et al., Sequences of Immunological Interest (5th ed. 1991) 참조). 불변 영역은 항체를 항원에 결합하는 데 직접 관여하지 않지만 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포 독성(CDC)에 대한 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체 사이에서 서열이 크게 다르다. 특정 구현 예에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0540] 용어 "Kabat에 따른 가변 영역 잔기 넘버링" 또는 "Kabat에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 이의 변형은 Kabat et al., supra의 항체 컴파일의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역에 사용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR의 단축 또는 삽입에 상응하는 더 적거나 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 뒤에 단일 아미노산 삽입물(Kabat에 따른 잔기 52a) 및 잔기 82 뒤에 3개의 삽입된 잔기(예컨대, Kabat에 따른 잔기 82a, 82b 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 넘버링은 "표준" Kabat 넘버링된 서열로 항체 서열의 상동성 영역에서 정렬함으로써 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Kabat 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략 경쇄의 1-107개 잔기 및 중쇄의 1-113개 잔기)를 언급할 때 사용된다(예컨대 Kabat et al., supra). "EU 넘버링 시스템" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역 글로불린 중쇄 불변 영역의 잔기를 지칭할 때 사용된다(예를 들어, Kabat et al.에 보고된 EU 인덱스). "Kabat에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 예를 들어 AbM, Chothia, Contact, IMGT 및 AHon과 같은 다른 넘버링 시스템이 설명된다.

[0541] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "중쇄"는 약 50-70 kDa의 폴리펩티드 사슬을 지칭하고, 여기서 아미노-말단 부분은 약 120 내지 130개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 기준으로, 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)로 지칭되는 5가지 타입(예컨대 아이소타입) 중 하나일 수 있다. 구별되는 중쇄는 크기가 다르다: α, δ 및 γ는 약 450개의 아미노산을 함유하는 반면 μ 및 ε은 약 550개의 아미노산을 함유한다. 경쇄와 결합될 때, 이러한 구별되는 타입의 중쇄는 IgG의 4개의 하위 클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여 각각 5개의 잘 알려진 항체 클래스(예컨대 아이소타입), IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM을 생성한다.

[0542] 항체와 관련하여 사용될 때, 용어 "경쇄"는 약 25kDa의 폴리펩티드 사슬을 지칭하며, 여기서 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 카복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 경쇄의 대략적인 길이는 아미노산 211 내지 217개다. 불변 도메인의 아미노산 서열을 기준으로 카파(κ) 또는 람다(λ)라고 하는 두 가지 타입이 있다.

[0543] 본원에 사용된 용어 "초 가변 영역", "HVR", "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 상호 교환적으로 사용된다. "CDR"은 면역 글로불린(Ig 또는 항체) VH β-시트 프레임워크의 비-프레임 워크 영역 내의 3개의 초 가변 영역(H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 VL β-시트 프레임워크의 비-프레임 워크 영역 내 3개의 초 가변 영역(L1, L2 또

는 L3) 중 하나를 의미한다. 따라서, CDRs은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다.

[0544] CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 잘 알려진 넘버링 시스템에 의해 정의된다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성을 기반으로 하며 가장 일반적으로 사용됩니다(예를 들어, Kabat et al., supra 참조). Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(예컨대 Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196 : 901-17 참조). Kabat 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링할 때 Chothia CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다(이는 Kabat 넘버링 체계가 삽입을 H35A 및 H35B에 배치하기 때문이다; 35A와 35B가 모두 없으면 루프는 32에서 끝난다; 35A만 있으면 루프는 33에서 끝난다; 35A와 35B가 모두 있는 경우 루프는 34에서 끝난다). AbM 초 가변 영역은 Kabat CDRs와 Chothia 구조 루프 사이의 절충안을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된다(예컨대 Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010) 참조). "콘택트(contact)" 초 가변 영역은 사용 가능한 복합 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 개발되고 널리 채택된 또 다른 범용 넘버링 시스템은 ImmunoGeneTics(IMG T) Information System<sup>®</sup>이다 (Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27 (1) : 55-77). IMG T는 인간 및 기타 척추 동물의 면역 글로불린(IG), T-세포 수용체(TCR) 및 주요 조직 적합성 복합체(MHC)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열과 위치 모두로 지칭된다. 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 시스템을 사용하여, 면역 글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 "위치"가 종간에 보존되고 루프라고 하는 구조에 존재하므로, CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 식별된다. 이 정보는 한 종의 면역 글로불린의 CDR 잔기를, 일반적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 이식하고 대체하는데 사용할 수 있다. Honegger and Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309 : 657-70에 의해 추가 넘버링 시스템(AHOn)가 개발되었다. 예를 들어 Kabat 넘버링 및 IMG T 고유 넘버링 시스템을 포함하는 넘버링 시스템 간의 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, Kabat, supra; Chothia and Lesk, supra; Martin, supra; Lefranc et al., supra 참조). 각각의 이러한 초 가변 영역 또는 CDR의 잔기는 아래 표 1에 명시되어 있다.

표 1

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

[0546] 주어진 CDR의 경계는 식별에 사용되는 방식에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어 가변 영역은 물론 항체 또는 이의 영역의 개별 CDR (예컨대 "CDR-H1, CDR-H2)과 같은 주어진 항체 또는 이의 영역의 용어 "CDR" 및 "상보성 결정 영역"은 위에서 설명된 임의의 공지된 방식에 의해 정의된 상보성 결정 영역을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 예에서, Kabat, Chothia 또는 Contact 방법에 의해 정의된 CDR과 같이 특정 CDR 또는 CDRs의 식별을 위한 체계가 특정된다. 다른 경우에는, CDR의 특정 아미노산 서열이 주어진다.

[0547] 초 가변 영역은 다음과 같이 "확장 초 가변 영역"을 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2) 및 89-97 또는 89-96 (L3), 및 VH에서 26-35 또는 26-35A (H1), 50-65 또는 49-65 (H2) 및 93-102, 94-102 또는 95-102 (H3).

[0548] 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만 Fc 수용체와의 상호 작용과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카르복시 말단 부분을 지칭한다. 이 용어는 항원 결합 부위를 함유하는 면역 글로불린의 다른 부분, 가변 영역에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 포함하는 면역 글로불린 분자의 부분을 의미한다. 불변 영역은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 영역 및 경쇄의 CL 영역을 함유할 수 있다.

[0549] 용어 "프레임워크" 또는 "FR"은 CDRs 옆에 있는 가변 영역 잔기를 지칭한다. FR 잔기는 예를 들어 키메릭, 인

간화, 인간, 도메인 항체, 디아바디, 선형 항체 및 이중 특이성 항체에 존재한다. FR 잔기는 초 가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.

[0550] 본원에서 용어 "Fc 영역"은 예를 들어 천연 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역 글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 사용된다. 면역 글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다양할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 종종 위치 Cys226의 아미노산 잔기 또는 Pro230에서 이의 카르복실-말단까지 스트레치되도록 정의된다. Fc 영역의 C-말단 라이신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은 예를 들어 항체의 생산 또는 정제 동안 또는 항체의 중쇄를 코딩하는 핵산을 재조합적으로 엔지니어링함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단, 및 K447 잔기가 있거나 없는 항체의 혼합물을 포함하는 항체 집단을 포함할 수 있다. "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "이펙터 기능"을 보유한다. 예시적인 "이펙터 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식균 작용; 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체)의 하향 조절 등을 포함한다. 이러한 이펙터 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 영역 또는 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 영역 또는 도메인)과 결합될 것을 필요로 하며, 당업자에게 공지된 다양한 분석을 사용하여 평가될 수 있다. "변이 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환, 추가 또는 결실)으로 인해 천연 서열 Fc 영역의 것과 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어 천연 서열 Fc 영역 또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 개 내지 약 10 개의 아미노산 치환, 또는 약 1 개 내지 약 5 개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원의 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 또는 이들과 적어도 약 90% 상동성, 예를 들어 이들과 적어도 약 95% 상동성을 가질 수 있다.

[0551] 본원에 사용된 "에피토프"는 당업계의 용어이고 결합 분자(예를 들어, 항체)가 특이적으로 결합할 수 있는 항원의 국소화된 영역을 지칭한다. 에피토프는 선형 에피토프 또는 입체형태적(conformational), 비선형 또는 불연속 에피토프일 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 항원의 경우, 에피토프는 폴리펩티드의 인접 아미노산("선형" 에피토프)일 수 있거나 에피토프는 폴리펩티드의 2개 이상의 비-연속 영역의 아미노산을 포함할 수 있다("입체 형태", "비선형" 또는 "불연속" 에피토프). 일반적으로 선형 에피토프는 2차, 3차 또는 4차 구조에 의존하거나 의존하지 않을 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 몇몇 구현 예에서, 결합 분자는 아미노산 그룹이 천연 3차원 단백질 구조로 접혀 있는지 여부에 관계 없이 아미노산 그룹에 결합한다. 다른 구현예에서, 결합 분자는 에피토프를 인식하고 결합하기 위해 특정 형태(예를 들어, 구부리기, 꼬임, 뒤집기 또는 접힘)를 나타내는 에피토프를 구성하는 아미노산 잔기를 필요로 한다.

[0552] 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며 임의의 길이의 아미노산 중합체를 지칭한다. 중합체는 선형 또는 분지형일 수 있고, 이는 변형된 아미노산을 포함할 수 있으며, 이는 비-아미노산에 의해 단속될 수 있다. 이 용어는 또한 자연적으로 또는 개입에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포함한다; 예를 들어, 이황화 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화 또는 기타 조각 또는 변형. 또한, 예를 들어 비 천연 아미노산뿐만 아니라 당업계에 공지된 다른 변형을 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 아미노산 유사체를 함유하는 폴리펩티드가 정의 내에 포함된다. 본 개시의 폴리펩티드는 항체 또는 면역 글로불린 슈퍼 패밀리의 다른 멤버에 기초할 수 있기 때문에, 특정 구현 예에서 "폴리펩티드"는 단일 사슬 또는 2개 이상의 연관된 사슬로 발생할 수 있음이 이해된다.

[0553] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나, 동물에, 보다 구체적으로 인간에 사용하기 위해 미국 약전, 유럽 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 열거됨을 의미한다.

[0554] "부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매, 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 비히클을 의미한다. 부형제는 예를 들어, 흡수 촉진제, 산화 방지제, 결합제, 완충제, 담체, 코팅제, 착색제, 희석제, 봉해제, 유화제, 증량제, 충전제, 향료, 보습제, 윤활제, 향수, 방부제, 추진제, 이형제, 살균제, 감미료, 가용화제, 습윤제 및 이들의 혼합물과 같은 첨가제 또는 캡슐화 물질을 포함한다. 용어 "부형제"는 또한 희석제, 보조제(예를 들어, 프로이드 어주번트(Freudn's adjuvant)(완진 또는 불완진) 또는 비히클을 지칭할 수 있다.

[0555] 하나의 구현예에서, 각 성분은 약제학적 제형의 다른 성분과 양립할 수 있다는 의미에서 "약제학적으로 허용"되고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직 또는 기관과 접촉하여 사용하기에 적합하다. 예컨대, Lippincott Williams &

Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.: The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009을 참고하라. 몇몇 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 사용되는 투여량 및 농도에서 이에 노출되는 세포 또는 포유 동물에 무독성이다. 몇몇 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 부형제는 수성 pH 완충 용액이다.

[0556] 약어 "MMAE"는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.

[0557] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알킬"은 약 1 내지 약 20개의 탄소 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합)를 포함하는 포화 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 약 1 내지 약 8개의 탄소 원자가 바람직하다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸 및 3,3-디메틸-2-부틸이다. 알킬기는 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, =O, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 내지 3 개의 그룹(및 할로젠으로부터 선택된 임의의 추가 치환기)으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각 R'는 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 그룹은 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 CN을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0558] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 약 2 내지 약 20개의 탄소 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합)를 포함하는 직쇄형 및 분지형 탄소 사슬을 지칭하며, 약 2 내지 약 8개의 탄소 원자가 바람직하다. 알케닐 사슬은 사슬에 적어도 하나의 이중 결합을 갖고 알키닐 사슬은 사슬에 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는다. 알케닐 기의 예는 에틸렌 또는 비닐, 알릴, -1 부테닐, -2 부테닐, -이소부틸레닐, -1 펜테닐, -2 펜테닐, -3 메틸 1 부테닐, -2 메틸 2 부테닐 및 2,3 디메틸 -2 부테닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알키닐 기의 예는 아세틸렌, 프로파길, 아세틸레닐, 프로피닐, -1 부티닐, -2 부티닐, -1 펜티닐, -2 펜티닐 및 -3-메틸-1 부티닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알케닐기 및 알키닐기는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, =O, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 내지 3 개의 그룹(및 할로젠으로부터 선택된 임의의 추가 치환기)으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각 R'는 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 그룹은 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 CN을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R''은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0559] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알킬렌"은 약 1 내지 약 20 개의 탄소 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합)를 포함하고, 여기서 약 1 내지 약 8 개의 탄소 원자가 바람직하고, 및 모 알

칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유래된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 포화된 분지형 또는 직쇄형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알킬렌은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데칼렌, 1,4-사이클로 헥실렌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬렌기는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, =O, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 내지 3 개의 그룹(및 할로젠으로부터 선택된 임의의 추가 치환기)으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각 R'는 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐 및 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 그룹은 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')<sub>2</sub>, -NHC(O)R'', -SR'', -SO<sub>3</sub>R'', -S(O)<sub>2</sub>R'', -S(O)R'', -OH, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R''), -N(R'')<sub>2</sub> 및 CN을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R''은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

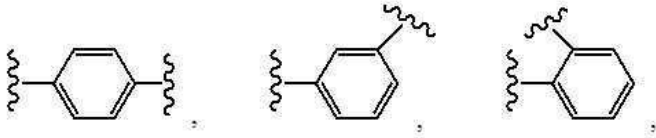
[0560] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알케닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌기를 지칭한다. 예시적인 알케닐렌기는, 예를 들어 에테닐렌(-CH=CH-) 및 프로페닐렌(-CH=CHCH<sub>2</sub>-)을 포함한다.

[0561] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "알키닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 선택적으로 치환된 알킬렌기를 지칭한다. 예시적인 알키닐렌기는, 예를 들어 아세틸렌(-C≡C-), 프로파길(-CH<sub>2</sub>C≡C-) 및 4-펜티닐(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡CH-)을 포함한다.

[0562] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자에서 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래된 6-20개의 탄소 원자(및 그 안의 탄소 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합)의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 전형적인 아릴 그룹은 벤젠, 치환된 벤젠, 페닐, 나프탈렌, 안트라센, 비페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0563] 아릴기는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로, -할로젠, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR', -C(O)N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R', -SR', -SO<sub>3</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)R', -OH, =O, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R'), -N(R')<sub>2</sub> 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 내지 5개 또는 심지어 1 내지 2개의 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각 R'는 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴 그룹은 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -할로젠, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -아릴, -C(O)R'', -OC(O)R'', -C(O)OR'', -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR'', -C(O)N(R'')<sub>2</sub>, -NHC(O)R'', -SR'', -SO<sub>3</sub>R'', -S(O)<sub>2</sub>R'', -S(O)R'', -OH, -N<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(R''), -N(R'')<sub>2</sub> 및 CN을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R''은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0564] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "아릴렌"은 2가(즉, 모 방향족 고리 시스템의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자의 제거에 의해 유래됨)인 선택적으로 치환된 아릴기를 지칭하며, 예시적인 아릴기로서 페닐을 갖는 다음 구조에 도시된 바와 같이, 오르토, 메타 또는 파라 배열로 존재할 수 있다.



[0565]

[0566]

[0567]

전형적인  $-(C_1-C_8 \text{ 알킬렌})\text{아릴}$ ,  $-(C_2-C_8 \text{ 알케닐렌})\text{아릴}$ , 및  $-(C_2-C_8 \text{ 알키닐렌})\text{아릴}$ 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에텐-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에텐-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

달리 언급되지 않는 한, 용어 "헤테로 사이클"은 3 내지 14개의 고리 원자(고리 멤버라고도 지칭됨)를 갖는 모노 사이클릭, 바이 사이클릭 또는 폴리 사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 적어도 하나의 고리에서 적어도 하나의 고리 원자는 N, O, P 또는 S로부터 선택된 헤테로 원자이다(그 안의 탄소 원자 및 헤테로 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합). 헤테로 사이클은 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 고리 헤테로 원자를 가질 수 있다. 헤테로 사이클에서 하나 이상의 N, C 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 모노 사이클릭 헤테로 사이클은 바람직하게는 3 내지 7개의 고리 멤버(예를 들어, 2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자)를 갖고, 바이 사이클릭 헤테로 사이클은 바람직하게는 5 내지 10개의 고리 멤버(예컨대, 4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P 또는 S에서 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자)를 갖는다. 헤테로 원자를 포함하는 고리는 방향족 또는 비 방향족일 수 있다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로 사이클은 안정한 구조를 결과하는 임의의 헤테로 원자 또는 탄소 원자의 펜던트기에 부착된다. 헤테로 사이클은 Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"(W.A. Benjamin, New York, 1968), 특히 1, 3, 4, 6, 7, 9 장; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs"(John Wiley & Sons, New York, 1950 ~ 현재), 특히 볼륨 13, 14, 16, 19 및 28; 및 J. Am. Chem. Soc. 82 : 5566 (1960)에 설명되어 있다. "헤테로 사이클"기의 예는 피리딘, 디히드로피리딘, 테트라히드로 피리딘 (피페리딘), 티아졸릴, 피리 미디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조 푸라닐, 티아나프탈 레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다졸릴, 피페리니딜, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라 히드로 푸라닐, 비스-테트라 히드로 푸라닐, 테트라하이드로 퀴놀리닐, 테트라하이드로 이소퀴놀리닐, 데카 하이드로이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아지닐, 2H, 6H-1,5,2-디티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 이소 벤조푸라닐, 크롬닐, 크산테닐, 페녹사티닐, 2H-피롤릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리 지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4H-카르 바졸릴, 카르바졸릴,  $\beta$ -카볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 푸라자닐, 페녹사지닐, 이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤지속사졸릴, 옥신돌릴, 벤조옥사졸리닐 및 이사티노일을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 "헤테로 사이클"기는 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 쿠마리닐, 이소퀴놀리닐, 피롤릴, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리도닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴 및 테트라졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헤테로 사이클기는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로,  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐, -할로젠,  $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$ , -아릴,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-SR'$ ,  $-SO_3R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-OH$ ,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R')$ ,  $-N(R')_2$  및  $-CN$ 을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 내지 2개의 그룹으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각  $R'$ 는  $-H$ ,  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐,  $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$ , -아릴 그룹은  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐, -할로젠,  $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$ ,  $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$ , -아릴,  $-C(O)R''$ ,  $-OC(O)R''$ ,  $-C(O)OR''$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR''$ ,  $-C(O)N(R'')_2$ ,  $-NHC(O)R''$ ,  $-SR''$ ,  $-SO_3R''$ ,  $-S(O)_2R''$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-OH$ ,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R'')$ ,  $-N(R'')_2$  및  $CN$ 을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의  $R''$ 은  $-H$ ,  $-C_1-C_8$

알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0568] 제한이 아닌 예로서, 탄소-결합된 헤테로 사이클은 다음 위치에서 결합될 수 있다 : 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6; 피리다진의 위치 3, 4, 5 또는 6; 피리미딘의 위치 2, 4, 5 또는 6; 피라진의 위치 2, 3, 5 또는 6; 푸란, 테트라히드로푸란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라히드로피롤의 위치 2, 3, 4 또는 5; 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4 또는 5; 이속사졸, 피라졸 또는 이소티아졸의 위치 3, 4 또는 5; 아지리딘의 위치 2 또는 3; 아제티딘의 위치 2, 3 또는 4; 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8; 또는 이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8. 더 일반적으로 탄소 결합된 헤테로 사이클은 2- 피리딜, 3- 피리딜, 4- 피리딜, 5- 피리딜, 6- 피리딜, 3- 피리다지닐, 4- 피리다지닐, 5- 피리다지닐, 6- 피리다지닐, 2- 피리미디닐, 4- 피리미디닐, 5- 피리미디닐, 6- 피리미디닐, 2- 피라지닐, 3- 피라지닐, 5- 피라지닐, 6- 피라지닐, 2- 티아졸릴, 4- 티아졸릴 또는 5- 티아졸릴을 포함한다.

[0569] 제한이 아닌 예로서, 질소 결합된 헤테로 사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2- 피라졸린, 3- 피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 또는 1H-인다졸의 위치 1; 이소인돌 또는 이소인돌린의 위치 2; 모르폴린의 위치 4; 및 카르바졸 또는  $\beta$ -카르바졸의 위치 9에 결합될 수 있다. 더 일반적으로 질소 결합된 헤테로 사이클은 1- 아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴 및 1-피페리디닐을 포함한다.

[0570] 달리 언급되지 않는 한, 용어 "카르보 사이클"은 3 내지 14개의 고리 원자 (및 그 안의 탄소 원자의 범위 및 특정 수의 모든 조합 및 하위 조합)를 갖는 포화 또는 불포화된 비-방향족 모노 사이클릭, 바이 사이클릭 또는 폴리 사이클릭 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 모든 고리 원자는 탄소 원자이다. 모노 사이클릭 카르보 사이클은 바람직하게는 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱더 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 바이사이클릭 카르보 사이클은 예컨대 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 7 내지 12 개의 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 바람직하게는 갖는다. 용어 "카르보사이클"은 예를 들어 아릴 고리에 융합된 모노 사이클릭 카르보 사이클 고리(예를 들어, 벤젠 고리에 융합된 모노 사이클릭 카르보 사이클 고리)를 포함한다. 카르보사이클은 3 내지 8개의 탄소 고리 원자를 바람직하게는 갖는다. 카르보사이클기는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로, -할로젠,  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐,  $-O-(C_1-C_8$  알킬),  $-O-(C_2-C_8$  알케닐),  $-O-(C_2-C_8$  알키닐), -아릴,  $-C(O)R'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)OR'$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR'$ ,  $-C(O)N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$ ,  $-SR'$ ,  $-SO_2R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R')$ ,  $-N(R')_2$  및  $-CN$ 을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹, 바람직하게는 1 또는 2개의 그룹(및 할로젠으로부터 선택된 임의의 추가 치환기)으로 선택적으로 치환될 수 있고, 여기서 각  $R'$ 는  $-H$ ,  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐,  $-O-(C_1-C_8$  알킬),  $-O-(C_2-C_8$  알케닐),  $-O-(C_2-C_8$  알키닐), 및 -아릴 그룹은  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐, -할로젠,  $-O-(C_1-C_8$  알킬),  $-O-(C_2-C_8$  알케닐),  $-O-(C_2-C_8$  알키닐), -아릴,  $-C(O)R''$ ,  $-OC(O)R''$ ,  $-C(O)OR''$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR''$ ,  $-C(O)N(R'')_2$ ,  $-NHC(O)R''$ ,  $-SR''$ ,  $-SO_2R''$ ,  $-S(O)_2R''$ ,  $-S(O)R''$ ,  $-OH$ ,  $-N_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(R'')$ ,  $-N(R'')_2$  및  $CN$ 을 포함하나 이에 제한되지 않는 하나 이상의 그룹으로 선택적으로 더욱 치환될 수 있고, 여기서 각각의  $R''$ 은  $-H$ ,  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_2-C_8$  알케닐,  $-C_2-C_8$  알키닐 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0571] 모노 사이클릭 카르보 사이클릭 치환기의 예는 -시클로프로필, -시클로부틸, -시클로펜틸, -1-시클로펜트-1-에닐, -1-시클로펜트-2-에닐, -1-시클로 펜트-3-에닐, 사이클로헥실, -1-시클로헥스-1-에닐, -1-시클로헥스-2-에닐, -1-시클로 헥스-3-에닐, -시클로헵틸, -시클로옥틸, -1,3-시클로헥사디에닐, -1,4-시클로헥사디에닐, -1,3-시클로헵타디에닐, -1,3,5-시클로헵타트리에닐 및 -시클로옥타디에닐을 포함한다.

[0572] "카르보사이클로"는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로 사용되는지 여부에 관계없이, 2가인 위에서 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 카르보 사이클기를 지칭한다(즉, 모 카르보 사이클릭 고리 시스템의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자에서 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유래됨).

[0573] 문맥에 의해 달리 표시되지 않는 한, 하이픈(-)은 펜던트 분자에 대한 부착 지점을 지정한다. 따라서, 용어 " $-C_1-C_8$  알킬렌) 아릴" 또는 " $-C_1-C_8$  알킬렌(아릴)"은 본원에 정의된 바와 같은  $C_1-C_8$  알킬렌 라디칼을 지칭하며, 여기서 알킬렌 라디칼은 알킬렌 라디칼의 임의의 탄소 원자에서 펜던트 분자에 부착되고, 알킬렌 라디칼의 탄소

원자에 결합된 수소 원자 중 하나는 본원에 정의 된 아릴 라디칼로 대체된다.

[0574] 특정 그룹이 "치환"될 때, 상기 그룹은 하나 이상의 치환기, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환기, 더욱 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기, 가장 바람직하게는 1 내지 2 개의 치환기를 가질 수 있으며, 이는 치환기의 리스트 으로부터 독립적으로 선택된다. 그러나 상기 그룹은 일반적으로 할로겐으로부터 선택된 임의의 수의 치환기를 가질 수 있다. 치환된 그룹은 그렇게 표시된다. 분자의 특정 위치에서 임의의 치환기 또는 변경의 정의는 해당 분자의 다른 위치에서 정의와 무관하도록 의도된다. 본 발명의 화합물 상의 치환기 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 당업계에 공지된 기술 및 본원에 제시된 방법에 의해 쉽게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.

[0575] 본원에 사용된 보호기는 다중 작용성 화합물에서 하나의 반응성 부위를, 일시적 또는 영구적으로, 선택적으로 차단하는 그룹을 지칭한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 히드록시-보호기는 약제학적으로 허용되며 화합물이 활성화되기 위해 대상체에게 투여된 후 모 화합물로부터 절단될 필요가 있거나 절단될 필요가 없을 수 있다. 절단은 신체 내의 정상 대사 과정을 통한다. 히드록시 보호기는 당업계에 잘 알려져 있으며, 전체가 참조로서, 그리고 모든 목적을 위해, 본원에 병합된 Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P. G. M. Wuts (John Wiley & sons, 3rd Edition) 참조하고, 예를 들어, 에테르(예를 들어, 디알킬실릴에테르, 트리알킬실릴에테르, 디알킬알콕시실릴에테르를 포함하는 알킬 에테르 및 실릴 에테르), 에스테르, 카르보네이트, 카르바메이트, 설포네이트 및 포스페이트 보호기를 포함한다. 히드록시 보호기의 예는 메틸 에테르; 메톡시 메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, (페닐 디메틸 실릴) 메톡시 메틸 에테르, 벤질 옥시 메틸 에테르, p-메톡시 벤질 옥시 메틸 에테르, p- 니트로 벤질 옥시 메틸 에테르, o- 니트로 벤질 옥시 메틸 에테르, (4- 메톡시페녹시) 메틸 에테르, 구아니아콜 메틸 에테르, t- 부톡시 메틸 에테르, 4- 펜테닐 옥시 메틸 에테르, 실록시 메틸 에테르, 2- 메톡시에톡시 메틸 에테르, 2,2,2- 트리클로로에톡시 메틸 에테르, 비스 (2-클로로에톡시) 메틸 에테르, 2-(트리메틸 실릴) 에톡시 메틸 에테르, 멘톡시 메틸 에테르, 테트라 히드로 피라닐 에테르, 1- 메톡시시클로헥실 에테르, 4- 메톡시 테트라 히드로 티오 피라닐 에테르, 4- 메톡시 테트라 하이드로 티오 피라닐 에테르 S, S-다이옥사이드, 1-[(2-코로-4- 메틸) 페닐] -4- 메톡시피페리딘-4-일 에테르, 1-(2- 플루오로프로닐) -4- 메톡시피페리딘-4-일 에테르, 1,4- 디옥산-2-일 에테르, 테트라 히드로 푸라닐 에테르, 테트라 히드로 티오 푸라닐 에테르; 다음과 같은 치환된 에틸 에테르 1-에톡시 에틸 에테르, 1-(2-클로로에톡시) 에틸 에테르, 1-[2-(트리메틸 실릴)에 톡시] 에틸 에테르, 1-메틸-1- 메톡시 에틸 에테르, 1-메틸-1- 벤질 옥시 에틸 에테르, 1-메틸-1- 벤질 옥시 -2- 플루오로 에틸 에테르, 1-메틸-1 페녹시 에틸 에테르, 2-트리메틸 실릴 에테르, t-부틸 에테르, 알릴 에테르, 프로파길 에테르, p-클로로페닐 에테르, p-메톡시 페닐 에테르, 벤질 에테르, p-메톡시 벤질 에테르 3,4- 디메톡시 벤질 에테르, 트리메틸 실릴 에테르, 트리 에틸 실릴 에테르, 트리 프로필 실릴 에테르, 디메틸 이소 프로필 실릴 에테르, 디 에틸 이소 프로필 실릴 에테르, 디메틸 헥실 실릴 에테르, t- 부틸 디메틸 실릴 에테르, 디 페닐 메틸 실릴 에테르, 벤조일 포르메이트 에스테르, 아세테이트 에스테르, 클로로 아세테이트 에스테르, 디클로로 아세테이트 에스테르, 트리클로로 아세테이트 에스테르, 트리 플루오로 아세테이트 에스테르, 메톡시 아세테이트 에스테르, 트리페닐 메톡시 아세테이트 에스테르, 페닐 아세테이트 에스테르, 벤조에이트 에스테르, 알킬 메틸 카보네이트, 알킬 9- 플루오레닐 메틸 카보네이트, 알킬 에틸 카보네이트, 알킬 2,2,2,-트리클로로 에틸 카보네이트, 1,1,-디메틸 -2,2,2- 트리클로로 에틸 카보네이트, 알킬 설포네이트, 메탄 설포네이트, 벤질 설포네이트, 토실레이트, 메틸렌 아세탈, 에틸리덴 아세탈 및 t- 부틸 메틸리덴 케탈을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 보호기는 다음의 식으로 표시된다, -Ra, -Si(Ra)(Ra), -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)NH(Ra), -S(O)<sub>2</sub>Ra, -S(O)<sub>2</sub>OH, P(O)(OH)<sub>2</sub>, 및 -P(OH)(OH)ORa, 여기서 Ra는 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌 (카보사이클), -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐렌 (카보사이클), -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐렌 (카보사이클), -C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌 (아릴), -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐렌 (아릴), -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐렌 (아릴), -C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌 (헤테로 사이클), -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알케닐렌 (헤테로 사이클), 또는 -C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> 알키닐렌 (헤테로 사이클)이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카보사이클 및 헤테로 사이클 라디칼은, 혼자 또는 다른 그룹의 일부로서든 관계 없이, 선택적으로 치환된다.

[0576] "화학요법제"는 종양 성장을 억제하는데 효과적인 모든 화학적 화합물을 지칭한다. 화학요법제의 비-제한적인 예는 알킬화제; 예를 들어, 질소 머스타드, 에틸렌이민 화합물 및 알킬 설포네이트; 항대사물질, 예를 들어 엽산, 퓨린, 또는 피리미딘 길항제; 유사 분열 억제제, 예를 들어 빈카 알칼로이드, 아우리스타틴, 및 포도필로톡신 유도체와 같은 항-튜블린제; 세포독성 항생제; DNA 발현 또는 복제를 손상시키거나 또는 방해하는 화합물, 예를 들어, DNA 마이너 그루브 바인더; 및 성장 인자 수용체 길항제를 포함한다. 또한, 화학요법제는 세포독성

제(본원에 정의됨), 항체, 생물학적 분자, 및 소분자를 포함한다.

[0577] 용어 "화합물"은 화학적 화합물 자체뿐만 아니라, 명시적으로 언급되었는지 여부와 관계없이, 문맥이 명백하게 다음이 제외되어야 함을 분명히 하지 않는 한, 다음을 지칭하고, 포함한다: 다형성 형태를 포함하는 화합물의 무정형 및 결정형, 여기서 이러한 형태는 혼합물의 일부이거나 분리된 형태일 수 있고; 화합물의 유리 산 및 유리 염기 형태, 이는 본원에 제공된 구조에 나타나는 전형적으로 형태이며; 화합물의 이성질체, 이는 광학 이성질체, 및 호변 이성질체를 지칭하며, 여기서 광학 이성질체는 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 키랄 이성질체, 및 비-키랄 이성질체를 포함하고, 광학 이성질체는 단리된 광학 이성질체 및 라세미 및 비-라세미 혼합물을 포함하는 광학 이성질체의 혼합물을 포함하고; 여기서 이성질체는 단리된 형태 또는 하나 이상의 다른 이성질체와의 혼합물일 수 있고; 중수소- 및 삼중수소-함유 화합물을 포함하는, 치료 및 진단적으로 효과적인 방사성 동위원소를 포함하는, 방사성 동위원소를 함유하는 화합물을 포함하는, 화합물의 아이소토프; 이량체, 삼량체 등의 형태를 포함하는 화합물의 다량체 형태; 화합물의 염, 바람직하게는 산 부가 염 및 염기 부가 염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 염, 이는 유기 반대이온 및 무기 반대이온을 갖는 염을 포함하고, 쌍극 이온 형태를 포함하고, 여기서 화합물이 2개 이상의 반대이온과 연관되는 경우, 2개 이상의 반대이온은 같거나 상이할 수 있고; 및 유기 용매화물 및 무기 용매화물을 포함하는, 반응매화물, 단일용매화물, 이용매화물 등을 포함하는 화합물의 용매화물, 상기 무기 용매화물은 수화물을 포함하고; 여기서 화합물이 둘 이상의 용매 분자와 연관되는 경우, 둘 이상의 용매 분자는 같거나 상이할 수 있음. 일부 경우에, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 예컨대, 염 및/또는 용매화물과 같이, 상기 형태 중의 하나의 명시적 언급을 포함할 것이다. 그러나 상기 언급은 단지 강조를 위한 것일 뿐이며, 위에서 확인되는 다른 형태를 배제하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0578] 본원에 사용되는 용어 "보존적 치환"은 당업자에게 공지되어 있고, 생성된 분자의 생물학적 활성을 변경하지 않고 일반적으로 이루어질 수 있는 아미노산의 치환을 지칭한다. 당업자는 일반적으로 폴리펩티드의 비-필수 영역에서 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경하지 않는다는 것을 인식한다(예컨대, Watson, et al., MOLECULAR BIOLOGY OF THE GENE, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Edition 1987) 참조). 이러한 예시적인 치환은 바람직하게는 표 2 및 표 3에 기재된 것에 따라 이루어진다. 예를 들어, 이러한 변화는 임의의 다른 소수성 아미노산에 대한 이소류신(I), 발린(V), 및 류신(L) 중 어느 것의 치환; 글루탐산(E)에 대한 아스파르트산(D), 및 그 반대; 아스파라긴(N)에 대한 글루타민(Q) 및 그 반대; 및 트레오닌(T)에 대한 세린(S), 및 그 반대를 포함한다. 다른 치환도 특정 아미노산의 환경 및 단백질의 3차원 구조에서의 역할에 따라 보존적인 것으로 고려될 수 있다. 예를 들어, 글리신(G) 및 알라닌(A)은 알라닌(A) 및 발린(V)과 마찬가지로 종종 상호교환가능하다. 상대적으로 소수성인 메티오닌(M)은 종종 류신, 및 이소류신과, 때로는 발린과 상호교환될 수 있다. 라이신(K) 및 아르기닌(R)은 아미노산 잔기의 중요한 특징이 전하이공 두 아미노산 잔기의 pK 차이가 크지 않은 위치에서 종종 상호교환 가능하다. 또 다른 변화는 특정 환경에서 "보수적"으로 고려될 수 있다(예컨대, 본원의 표 3; pages 13-15 "Biochemistry" 2nd ED. Lubert Stryer ed (Stanford University); Henikoff et al., PNAS 1992 Vol 89 10915-10919; Lei et al., J Biol Chem 1995 May 19; 270(20):11882-11886 참조). 다른 치환도 허용되며 경험적으로 또는 알려진 보존적 치환에 따라 결정될 수 있다.

**표 2**

아미노산 약어

[0579]

한 글자	세 글자	전체 이름
F	Phe	페닐알라닌
L	Leu	류신
S	Ser	세린
Y	Tyr	티로신
C	Cys	시스테인
W	Trp	트립토판
P	Pro	프롤린
H	His	히스티딘
Q	Gln	글루타민
R	Arg	아르기닌
I	Ile	이소류신
M	Met	메티오닌
T	Thr	트레오닌

N	Asn	아스파라긴
K	Lys	라이신
V	Val	발린
A	Ala	알라닌
D	Asp	아스파르트산
E	Glu	글루탐산
G	Gly	글리신

표 3

아미노산 치환 또는 유사성 매트릭스

GCG Software 9.0 BLOSUM62 아미노산 치환 매트릭스(블록 치환 매트릭스)에서 채택. 값이 높을수록, 관련 천연 단백질에서 치환이 발견될 가능성이 높음.

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

[0580]

[0581]

용어 "상동성"은 2개의 폴리뉴클레오티드 사이 또는 2개의 폴리펩티드 사이의 서열 유사성을 의미하는 것으로 의도된다. 유사성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각 서열의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 2개의 폴리펩티드 서열의 주어진 위치가 동일하지 않은 경우, 그 위치의 유사성 또는 보존성은 예를 들어 표 3에 따라 위치의 아미노산의 유사성을 평가함으로써 결정될 수 있다. 서열 간의 유사성 정도는 서열에 의해 공유되는 일치 또는 상동 위치의 수의 함수이다. 이들의 서열 유사성 퍼센트를 결정하기 위한 두 서열의 정렬은 예를 들어 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Baltimore, MD (1999)에 기술된 것과 같은 당업계에서 공지된 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 기본 파라미터가 정렬에 사용되며, 그 예는 아래에 설명되어 있다. 사용될 수 있는 당업계에서 잘 알려진 하나의 정렬 프로그램은 디폴트 파라미터로 설정된 BLAST이다. 특히 프로그램은 다음 기본 파라미터를 사용하는 BLASTN 및 BLASTP이다: Genetic code = standard; filter = none; strand = both; cutoff = 60; expect = 10; Matrix = BLOSUM62; Descriptions = 50 sequences; sort by = HIGH SCORE; Databases = non-redundant, GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS translations + SwissProtein + SPupdate + PIR. 이러한 프로그램에 대한 자세한 내용은 국립 생명 공학 정보 센터에서 찾을 수 있다.

- [0582] 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열에 대한 용어 "상동체"는 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열과 실질적인 동일성 또는 상동성을 갖는 "상동체"의 상응하는 서열을 나타내도록 의도된다.
- [0583] 2개의 서열(예를 들어, 아미노산 서열 또는 핵산 서열) 사이의 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 두 서열의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비제한적 예는 the algorithm of Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87:2264 2268, modified as in Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90:5873 5877이다. 이러한 알고리즘은 NBLAST and XBLAST programs of Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403에 통합된다. BLAST 뉴클레오티드 검색은 NBLAST 뉴클레오티드 프로그램 파라미터 세트(예를 들어 스코어 = 100, 단어 길이 = 12로, 수행되어, 본원에 기재된 핵산 분자와 상동성인 뉴클레오티드 서열을 얻을 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램 파라미터 세트, 예를 들어 스코어 50, 단어 길이=3으로 수행되어, 본원에 기술된 단백질 분자와 상동성인 아미노산 서열을 얻을 수 있다. 비교 목적을 위한 간격 정렬을 얻기 위해, Gapped BLAST가 Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389 3402에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 대안적으로, PSI BLAST는 사용되어 분자(Id.) 간의 먼 관계를 감지하는 반복 검색을 수행할 수 있다. BLAST, Gapped BLAST 및 PSI Blast 프로그램을 사용하는 경우, 각 프로그램의 기본 파라미터(예컨대 XBLAST 및 NBLAST)는 사용될 수 있다(예컨대, National Center for Biotechnology Information (NCBI) on the worldwide web, ncbi.nlm.nih.gov 참조). 서열의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 다른 비-제한적 예는 Myers and Miller, 1988, CABIOS 4:11 17의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 사용할 때, PAM120 가중치 잔기 표, 12의 겹 길이 페널티 및 4의 겹 페널티가 사용될 수 있다.
- [0584] 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 겹을 허용하거나 허용하지 않고, 상기 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 퍼센트 동일성을 계산할 때, 일반적으로 정확히 일치하는 항목만 계산된다.
- [0585] 용어 "세포독성제"는 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 억제하거나 방지하거나, 및/또는 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소, 화학요법제, 및 단편 및/또는 이의 변이체를 포함하는 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소와 같은 독소를 포함하는 것으로 의도된다. 세포독성제의 예는 아우리스타틴(예컨대, 아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F, MMAE 및 MMAF), 오로마이신, 메이탄 시노이드, 리신, 리신 A-사슬, 콤프레스타틴, 듀오카르마이신, 돌라스타틴, 독소루비신, 다우노루비신, 탁솔, 시스플라틴, cc1065, 에티톱 브로마이드, 미토마이신, 에토포사이드, 테노포사이드, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 콜히친, 디히드록시 안트라신디온, 악티노마이신, 디프테리아 독소, 슈도모나스 외독소(PE) A, PE40, 아브린, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 젤로닌, 미토켈린, 레트릭토신, 페노마이신, 에노마이신, 큐리신, 크로틴, 칼리케아미신, 사파오나리아 오피시날리스 억제제, 및 글루코코르티코이드 및 다른 화학요법제뿐만 아니라 At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212 또는 213, P32와 같은 방사성 동위원소 및 Lu177을 포함한 Lu의 방사성 동위원소를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 항체는 또한 전구약물을 활성 형태로 전환시킬 수 있는 항암 전구약물 활성화 효소에 접합될 수 있다.
- [0586] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 본원에 제공된 결합 분자(예컨대, 항체) 또는 약제학적 조성물의 양을 지칭하고, 이는 원하는 결과를 얻기에 충분하다.
- [0587] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 구현예에서, 대상체는 비-영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 쥐 등) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이 및 인간)와 같은 포유 동물이다. 특정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 한 구현예에서, 대상체는 질환 또는 장애로 진단된 포유 동물, 예를 들어 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 포유 동물, 예를 들어 인간이다.
- [0588] "투여하다" 또는 "투여"는 점막, 피내, 정맥 내, 근육 내 전달 및/또는 본원에 설명된 또는 당업계에 알려진 임의의 기타 방법에 의해, 신체 외부에 있는 물질을 환자에게 주입하거나 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.
- [0589] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 하나 이상의 요법의 투여로 인한 질병 또는 질환의 진행, 중증도 및/또는 기간의 감소 또는 개선을 지칭한다. 치료는 환자가 여전히 기저 장애를 앓고있을 수 있음에도 불구하고 환자에게 개선이 관찰되도록 기저 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 감소, 완화 및/또는 경감이 있었는지 평가하여 결정될 수 있다. 용어 "치료"는 질병을 관리하고 개선하는 것을 모두 포함한다. 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 대상체가 질병의 치료를 받드시 결과하지는 않는 요법으로부터 얻는 유의한 효

과를 지칭한다.

- [0590] 용어 "예방하다", "예방하는" 및, "예방"은 질병, 장애, 질환, 또는 관련 증상(들)(예컨대, 암)의 발명(또는 재발) 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0591] 용어 "암" 또는 "암 세포"는 정상 조직 또는 조직 세포와 구별되는 특징을 갖는 신생물(neoplasm)에서 발견되는 조직 또는 세포를 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 특성에는 다음이 포함되지만 이에 한정되지는 않는다: 과형성(anaplasia) 정도, 형태의 불규칙, 세포 윤곽의 불명료함, 핵 크기, 핵 또는 세포질의 구조 변화, 다른 표현형 변화, 암 또는 전암 상태를 나타내는 세포 단백질의 존재, 유사 분열 수 증가 및 전이 능력. "암"과 관련된 단어는 암종, 육종, 종양, 상피종, 백혈병, 림프종, 폴립 및 용모, 형질 전환, 신생물 등을 포함한다.
- [0592] 본원에 사용된 "국소 진행성" 암은 암이 시작된 곳에서 인근 조직 또는 림프절로 퍼진 암을 지칭한다.
- [0593] 본원에 사용된 "전이성" 암은 암이 시작된 곳에서 신체의 다른 부분으로 퍼진 암을 지칭한다.
- [0594] 용어 "약" 및 "대략"은 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 주어진 값 또는 범위 미만을 의미한다.
- [0595] 본 개시 및 청구항에서 사용되는 바와 같은, 단수 형태 "하나" 및 "상기"는 문맥상 명확하게 달리 나타내지 않는 한 복수 형태를 포함한다.
- [0596] 본원에서 "포함하는"이라는 용어로 구현 예가 설명되는 경우, "이루어지는" 및/또는 "필수적으로 이루어지는"의 관점에서 설명된 유사한 구현 예가 또한 제공되는 것으로 이해된다. 또한, "필수적으로 이루어지는"이라는 문구와 함께 본원에서 구현 예가 설명되는 경우, "이루어지는"의 관점에서 설명된 유사한 구현 예가 또한 제공된다는 것이 이해된다.
- [0597] 본원에서 "A 및/또는 B"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 A 및 B; A 또는 B; A(단독); 및 B(단독)을 모두 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, "A, B, 및/또는 C"와 같은 어구에서 사용된 용어 "및/또는"은 다음 각각의 구현 예를 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).
- [0598] 용어 "변이체"는 구체적으로 기술된 단백질의 상응하는 위치(들)에 하나 이상의 상이한 아미노산 잔기를 갖는 단백질과 같이 기술된 유형 또는 규범으로부터 변이를 나타내는 분자를 지칭한다(예컨대, 도 1에 도시된 191P4D12 단백질). 유사체는 변이체 단백질의 예이다. 스플라이스 이소폼 및 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP)은 변이체의 추가 예이다.
- [0599] 본 발명의 "191P4D12 단백질" 및/또는 "191P4D12 관련 단백질"은 본원에서 구체적으로 식별된 것들(도 1 참조) 뿐만 아니라, 본 명세서에 요약되어 있거나 당업계에서 용이하게 이용가능한 방법에 따라 과도한 실험 없이 단리/생성 및 특성화될 수 있는 대립형질 변이체, 존적 치환 변이체, 유사체 및 동족체를 포함한다. 상이한 191P4D12 단백질 또는 이의 단편의 일부를 결합하는 융합 단백질, 뿐만 아니라 191P4D12 단백질과 이중성 폴리펩티드의 융합 단백질도 포함된다. 이러한 191P4D12 단백질은 191P4D12 관련 단백질, 본 발명의 단백질 또는 191P4D12라고 총칭된다. "191P4D12 관련 단백질"이라는 용어는 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 25개 초과 아미노산; 또는, 적어도 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 45, 135, 414 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 330, 335, 339개 이상의 아미노산의 폴리펩타이드 단편 또는 191P4D12 단백질 서열을 의미한다.
- [0600] 본원에 사용된 "말초 신경증"은 말초 감각 또는 운동 신경의 염증 또는 퇴행을 특징으로 하는 장애를 의미한다. 말초 감각 신경의 염증 또는 퇴행을 특징으로 하는 장애는 말초 감각 신경증이라고 지칭된다. 말초 운동 신경의 염증 또는 퇴행을 특징으로 하는 장애는 말초 운동 신경증이라고 지칭된다. 신경의 장애인 말초신경증은 말초신경증을 갖는 대상체에서 다양한 징후 또는 증상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 주제의 맥락에서 사용될 때, 말초 신경증은 그룹화된 용어이며, 감각 저하, 보행 장애, 근력 약화, 신경통, 감각 이상, 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및 말초 감각 운동 신경증을 포함한다. 아래에서 자세히 설명하는 것처럼, 말초 신경증은 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 v4.0에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 일부 구현예에서, 말초 신경증은 하기 표 6에 따라 산정, 평가, 기술 및 분류될 수 있다.
- [0601] 본원에 사용된 "고혈당증"은 혈당 농도의 상승을 나타내는 실험실 테스트 결과를 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 고혈당증은 일반적으로 진성 당뇨병(diabetes mellitus) 또는 포도당 불내증의 징후이다. 아래에서 추가

로 설명되는 바와 같이, 고혈당증은 CTCAE 등급 v4.0에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 일부 구현 예에서, 고혈당증은 하기 표 5에 따라 산정, 평가, 기술 및 분류될 수 있다.

[0602] 본원에 사용된 "피부 반응" 또는 "피부 반응들"은 대상체의 피부에서 나타나는 ADC 치료에 대한 반응을 지칭한다. 이러한 반응은 ADC 치료의 직접적인 결과일 수 있다. 예를 들어 ADC로 인해 대상체의 피부에 유발된 손상 및 기타 병리 현상. 이러한 반응은 또한 ADC 치료의 간접적인 결과일 수 있다. 예를 들어 ADC에 의해 유발되는 일차적 또는 직접적 손상 또는 병리에 대한 염증, 괴사, 세포자멸사 및/또는 면역 반응의 결과. 피부 반응은 예를 들어 제한 없이, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 발진 농포, 여드름형 발진, 구진농포 발진 및/또는 건조한 피부를 포함한다. 아래에서 추가로 설명하는 것처럼 피부 반응은 CTCAE 등급 v4.0에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 일부 구현 예에서, 피부 반응은 하기 표 9에 따라 산정, 평가, 기술 및 분류될 수 있다.

[0603] 본원에 사용된 "미각 이상"은 식품 맛에 대한 비정상적인 관능적 경험을 특징으로 하는 장애를 지칭한다; 이는 후각의 감소와 관련이 있을 수 있다. "거식증"은 식욕 상실을 특징으로 하는 장애를 의미한다. 하기에 추가로 설명되는 바와 같이, 미각 이상 및 거식증은 하기 표 11에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다.

[0604] 본원에 사용된 "각막염"은 눈의 각막 염증을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. "안구건조증"은 각막 및 결막의 건조를 특징으로 하는 장애를 지칭한다. "흐릿한 시력"은 불분명하거나 흐릿한 이미지의 시각적 인식을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 아래에서 추가로 설명하는 바와 같이, 각막염, 안구 건조 및 흐릿한 시야는 CTCAE 등급 v4.0 및/또는 아래 표 11에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다.

[0605] 본원에 사용되는, "열성 호중구감소증"은 ANC < 1000/mm<sup>3</sup> 및 단일 온도 > 38.3 °C (101 °F) 또는 한 시간 이상 동안, 지속 온도 ≥ 38 °C (100.4 °F)인 것을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 아래에서 추가로 설명하는 바와 같이, 열성 호중구 감소증은 CTCAE 등급 v4.0 및/또는 아래 표 13에 따라 산정, 평가, 설명, 및 분류될 수 있다.

[0606] 본원에 사용된 "혈소판 감소증"은 혈액 내 혈소판 수치가 비정상적으로 낮은 것을 특징으로 하는 상태를 의미한다. 혈소판 감소증은 종종 혈소판 수에 따라 결정된다. 따라서, 혈소판 감소증은 혈액 표본의 혈소판 수가 정상 미만의 범위로 감소하는 것을 특징으로 하는 대상체의 상태이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "빈혈"은 혈액 100ml에서 헤모글로빈의 양이 감소하는 것을 특징으로 하는 장애를 의미한다. 빈혈의 징후와 증상은 피부와 점막의 창백, 숨가쁨, 심장의 두근거림, 부드러운 수축기 잡음, 무기력 및 피로를 포함할 수 있다. 아래에서 추가로 설명되는 바와 같이, 혈소판 감소증 및 빈혈은 CTCAE 등급 v4.0 및/또는 아래 표 13에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다.

[0607] 본원에 사용된 "피로"는 일상 활동을 수행하기에 충분한 에너지를 불러오지 못하는 현저한 무능력과 함께 전신 쇠약 상태를 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 아래에서 추가로 설명하는 바와 같이 피로는 CTCAE 등급 v4.0 및/또는 아래 표 15에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다.

[0608] 본원에 사용된 "설사"는 빈번하고 묽은 배변을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 아래에서 추가로 설명되는 바와 같이, 설사는 CTCAE 등급 v4.0 및/또는 아래 표 17에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 또한, 설사는 National Cancer Institute, Gastrointestinal Complications (PDQ®)-Health Professional Version에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 2018년 11월 28일에 업데이트된 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/constipation/gi-complications-hp-pdq>, 이는 전체가 참조로 본원에 통합된다.

[0609] 5.2 암을 치료하는 방법

[0610] 5.2.1 다양한 세팅에서 암을 치료하는 방법

[0611] 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 사용하여 방광암을 포함하는 다양한 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 또한 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 사용하여 요로상피암을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 추가로 191P4D12에 결합하는 항체 약물 접합체(ADC)를 사용하여 고형 종양을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현 예에서, 요로상피암은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암이다. 특정 구현 예에서, 방광암은 국소 진행성 또는 전이성 방광암이다. 특정 구현 예에서, 고형 종양은 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이다. 다른 구현 예에서, 요로상피암은 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제를 받고 신보강제/보강제, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금-함유 화학요법을 받은 환자의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암이다. 일부 구현 예에서, 방광암은 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제를 받고 신보강제/보강제, 국소 진행성 또는 전이성

세팅에서 백금-함유 화학 요법을 받은 환자의 국소 진행성 또는 전이성 방광암이다. 일부 구현예에서, 고품 종양은 프로그래밍된 사멸 수용체-1(PD-1) 또는 프로그래밍된 사멸-리간드 1(PD-L1) 억제제를 받고 신보강제/보강제, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금-함유 화학요법을 받은 환자의 국소 진행성 또는 전이성 고품 종양이다. 일부 구현예에서, ADC는 엔포르투맘 베도틴(항-191P4D12-ADC, Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE, ASG-22CE, ASG-22ME, 또는 AGS-22M6E로도 공지됨)이다. 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기마다 3회 투여된다. 일부 특정 구현예에서, ADC는 매 28일 주기의 1일, 8일 및 15일에 투여된다.

[0612] 하나의 관점에서, 본원에 제공되는 것은, 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서, (a) 유효량의 항체 약물 접합체(ADC)를 포함하는 제1 요법(regimen)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 ADC는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 여기서 대상체는 요로상피암(urothelial cancer) 또는 방광암을 갖고; 및 대상체는 면역 체크포인트 억제제 테라피를 받았고, 화학요법을 받았다.

[0613] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기 내에서 3회 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, ADC는 28일 주기의 1일, 8일 및 15일에 투여된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 요로상피암은 국소적으로 진행된 요로상피암이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방광암은 국소적으로 진행된 방광암이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 요로상피암은 전이성 요로상피암이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방광암은 전이성 방광암이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제 테라피는 PD-1 억제제이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제 테라피는 PD-L1 억제제이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 화학요법은 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 신보강 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 신보강 및 국소 진행된 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 신보강 및 전이 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 보강 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 보강 및 국소적으로 진행된 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 보강 및 전이 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금 함유 화학요법은 국소적으로 진행된 세팅에서의 백금 함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 백금-함유 화학요법은 전이 세팅에서의 백금-함유 화학요법이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법은 대상체 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램(mg/kg)의 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 체중은 100kg 미만이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법은 대상체 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램(mg/kg)의 ADC 투여량을 포함하며, 여기서 대상체는 100kg 미만의 체중을 갖는다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법은 대상체에 대해 약 125 mg의 ADC 투여량을 포함하고, 여기서 대상체는 100 kg 이상의 체중을 갖는다. 본 개시는 이 단락의 구현예가 선행 단락의 관점의 특정 구현예일 수 있지만 이에 제한되지 않음을 제공한다.

[0614] 일부 관점에서, 본원에 제공되는 것은 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 여기서 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(urothelial cancer)을 갖고; 여기서 대상체는 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고; 및 여기서 대상체는 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금-함유 화학요법을 받았다. 일부 관점에서, 본원에 또한 제공되는 것은 대상체의 암을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서, 유효량의 항체 약물 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22에 제시된 중쇄 가변 영역의 상보성 결정 영역(CDRs)의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 여기서 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 갖고; 여기서 대상체는 PD-1

또는 PD-L1 억제제를 받았고; 및 여기서 대상체는 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금-함유 화학요법을 받았다.

[0615] 본원에 제공되는 모든 방법과 특히 이전 두 단락에 설명된 방법에서: 사용될 수 있는 치료제는 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 5.3에 설명되어 있고, 치료를 위한 환자의 선택은 여기에 설명되어 있으며 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 6에 예시되어 있고, 치료제를 투여하기 위한 투여 요법 및 약제학적 조성물은 아래의 이 섹션(섹션 5.2), 섹션 5.4 및 섹션 6에 설명되고, 치료제를 식별하고, 환자를 선택하고, 이러한 방법의 결과를 결정하거나 및/또는 이러한 방법에 대한 기준으로 역할을 하는데 사용될 수 있는 바이오마커는 여기에 설명되어 있고 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 6에 예시되고, 본원에 제공된 방법에 대한 치료 결과는 본원에 설명된 바이오마커, 예를 들어 이 섹션(섹션 5.2) 및 섹션 6에서 설명하고 예시한 것들의 개선일 수 있다. 따라서, 당업자는 본원에 제공된 방법이 상기 및 하기에 기재된 바와 같은 환자, 치료제, 투여 요법, 바이오마커 및 치료 결과의 모든 순열 및 조합을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0616] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 모두 발현하는 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받고, 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은 대상체에서 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 또는 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 포함하는 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 모두 발현하는 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 RNA 발현은 폴리뉴클레오티드 혼성화, 시퀀싱(서열의 상대적 풍부함 평가) 및/또는 PCR(RT-PCR 포함)에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 IHC, 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석, 및/또는 웨스턴 블롯팅에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 하나 보다 많은 방법에 의해 결정된다. 일부 구현예에서, 암에서의 191P4D12 단백질 발현은 IHC의 2가지 방법에 의해 결정된다.

[0617] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용되며, 여기서 암은 191P4D12 RNA를 발현하거나, 191P4D12 단백질을 발현하거나, 또는 191P4D12 RNA 및 191P4D12 단백질을 모두 발현하고, 여기서 암은 미세소관 중합을 차단하는 세포독성제(Vinca 및 MMAE와 같은)에 민감하다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 미세소관 중합을 차단하는 세포독성제(Vinca 및 MMAE와 같은)에 민감한 191P4D12 RNA와 191P4D12 단백질을 모두 발현하는 암을 갖는 대상체를 치료하기 위해 사용된다. 여기서 암은, 예를 들어, PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고, 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은 성인의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 또는 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 포함한다.

[0618] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 갖는 대상체이며, 여기서 대상체는 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고, 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금-함유 화학요법을 받았다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 갖는 대상체이며, 여기서 대상체는 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고, 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받았다.

[0619] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 암은 대상체의 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암을 포함하며, 여기서 대상체는 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고, 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은 적이 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 암은 대상체에서 국소 진행성 또는 전이성 방광암을 포함하며, 여기서 대상체는 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 받았고 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은 적이 있다.

[0620] 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 다 확인된다. 일부 구현예에서, 국소 진행성 또는 전이성 방광암은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 다 확인된다.

[0621] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 암에 대한 하나 이상의 다른 치료를 받은 대상체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 암에 대한 하나 이상의 다른 치료를 받았고 그의 암이 하나 이상의 치료 후에 진행되거나 재발한 대상체를 포함한다. 이러한 하나 이상의 치료법은 예를 들어 면역 체크포인트 억제제 테라피, 화학요법, 및 면역 체크포인트 억제제 테라피 및 화학요법 둘 모두의 하나 이상의 라인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 프로그래밍된 세포 사멸 단백질-1(PD-1) 억제제, 프로그래밍된 세포 사멸-리간드 1(PD-L1)의 억제제, 백금 함유 화학요법 또는 이 단락 및 본원에 기재된 것들에서 제공되는 테라피 중 둘 이상의 임의의 순열 또는



- [0624] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 대상체는 암이 이전 13개 단락에서 설명된 치료 중 임의의 하나 또는 임의의 조합을 예로서 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다른 치료 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24 개월 이내에 암에 대한 다른 치료를 진행하거나 재발한 대상체를 포함한다. 일부 특정 구현예에서, 대상체의 암은 백금 기반 테라피 후 6개월 이내에 진행되거나 재발하였다. 추가 구현예에서, 대상체의 암은 백금 기반 테라피 후 12개월 이내에 진행되거나 재발하였다.
- [0625] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 특정 표현형 또는 유전형 특성을 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 본원에 기재된 표현형 또는 유전형 특성의 임의의 순열 및 조합을 갖는다.
- [0626] 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 조직학적으로, 세포학적으로, 또는 조직학적으로 및 세포학적으로 둘 모두에서 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 표현형 및/또는 유전형 특성의 조직학적 및/또는 세포학적 결정은 가장 최근에 분석된 조직을 기반으로 하는 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists(ASCO/CAP) 지침에 설명된 대로 수행되며, 그 전체 내용은 참조로 여기에 포함된다. 일부 구현예에서, 표현형 또는 유전형 특성은 차세대 시퀀싱(예를 들어, Illumina, Inc의 NGS), DNA 혼성화, 및/또는 RNA 혼성화를 포함하는 시퀀싱에 의해 결정된다.
- [0627] 일부 구현예에서, 대상체가 받았거나 대상체의 암이 진행 또는 재발한, 암에 대한 하나 이상의 다른 치료는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다. 특정 구현예에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맙이다. 특정 구현예에서, PD-1 억제제는 니볼루맙이다. 다른 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, PD-L1 억제제는 아벨루맙이다. 특정 구현예에서, PD-L1 억제제는 더발루맙이다. PD-1/PD-L1 억제제의 다른 예는 US 특허 번호 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149, 및 PCT 특허 출원 공보 번호 W02003042402, W02008156712, W02010089411, W02010036959, W02011066342, W02011159877, W02011082400, 및 W02011161699에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 이들 모두는 전체가 본원에 통합된다.
- [0628] 특정 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니볼루맙(ONO-4538, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 공지됨) 또는 펌브롤리주맙(MK-3475, SCH 900475 또는 람브롤리주맙으로도 공지됨)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 단일클론 항체이며, 상표명 Opdivo™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙은 인간화 단클론성 IgG4 항체이며 상표명 Keytruda™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 조작된 단일클론항체이고, 이는 PD-1에 고유한 결합 특성을 갖고 높은 친화성과 표적 특이성을 갖고 있다.
- [0629] 추가 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(두르발루맙)이다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맙(BAVENCIO®)이다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 공지됨)이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(MPDL3280A 및 Tecentriq®)으로도 공지됨)이다.
- [0630] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에서 치료될 수 있는 대상체는 인간이다.
- [0631] 5.2.2 고혈당 및/또는 혈당 레벨에 기초한 투여량 조절을 포함한 치료 방법
- [0632] 본 개시는 대상체에 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 특정 기준, 예를 들어 대상체에서 고혈당증에 기초하여 수정될 수 있음을 더욱 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 고혈당증을 갖는다. 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 당뇨병성 케톤산증(DKA)을 갖는다. 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 더 높은 체질량 지수 및/또는 더 높은 기준선 A1C와 같은, 고혈당증에 대한 위험을 증가시키는 상태를 갖는다.
- [0633] 고혈당증은 혈당 레벨에 기초하여 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (b) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및 (c) (b)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL보다 높은 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (d) 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (e) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계 및 (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0634] 본 개시는 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단되어야 함을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 단계(b) 또는 (e) 이전 단락에서 설명된 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계를 포함하는, 임의의 방법 단계에서 결정된 혈당 레벨이 500 mg/dL 초과인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 결정된 혈당 레벨이 500 mg/dL 초과인 경우, ADC의 투여는 임의의 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0635] 본 개시는 혈당의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 혈당의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 더욱 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a) 내지 (f)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (b) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, (c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL보다 높은 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (d) 혈당 수치가 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (e) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및 (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (b), (c), (e) 및 (f)는 반복될 수 있고, 이들은 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (b) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, (c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL보다 높은 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (e) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및 (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (b), (c), (d), (e) 및 (f)는 반복될 수 있고, 이들은 (b) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계, (c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL보다 높은 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (d) 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (e) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및 (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (b), (c), (e) 및 (f)는 반복될 수 있고, 이들은 (b) 대상체의 혈당 레벨을 결정하는 단계, (c) (b)의 혈당 레벨이 250 mg/dL보다 높은 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (e) 대상체에서 혈당 레벨을 결정하는 단계, 및 (f) (e)로부터의 혈당 레벨이 250 mg/dL 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 접합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이다.

[0636] 본 개시는 혈당 레벨에 기초한 제2 요법에서의 ADC 투여량이 제1 요법에서의 ADC 투여량과 동일하게 유지되는 것을 제공한다. 일부 구현예에서, 혈당 레벨이 250mg/dL 이하로 돌아온 후 제2 요법이 투여되는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 제1 요법의 ADC 투여량과 동일하다. 일부 특정 구현예에서, 혈당이 250mg/dL 이하로 돌아온 후 제2 요법이 투여되는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 100 kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해, 대상체의 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램(mg/kg) 또는 100 kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 125 mg이다.

[0637] 대안적으로, 이전 단락에서 설명된 바와 같이, 투여량 수정 기준으로서의 고혈당증은 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) 버전 4.03에 명시된 CTCAE Grading v4.0에 기초하여 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 이는 참조로 전체 내용이 여기에 통합된다. 따라서, 고혈당증은 다음 표 4에 나타난 5개 등급으로 분류될 수 있다.

**표 4**

[0638] 고혈당증에 대한 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 v4.0

	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
공복 혈당 수치	ULN - 160 mg/dL	160 - 250 mg/dL	250 - 500 mg/dL	500 mg/dL 초과	사망
	ULN - 8.9 mmol/L	8.9 - 13.9 mmol/L	13.9 - 27.8 mmol/L	27.8 mmol/L 초과	
			입원 표시	생명을 위협하는 결과	

[0639] ULN: Upper limit of normal

- [0640] ULN: 정상 상한
- [0641] 대안적으로, 일부 구현예에서, 고혈당증의 등급은 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 등급의 척도에 따라 결정된다.
- [0642] 표 4의 고혈당증 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (b') 대상체에서 고혈당증, 예컨대 고혈당증 등급을 결정하는 단계 측정, 및 (c') (b')의 고혈당증 등급이 3등급 이상인 경우, 항체 약물 집합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (d') 고혈당증이 2등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (e') 대상체에서 고혈당증, 예컨대 고혈당증 등급을 결정하는 단계, 및 (f') (e')로부터의 고혈당증이 2등급 이하인 경우, 유효량의 항체 약물 집합체를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.
- [0643] 유사하게, 대상체에서 중증 고혈당증의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여는 영구적으로 중단되어야 한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 이전 단락에서 설명된 단계 (b') 또는 (e')의 대상체에서 고혈당증, 예컨대 고혈당증 등급을 결정하는 단계를 포함하는, 방법 단계 중 어느 하나에서 결정된 고혈당이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 고혈당이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.
- [0644] 고혈당의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계는 또한 반복될 수 있다. 본 개시는 고혈당증의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 더욱 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (a), (b'), (c'), (d'), (e') 및 (f')는 반복될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (a), (b'), (c'), (e') 및 (f')는 반복될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (b'), (c'), (d'), (e') 및 (f')은 반복될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (b'), (c'), (e') 및 (f')은 반복될 수 있다.
- [0645] 본 개시는 고혈당증에 기초한 제2 요법에서 ADC 투여량이 제1 요법에서 ADC 투여량과 동일하게 유지됨을 제공한다. 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 회복된 후 제2 요법이 투여되는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 제1 요법의 ADC 투여량과 동일하다. 일부 특정 구현예에서, 고혈당이 2등급 이하로 회복된 후 제2 요법이 투여되는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 100kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 대상체 체중의 약 1.25 밀리그램/킬로그램(mg/kg) 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 125mg이다.
- [0646] 본원에 제공되고 상기 기재된 일부 구현예에 기초하여, 혈당 레벨 및/또는 고혈당증을 기반으로 하는 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴(scheme)이 하기 표 5에 요약되어 있다:

**표 5**

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 투여량 레벨에서 계속	동일한 투여량 레벨에서 계속	치료 보류. 고혈당/혈당 상승이 2 등급 이하로 개선되고, 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면, 동일한 투여량 레벨에서 치료 재개	치료 중단*

- [0648] \* ADC 치료와 관련이 없는 것으로 간주되는 혈당>500 mg/dL(4등급)인 환자는 환자의 혈당이 250mg/dL 이하(2등급 이하)로 개선되고 환자가 임상적 및 대사적으로 안정되면 계속 투여할 수 있다.
- [0649] 상기 표 5에 기재된 바와 같이, 일부 구현예에서, ADC의 투여는, 방법 단계 중 어느 하나에서 결정된 고혈당이 4등급 이상인 경우, 4등급 고혈당이 있는 대상체가 ADC 치료와 관련이 없는 것으로 간주되고 대상체의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되었으며(또는 고혈당이 등급 2 이하로 개선됨), 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정하다면, 영구적으로 중단될 필요가 없다. 위의 표 5에 설명된 바와 같이, 일부 구현예에서, ADC의 투여는, 임의의 방법 단계에서 결정된 혈당이 500mg/dL를 초과하는 경우, 4등급 고혈당이 있는 대상이 ADC 치료와 관련이 없는 것으로 간주되고 대상의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되었고(또는 고혈당이 2등급 이하로 개선) 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정하다면, 영구적으로 중단될 필요가 없다. 일부 구현예에서, ADC의 투여는, 4등급 고혈당증이 있는 대상체가 ADC 치료와 관련이 없는 것으로 간주되고 대상체의 혈당이 250 mg/dL 이하로 개선되었고(또는 고혈당이 2등급 이하로 개선됨) 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정한 경우, 방법 단계 중 어느 하나에서 결정된 고혈당이 4등급 이상인 후에도 제1 요법과 동일한 투여량 수준에서 재개될 수 있다. 일부 구현예에서, ADC의 투여는, 혈당 레벨이 ADC와 관련이 없는 것으로 간주되고 대상체의 혈당이 250 mg/dL 이하로

개선되었고(또는 고혈당이 2등급 이하로 개선됨) 환자가 임상적으로 및 대사적으로 안정한 경우, 임의의 방법 단계에서 결정된 혈당 수치가 500 mg/dL 초과인 후에도 제1 요법에서와 동일한 투여량 수준으로 재개될 수 있다.

[0650] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증이 2등급 이하로 개선되거나 혈당이 250 mg/dL 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0651] 본 개시는 본원에 제공된 방법의 혈당 레벨 및 고혈당증이 방법의 필요성 및 당업계의 실무에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈당 레벨은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈당 레벨은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈당 레벨은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈당 레벨은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 고혈당증은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0652] 5.2.3 말초 신경증에 기초한 투여량 수정을 포함한 치료 방법

[0653] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서 말초 신경증에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는

말초 신경증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 말초 감각 신경증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 말초 운동 신경증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 말초 감각운동 신경증을 갖는다. 일부 구현예에서, 말초 신경증은 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 감각 신경증은 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 운동 신경증은 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 감각운동 신경증은 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 신경증, 주로 말초 감각 신경증이 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 신경증은, 이 중 약 50%가 말초 감각 신경증인, ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 말초 신경증, 이 중 49%가 말초 감각 신경증인, ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0654] 투여량 조절 기준으로서 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및/또는 말초 감각 운동 신경증을 포함하는 말초 신경증은 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) 버전 4.03에 명시된 CTCAE 등급 v4.0을 기반으로 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 이는 참조로서 전체가 여기에 통합된다. 따라서 말초신경증은 다음 표 6에 표시된 5개 등급으로 분류될 수 있다.

표 6

[0655] 말초 신경증에 대한 이상 사례에 대한 공통 용어 기준(CTCAE) 등급 v4.0

이상 사례	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
말초 운동 신경증	무증상; 임상 또는 진단 관찰만; 개입이 표시되지 않음	중등도 증상; 도구적 ADL 제한	중증 증상; 자가 관리 ADL 제한; 표시된 보조 장치	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 표시	사망
말초 감각 신경증	무증상; 심부 힘줄 반사 또는 감각 상실	중등도 증상; 도구적 ADL 제한	중증 증상; 자가 관리 ADL 제한	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 표시	사망

[0656] \*말초 신경증은 그룹화된 용어이고 포함한다: 감각 저하, 보행 장애, 근육 약화, 신경통, 감각 이상, 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및/또는 말초 감각 운동 신경증.

[0657] ADL: 일상 생활 활동

[0658] 대안적으로, 일부 구현예에서, 예를 들어 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및/또는 말초 감각운동 신경증에 대한 등급을 포함하는, 말초 신경증의 등급은 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 및 4등급은 생명을 위협하는 등급의 척도에 따라 결정된다.

[0659] 말초 신경증 등급, 예를 들어 표 6에 명시된 말초 신경증 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (g) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (h) (g)의 말초 신경증이 2등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (i) 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (j) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (k) 말초 신경증 (j)이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 더욱 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0660] 본 개시는 3 등급 이상의 말초 신경증과 같은, 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (g) 또는 (j)로부터의 말초 신경증이 3등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 말초 신경증이 3등급 이상인 경우, ADC의 투여는 임의의 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0661] 본 개시는 말초 신경증의 기준에 기초한 투여량 조절을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 말초 신경증의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (g), (h), (i), (j) 및

(k)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (g) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, (h) (g)의 말초 신경증이 2등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (i) 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (j) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (k) 말초 신경증(j)이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (g), (h), (j) 및 (k)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (g) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, (h) (g)의 말초 신경증이 2등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (j) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (k) 말초 신경증 (j)이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (g), (h), (i), (j) 및 (k)는 반복될 수 있고, 이는 (g) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, (h) (g)의 말초 신경증이 2등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (i) 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (j) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (k) 말초 신경증 (j)이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (g), (h), (j) 및 (k)는 반복될 수 있으며, 이는 (g) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, (h) (g)의 말초 신경증이 2등급 이상인 경우, 항체 약물 접합체의 투여를 보류하는 단계, (j) 대상체에서 말초 신경증을 결정하는 단계, 및 (k) 말초 신경증 (j)이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0662] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0663] 본 개시는 수정된 투여량이 말초 신경증의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 말초 신경증의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시는 ADC 투여량이 하기 표 7에 기재된 스킴에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 7**

말초 신경증\*을 기반으로 하여 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 투여량 수준에서 계속	독성이 1등급 이하이거나 기준선으로 회복될 때까지 투여량을 보류한 다음 동일한 투여량 수준에서 치료를 재개함.  2등급 신경증의 제2 발생의 경우, 독성이 1등급 이하가 될 때까지 투여량을 보류하고 1 투여량 레벨로 감량하고 치료를 재개함.	치료 중단	치료 중단

[0665] \*예컨대, Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600; Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600 (Protocol) 참조. 둘 모두 참조에 의해 전체가 본원에 통합됨.

[0666] 표 8 및 위 및 아래의 말초 신경증과 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정은 다음과 같이 제시된다:

**표 8**

시작 투여량 및 투여량 감소 스케줄\*

	ADC 투여량 레벨
시작 투여량	100kg 미만의 체중을 갖는 대상체의 경우 1.25mg/kg 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체의 경우 125mg
제1 투여량 감소	100kg 미만의 체중을 갖는 대상체의 경우 1.0mg/kg 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체의 경우 100mg
제2 투여량 감소	100kg 미만의 체중을 갖는 대상체의 경우 0.75mg/kg 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체의 경우 75mg
제3 투여량 감소	100kg 미만의 체중을 갖는 대상체의 경우 0.5mg/kg 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체의 경우 50mg

[0668] \* 감량이 필요한 환자는 독성이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 기준선 또는 1 등급 이하로 돌아간 경우, 1 투여량 레벨만큼 다시 증량될 수 있다(예컨대 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 다시 증량될 수 있음). 독성이 재발하면 재증가가 허용되지 않는다.

[0669] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법의 ADC 투여량은 말초 신경증에 기초한 임의의 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 일부 구현예에서, 제1 요법에서의 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 100kg 미만의 체중을 갖는 대상체의 경우 1.25mg/kg 또는 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체의 경우 125mg이다.

[0670] 상기 설명과 표 7 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (k)의 제2 요법은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 또는 (k)에서 한 번 이상 투여된 경우 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 한 번 투여되고 대상체가 100kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 한 번 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 두 번 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 두 번 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 3회 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (k)에서 3회 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0671] 본 개시는 투여량 감소를 요구하는 것이, 말초 신경증이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고, 말초 신경증이 기준선 또는 1등급 이하로 돌아온 경우, 표 8에 따라 1 투여량 레벨만큼 재증가될 수 있음을 제공한다(예를 들어,

0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법의 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않거나, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 말초 신경증이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 약 0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 약 25mg의 양 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 말초 신경증이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로, 또는 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 말초 신경증이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1mg/ml로 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 75mg에서 100mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 말초 신경증이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 1 mg/ml에서 1.25 mg/ml로 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 100 mg에서 125 mg으로 증가된다.

[0672] 본 개시는 본원에 제공된 방법에서, 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및/또는 말초 감각 운동 신경증을 포함하는 말초 신경증이 방법의 필요 및/또는 당업계의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 신경증은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각 신경증은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각 신경증은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각 신경증은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 운동 신경증은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 운동 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 운동 신경증은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 운동 신경증은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각운동 신경증은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각운동 신경증은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각운동 신경증은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 말초 감각운동 신경증은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0673] 5.2.4 피부 반응에 기초한 투여량 수정을 포함하는 치료의 방법

[0674] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서의 피부 반응에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 피부 반응을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 하나 이상의 피부 반응을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 반구진성 발진(maculopapular rash)을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 소양증(pruritus)을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 대칭적 약물 관련 간찰(symmetrical drug-related intertriginous)을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 굴곡성 발진(SDRIFE)을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 수포성 피부염을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 박리성 피부염을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 피부염이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 손바닥-발바닥 홍반감각이상을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 농포 발진을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 여드름형 발진을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 구진농포성 발진이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 건성 피부를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받는 대상체는 반구진성 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포

발진, 여드름형 발진, 건성 구진농포성 발진, 및 건성 피부로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 피부 반응의 임의의 순열 또는 조합을 갖는다.

[0675] 일부 구현예에서, 피부 반응은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 피부 반응은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 황반구진 발진은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 가려움증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 대칭적 약물 관련 간찰은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 굴곡 발진(SDRIFE)은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 수포성 피부염은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 박리성 피부염은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 피부염은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 손바닥-발바닥 홍반감각이상은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 발진 농포는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 여드름형 발진은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 구진농포성 발진은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 건성 피부는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물-관련 간찰, SDRIFE, 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 발진 농포, 여드름형 발진, 구진농포성 발진, 및 건성 피부로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피부 반응의 임의의 순열 또는 조합은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0676] 투여량 수정 기준으로서, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, SDRIFE, 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진, 및/또는 건성 피부를 포함하는 피부 반응은 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) 버전 4.03에 명시된 등급 척도에 따라 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 참조로 전체 내용이 본원에 통합된다. 따라서 피부 반응은 다음 표 9와 같이 5가지 등급으로 분류될 수 있다.

**표 9**

피부 반응에 대한 CTCAE 정의 및 등급 v4.0

[0677]

이상 현상	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
발진 반구진	증상(예컨대, 가려움증, 작열감, 압박감)이 있거나 없는 10% 미만 BSA를 덮는 반점/구진	증상(예컨대, 가려움증, 작열감, 압박감)이 있거나 없는 10-30% BSA를 덮는 반점/구진; 도구적 ADL 제한	관련 증상이 있거나 없는 30% 초과 BSA를 덮는 반점/구진; 셀프 케어 ADL 제한	-	-
발진 여드름형 또는 구진농포성 발진	10% 미만의 BSA를 덮는 구진 및/또는 농포, 이는 가려움증 또는 압통의 증상과 연관되거나 연관되지 않을 수 있음	10-30% BSA를 덮는 구진 및/또는 농포, 이는 가려움증 또는 압통의 증상과 연관되거나 연관되지 않을 수 있음; 심리 사회적 영향과 연관; 도구적 ADL 제한	가려움증 또는 압통의 증상과 연관되거나 연관되지 않을 수 있는 30% 초과 BSA를 덮는 구진 및/또는 농포; 셀프 케어 ADL 제한; 국소 중복 감염과 연관됨과 함께 경구 항생제가 지시됨	임의의 %의 BSA를 덮는 구진 및/또는 농포, 이는 가려움증 또는 압통의 증상과 연관되거나 연관되지 않을 수 있으며, 광범위한 중복 감염과 연관이 있고, IV 항생제가 지시됨; 생명을 위협하는 결과	사망
발진 농포	-	국소화; 국소 개입(예컨대, 국소 항생제, 항진균제 또는 항바이러스제) 지시됨	IV 항생제, 항진균제 또는 항바이러스제 개입 지시됨; 방사선학적 또는 수술적 개입 지시됨	-	-

건성 피부	10% 미만의 BSA를 덮고 홍반 또는 가려움증과 관련이 없음	10 - 30% BSA를 덮고 홍반 또는 가려움증과 관련됨; 도구적 ADL 제한	30% 초과 BSA를 덮고 가려움증과 관련됨; 셀프 케어 ADL 제한		
가려움증	경미하거나, 국소화됨; 국소 개입 지시됨	강렬하거나 널리 퍼짐; 간헐적임; 스크래칭으로 인한 피부 변화(예컨대, 부종, 구진, 찰과상, 태선화, 진물/딱지); 구두 개입 지시됨; 도구적 ADL 제한	강렬하거나 널리 퍼짐; 일정함; 셀프 케어 ADL 또는 수면 제한; 경구 코르티코스테로이드 또는 면역억제제 테라피 지시됨		

[0678] ADL: 일상 생활 활동

[0679] 대안적으로, 일부 구현예에서, 예를 들어 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, SDRIFE, 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 피부 발진 및/또는 건성 피부에 대한 등급을 포함하는 피부 반응의 등급은 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 및 4등급은 생명을 위협하는 것인 척도에 따라 결정된다.

[0680] 피부 반응 등급, 예를 들어 표 9에 기재된 피부 반응 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (1) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (m) (1)의 피부 반응이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (n) 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (p) (o)의 피부 반응이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0681] 본 개시는 4등급 이상의 피부 반응과 같은 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (1) 또는 (o)로부터의 피부 반응이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 피부 반응이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 임의의 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0682] 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, 3등급 피부 반응이 방법에서 1회 이상 발생하는 경우, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 다른 구현예에서, 3등급 피부 반응이 방법 단계 (1) 또는 (o)에서 1회 이상 발생하는 경우, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 3등급 피부 반응이 방법 단계 (1) 또는 (o)에서 재발하는 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 3등급 피부 반응이 방법에서 재발하는 경우, ADC의 투여가 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 3등급 피부 반응이 1회 이상 발생하는 경우, ADC의 투여는 임의의 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0683] 본 개시는 피부 반응의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 피부 반응의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 더욱 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (1), (m), (n), (o) 및 (p)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (1) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, (m) (1)의 피부 반응이 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (n) 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (p) (o)의 피부 반응이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (1), (m), (o) 및 (p)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (1) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, (m) (1)의 피부 반응이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (p) (o)의 피부 반응이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (1), (m), (n),

(o) 및 (p)는 반복될 수 있고, 이는 (1) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, (m) (1)의 피부 반응이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (n) 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (p) (o)의 피부 반응이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (1), (m), (o) 및 (p)는 반복될 수 있고, 이는 (1) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, (m) (1)의 피부 반응이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (o) 대상체의 피부 반응을 결정하는 단계, 및 (p) (o)의 피부 반응이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0684] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0685] 본 개시는 수정된 투여량이 피부 반응의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 피부 반응의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시내용은 ADC 투여량이 하기 표 10에 기재된 방식에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 10**

[0686] 피부 반응<sup>1</sup>을 기반으로 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴

1 등급 <sup>2</sup>	2 등급 <sup>2</sup>	3 등급	4 등급
동일한 투여량 레벨에서 계속	동일한 투여량 레벨에서 계속	등급이 1이하가 될 때까지 또는 기준선으로 돌아갈 때까지 보류, 이후 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나 또는 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함. 재발성 3등급 피부 반응 <sup>3</sup> 에 대한 치료 중단	치료 중단

[0687] 1. 예컨대, Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600; Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol.

2019; 37:2592-2600 (Protocol) 참조, 둘 다 참고로 전체가 본원에 통합됨.

- [0688] 2. ADC 치료와 관련된 가벼운 발진은 필요에 따라 국소 지지 요법을 사용하여 치료할 수 있다. 필요에 따라 가려움증에 대해 항히스타민제와 함께 국소 코르티코스테로이드가 사용되었다.
- [0689] 3. 일상 생활의 셀프-케어 활동을 제한하지 않거나 전신 항생제를 필요로 하는 감염과 관련되는 3등급 발진은, 증상이 심각하지 않고, 지지적 치료로 관리될 수 있다면 치료 중단을 필요로 하지 않는다.
- [0690] 일부 구현예에서, 위의 표 10 및 위 및 아래의 피부 반응과 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정은 위의 표 8에 나와 있다.
- [0691] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법의 ADC 투여량은 피부 반응에 기초한 임의의 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법에서 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg이거나 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.
- [0692] 상기 설명 및 표 10 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (p)의 제2 요법은, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (p)에서 1회 이상 투여된 경우, 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 두 번 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50mg으로 낮아진다.
- [0693] 대안적으로, 상기 표 10 및 표 8에 따르면, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예 및 피부 반응의 기준에 기초하여, 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예 및 피부 반응의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예 및 피부 반응의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 1회 이상 투여되었을 때 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예 및 피부 반응의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 1회 이상 투여되었을 때 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 두 번 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (p)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50mg으로 낮아진다.
- [0694] 본 개시는 투여량 감소를 요구하는 것은, 피부 반응이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 피부 반응이 기준선 또는  $\leq$  1등급 이하로 되돌아간 경우, 표 8에 따라 1 투여량 레벨만큼 재증가될 수 있음을 제공한다(예를 들어, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여량이 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 피부 반응이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 약 0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 약 25mg의 양만큼 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여량이 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 피부 반응이 1등

급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피부 반응이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1mg/ml로 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 75mg에서 100mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피부 반응이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 1mg/ml에서 1.25mg/ml로 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 100mg에서 125mg으로 증가된다.

[0695] 본 개시는 본원에서 제공된 방법에서, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진 및/또는 건성 피부를 포함하는 피부 반응이 방법의 필요 및/또는 당해 기술의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격에서 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피부 반응은 매일, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0696] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진 및/또는 건성 피부를 포함하는, 특정 피부 반응 중 하나 이상은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진 및/또는 건성 피부를 포함하는 특정 피부 반응 중 하나 이상은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진 및/또는 건성 피부를 포함하는 특정 피부 반응 중 하나 이상은 매주, 격주, 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 예를 들어, 반구진 발진, 가려움증, 대칭 약물 관련 간찰, 굴곡성 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염, 손바닥-발바닥 홍반감각이상, 농포 발진, 여드름형 발진, 구진농포성 발진 및/또는 건성 피부를 포함하는 특정 피부 반응 중 하나 이상은 매일, 2개월마다 1회 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0697] 5.2.5 비-혈액학적 독성에 기초한 투여량 수정을 포함하는 치료 방법

[0698] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서 비-혈액학적 독성에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 비-혈액학적 독성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 하나 이상의 비-혈액학적 독성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 미각장애를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 거식증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 식욕 상실을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 안구 장애가 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 점상 각막염이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 각막병증이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 윤부 줄기 세포 결핍증이 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 안구 건조증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 시야가 흐려진다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 미각 이상, 식욕 부진, 식욕 상실 및 안구 장애로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 비-혈액학적 독성의 임의의 순열 또는 조합을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료받는 대상체는 미각 이상, 식욕 부진, 식욕 상실, 점상각막염, 각막염, 각막병증, 윤부줄기세포 결핍, 안구건조증, 시야 흐림으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 비혈액학적 독성의 순열 또는 조합을 갖는다.

[0699] 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 비-혈액학적 독성은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 미각 이상은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로

사용된다. 일부 구현예에서, 거식증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 식욕 상실은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 안구 장애는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 점상 각막염은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 각막염은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 각막병증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 윤부 줄기 세포 결핍은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 안구건조증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 흐린 시야는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 미각이상, 식욕부진, 식욕 상실 및 안구 장애로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 비혈액학적 독성의 임의의 순열 또는 조합은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 미각이상, 식욕부진, 식욕 상실, 점상각막염, 각막염, 각막병증, 윤부줄기세포 결핍증, 안구건조증, 시야흐림으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 비-혈액학적 독성의 순열 또는 조합은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0700] 상기 설명으로부터 명백한 바와 같이, 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 예를 들어 미각이상, 식욕 부진, 식욕 상실 및 안구 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 안구 장애(즉, 눈 장애)는 예를 들어 점상 각막염, 각막염, 각막병증, 윤부 줄기 세포 결핍, 안구 건조 및 시야 흐림을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 특정 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 예를 들어 미각 이상, 식욕 부진, 식욕 상실, 점상 각막염, 각막염, 각막병증, 윤부 줄기 세포 결핍, 안구 건조 및 시야 흐림을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 투여량 수정 기준으로서 미각이상, 식욕부진, 식욕상실, 안구 장애(즉, 점상 각막염, 각막염, 각막병증, 윤부 줄기 세포 결핍증, 안구 건조증, 시야 흐림과 같은 눈 장애)를 포함하는 비-혈액학적 독성은 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 버전 4.03에 명시된 등급 척도를 기반으로 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 참조로 전체가 본원에 통합된다. 일부 특정 구현예에서, 비-혈액학적 독성에 대한 등급은 하기 표 11에 기재된 바와 같이 결정된다

표 11

[0701] 다양한 종류의 비-혈액학적 독성에 대한 CTCAE 정의 및 등급 v4.0

비-혈액학적 독성(이상 반응)	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
미각 장애	맛은 바뀌었지만 식단은 변함이 없음	식단의 변화에 따른 맛의 변화; 유해하거나 불쾌한 맛; 미각 상실	N/A	N/A	N/A
거식증	식습관의 변화 없이 식욕 감퇴	심각한 체중 감소 또는 영양 실조 없이 경구 섭취량 변경됨; 경구 영양 보충제 지시됨	상당한 체중 감소 또는 영양 실조와 관련됨; 튜브 공급 또는 TPN 지시됨	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 지시됨	사망
안구 건조	무증상; 임상 또는 진단 관찰만; 윤활제로 완화되는 경미한 증상	증상 있음; 복수의 제제가 지시됨; 도구적 ADL 제한	시력 감소(<20/40); 셀프 케어 ADL 제한	-	-
흐려진 시야	개입이 지시되지 않음	증상 있음; 도구적 ADL 제한	셀프 케어 ADL 제한	-	-
각막염	-	증상 있음; 의료 개입 지시됨(예컨대, 국소 제제); 도구적 ADL 제한	시력 저하(20/40보다 나쁨, 20/200보다 좋음); 셀프 케어 ADL 제한	영향을 받은 눈의 천공 또는 실명(20/200 또는 더 나쁨)	

[0702] ADL: 일상 생활 활동; TPN: 총 비경구 영양

[0703] 대안적으로, 일부 구현예에서, 예를 들어 미각 이상, 식욕 부진, 식욕 상실, 안구 장애, 점상 각막염, 각막염, 각막염, 윤부 줄기 세포 결핍, 안구 건조 및/또는 시야 흐림에 대한 등급을 포함하하는, 비-혈액학적 독성 등급

은 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 것인, 척도에 따라 결정된다.

[0704] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 미각이상이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 거식증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 식욕 상실이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 안구 장애이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 점상 각막염이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 각막병증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 윤부 줄기 세포 결핍증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 안구 건조증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 흐린 시력이다.

[0705] 비-혈액학적 독성 등급, 예를 들어 표 11에 기재된 비-혈액학적 독성 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (q) 대상체에서 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (s) (q)의 비-혈액학적 독성이 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (t) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (u) 대상체에서 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (v) (u)의 비-혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0706] 본 개시는 4등급 이상의 비혈액학적 독성과 같은 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에서, 암 치료를 위한 ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (q) 또는 (u)로부터의 비-혈액학적 독성이 등급 4 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 비혈액학적 독성이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0707] 본 개시는 비-혈액학적 독성의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 비-혈액학적 독성의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (q), (s), (t), (u) 및 (v)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (q) 대상체에서 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, (s) (q)의 비혈액학적 독성이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (t) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (u) 대상체의 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (v) (u)의 비-혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (q), (s), (u) 및 (v)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (q) 대상체에서 비-혈액학적 독성을 결정하는 단계, (s) (q)의 비혈액학적 독성이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (u) 대상체의 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (v) (u)의 비-혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (q), (s), (t), (u) 및 (v)는 반복될 수 있고, 이는 (q) 대상체에서 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, (s) (q)의 비혈액학적 독성이 3등급 이상인 경우 ADC 투여를 보류하는 단계, (t) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (u) 대상체의 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (v) (u)의 비-혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (q), (s), (u) 및 (v)는 반복될 수 있고, 이는 (q) 대상체에서 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, (s) (q)의 비혈액학적 독성이 3등급 이상인 경우, ADC 투여를 보류하는 단계, (u) 대상체의 비혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (v) (u)의 비-혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이며, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0708] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1 등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하

로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0709] 본 개시는 수정된 투여량이 비-혈액학적 독성의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 비-혈액학적 독성의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 충족된 횟수를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시는 ADC 투여량이 하기 표 12에 기재된 스킴에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 12**

[0710] 비-혈액학적 독성<sup>1</sup>을 기반으로 하여 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 투여량 레벨에서 계속	동일한 투여량 레벨에서 계속	독성이 1등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여를 보류하고, 이후 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함	치료 중단

[0711] 1. 예컨대, Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600; Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600 (Protocol) 참조, 둘 다 참조로 전체가 본원에 통합됨.

[0712] 일부 구현예에서, 위의 표 12 및 위 및 아래의 비-혈액학적 독성과 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정은 위의 표 8에 나와 있다.

[0713] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법에서 ADC 투여량은 비혈액학적 독성에 기초한 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법의 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg이거나 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.

[0714] 상기 설명과 표 12 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법 요법(v)에서 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (v)의 제2 요법은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (v)에서 1회 이상 투여된 경우 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 2회 이상 투여되고 대상체가 100 kg 미만의 체중을 갖는 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 대상체의 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 2회 이상 투여되고 대

상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0715] 대안적으로, 상기 표 12 및 표 8에 따르면, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (v)에서 대상체 체중의 약 1.0mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (v)의 대상체에 대해 약 100mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 비-혈액학적 독성의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (v)에서 한 번 이상 투여되었을 때 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 비-혈액학적 독성의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (v)에서 1회 이상 투여된 경우 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (v)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0716] 본 개시는 비-혈액학적 독성이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 비-혈액학적 독성이 기준선 또는 1등급 이하로 되돌아간 경우, 투여량 감소를 요구하는 것이 표 8에 따라 1 투여량 수준만큼 재증가될 수 있음을 제공한다 (예를 들어, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복된 경우, 100kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25mg의 양만큼 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 75mg에서 100mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 비혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복된 경우, 체중이 100kg 미만인 대상에 대해 1mg/ml에서 1.25mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 100mg에서 125mg으로 증가된다.

[0717] 본 개시는 본원에 제공된 방법에서, 미각 이상, 식욕 부진, 식욕 상실, 안구 장애, 점상 각막염, 각막염, 각막 병증, 윤부 줄기 세포 결핍, 안구 건조 및/또는 시야 흐림을 포함하는 비-혈액학적 독성이 방법의 필요성 및/또는 당업계의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 비-혈액학적 독성은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0718] 5.2.6 비혈액학적 독성에 기초한 투여량 수정을 포함한 치료 방법

[0719] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서의 혈액학적 독성에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 혈액학적 독성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 하나 이상의 혈액학적 독성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 빈혈이 있다. 일부

구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 혈소판 감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 호중구감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 열성 호중구감소증을 갖는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료되는 대상체는 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구 감소증 및 열성 호중구 감소증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 혈액학적 독성의 임의의 순열 또는 조합을 갖는다.

[0720] 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 혈액학적 독성은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 빈혈은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 혈소판 감소증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 호중구감소증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 열성 호중구감소증은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 및 열성 호중구감소증으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 혈액학적 독성의 임의의 순열 또는 조합은 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0721] 상기 설명으로부터 명백한 바와 같이, 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 예를 들어, 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 및 열성 호중구감소증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 투여량 수정 기준으로서 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구감소증 및 열성 호중구감소증을 포함하는 혈액학적 독성은 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) 버전 4.03에 명시된 등급 척도에 따라 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 참조로 전체가 여기에 통합된다. 일부 특정 구현예에서, 혈액학적 독성에 대한 등급은 다음 표 13에 기재된 바와 같이 결정된다.

표 13

[0722] 다양한 종류의 혈액학적 독성에 대한 CTCAE 정의 및 등급 v4.0

혈액 독성(이상 현상)	1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
열성 호중구 감소증			ANC <1000/mm <sup>3</sup> 및 단일 온도 >38.3°C(101°F) 또는 1시간 이상 동안 지속 온도 ≥ 38°C(100.4°F)	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 지시됨	사망
혈소판 감소증	<LLN - 75,000/mm <sup>3</sup> ; 또는 <LLN - 75.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> ; 또는 <75.0 - 50.0 x 10 <sup>9</sup> /L	50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> ; 또는 <50.0 - 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	<25,000/mm <sup>3</sup> ; 또는 < 25.0 x 10 <sup>9</sup> /L	-
빈혈	헤모글로빈 (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 수혈 지시됨	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 지시됨	사망

[0723] LLN: lower limit of normal; ANC: absolute neutrophil count; Hgb: hemoglobin

[0724] LLN: 정상의 하한; ANC: 절대 호중구 수; Hgb: 헤모글로빈

[0725] 대안적으로, 일부 구현예에서, 예를 들어, 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증 및 열성 호중구감소증에 대한 등급을 포함하는 혈액 독성의 등급은 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 상태인, 척도에 따라 결정된다

[0726] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 빈혈이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 혈소판 감소증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 호중구감소증이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 열성 호중구감소증이다.

[0727] 예를 들어, 표 13에 기술된 혈액학적 독성 등급과 같은, 혈액학적 독성 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (w) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (x) (w)의 혈액학적 독성이 2등급 이상

인 경우, ADC 투여를 보유하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (y) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (z) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0728] 본 개시는 4등급 이상의 혈액학적 독성과 같은, 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여는 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같은 방법 단계 (w) 또는 (z)로부터의 혈액학적 독성이 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 혈액학적 독성이 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0729] 본 개시는 혈액학적 독성의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 혈액학적 독성의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (w), (x), (y), (z) 및 (aa)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (w) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (x) (w)의 혈액학적 독성이 2등급 이상인 경우 ADC의 투여를 보유하는 단계, (y) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (z) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (w), (x), (z) 및 (aa)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (w) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (x) (w)의 혈액학적 독성이 2등급 이상인 경우 ADC의 투여를 보유하는 단계, (z) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (w), (x), (y), (z) 및 (aa)는 반복될 수 있고, 이는 (w) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (x) (w)의 혈액학적 독성이 2등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보유하는 단계, (y) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (z) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (w), (x), (z) 및 (aa)는 반복될 수 있고, 이는 (w) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, (x) (w)의 혈액학적 독성이 2등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보유하는 단계, (z) 대상체에서 혈액학적 독성을 결정하는 단계, 및 (aa) (z)의 혈액학적 독성이 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0730] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4

주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성이 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0731] 본 개시는 수정된 투여량이 혈액학적 독성의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 혈액학적 독성의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 충족된 횟수를 결정하는 것을 추가로 포함한다. 본 개시는 ADC 투여량이 하기 표 14에 기재된 스킴에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 14**

[0732] 혈액학적 독성을 기반으로 하여 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 투여량 레벨에서 계속	등급이 1 이하가 될 때까지 보류한 다음, 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나, 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함	등급이 1 이하가 될 때까지 보류한 다음, 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나, 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함	등급이 1 이하가 될 때까지 보류한 다음, 1 투여량 레벨만큼 투여량을 감소시키거나 또는 치료를 중단함

[0733] 일부 구현예에서, 위의 표 14 및 위 및 아래의 혈액학적 독성과 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정은 위의 표 8에 나와 있다.

[0734] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법에서 ADC 투여량은 혈액학적 독성에 근거한 임의의 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법에서 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg이거나 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.

[0735] 상기 설명과 표 14 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 4등급 이상이고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 4등급 이상이고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다.

[0736] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급인 경우, (aa)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급이고 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, (aa)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급인 경우, (aa)의 제2 요법은, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (aa)에서 1회 이상 투여된 경우 제1 요법과 동일하다.

[0737] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급이고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급이고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급이고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (aa)에서 1회 이상 투여되었을 때, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (w)의 혈액학적 독성이 3등급 또는 2등급이고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (aa)에서 1회 이상 투여되었을 때, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100mg으로 낮아진다.

[0738] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량 또는 100 mg으로 수정되고, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량 또는 100mg으로 수정되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량 또는 100 mg으로 수정되고, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법이 투여된 횟수와 상관없이 (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 1.0 mg/kg의 ADC 투여량 또는 100mg으로 수정되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법이 투여된 횟수와 상관없이 (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다.

[0739] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성에 기초하여 약 0.75 mg/kg의 ADC 투여량 또는 75mg 으로 수정되고, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성에 기초하여 약 0.75 mg/kg의 ADC 투여량 또는 75mg으로 수정되고, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 0.75 mg/kg의 ADC 투여량 또는 75 mg으로 수정되고, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법이 투여된 횟수와 상관없이 (aa)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 혈액학적 독성을 기준으로 약 0.75 mg/kg의 ADC 투여량 또는 75 mg으로 수정되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법이 투여된 횟수와 상관없이 (a)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0740] 본 개시는 투여량 감소를 필요로 하는 것이, 혈액학적 독성이 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 혈액학적 독성이 기준선 또는 1 등급 이하로 되돌아간 경우, 표 8에 따라 1 투여량 레벨로 재증가될 수 있음을 제공한다(예컨대, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 오직 1mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법의 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복되는 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 약 0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 또는 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 약 25mg의 양만큼 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법의 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복되는 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법의 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복되는 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 75mg에서 100mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법의 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, 및 (3) 혈액학적 독성이 1등급 이하로 회복되는 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 1mg/ml에서 1.25mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 100mg에서 125mg으로 증가된다.

[0741] 본 개시내용은 본원에 제공된 방법에서 예를 들어 빈혈, 혈소판 감소증, 호중구감소증 및/또는 열성 호중구감소증에 대한 등급을 포함하는, 혈액학적 독성은 방법의 필요 및/또는 당업계의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 혈액학적 독성은 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0742] 5.2.7 피로에 따른 투여량 수정을 포함한 치료 방법

[0743] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서의 피로에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 피로가 있다. 일부 구현예에서, 피로는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0744] 투여량 수정 기준으로서의 피로는 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03에 명시된 등급 척도에 따라 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 참조로 전체가 본원에 통합된다. 일부 특정 구현예에서, 피로에 대한 등급은 다음 표 15에 기재된 바와 같이 결정된다.

표 15

[0745] 피로에 대한 CTCAE 정의 및 등급 v4.0

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
휴식에 의해 피로가 풀림	휴식에 의해 피로가 풀리지 않음; 도구적 ADL 제한됨	휴식에 의해 피로가 풀리지 않음; 셀프 케어 ADL 제한	N/A	N/A

[0746] ADL: Activities of daily living; N/A: not available

[0747] ADL: 일상 생활 활동; N/A: 해당 없음

[0748] 피로 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (ab) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및 (ac) (ab)의 피로가 3등급 이상인 경우 ADC의 투여를 보류하는 단계를 더욱 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (ad) 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및 (af) (ae)의 피로가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0749] 본 개시는 4등급 이상의 피로와 같은 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에, 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 상기한 바와 같은 방법 단계 (ab) 또는 (ae)로부터의 피로가 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 피로가 4 등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0750] 본 개시는 피로의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 피로의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (ab), (ac), (ad), (ae) 및 (af)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (ab) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (ac) (ab)의 피로가 3등급 이상인 경우 ADC 투여를 보류하는 단계, (ad) 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 기다리는 단계, (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및 (af) (ae)의 피로가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (ab), (ac), (ae) 및 (af)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (ab) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (ac) (ab)의 피로가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (af) (ae)의 피로가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (ab), (ac), (ad), (ae) 및 (af)는 반복될 수 있고, 이는 (ab) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (ac) (ab)의 피로가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (ad) 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (af) (ae)의 피로가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (ab), (ac), (ae) 및 (af)는 반복될 수 있고, 이는 (ab) 대상체의 피로를 결정하는 단계, (ac) (ab)의 피로가 3등급 이상인 경우 ADC 투여를 보류하는 단계, (ae) 대상체의 피로를 결정하는 단계, 및 (af) (ae)의 피로가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0751] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제

공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0752] 본 개시는 수정된 투여량이 피로의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 피로의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시는 ADC 투여량이 하기 표 16에 기재된 스킴에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 16**

[0753] 피로에 기반하여 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴<sup>1</sup>

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일 투여량 레벨에서 계속	동일 투여량 레벨에서 계속	독성(피로)이 1등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여량을 보류한 다음, 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나 또는 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함.	치료 중단

[0754] 1. 예컨대, Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600; Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600 (Protocol) 참조, 둘 다 참고로 전체가 본원에 통합됨.

[0755] 일부 구현예에서, 위의 표 16과 위 및 아래의 피로와 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정은 위의 표 8에 나와 있다.

[0756] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법에서 ADC 투여량은 피로에 기초한 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법에서 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg 또는 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.

[0757] 상기 설명 및 표 16 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이면, (af)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이고 제2 요법이 처음으로 투여되는 경우, (af)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (af)에서 1회 이상 투여되었을 때, (af)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다.

[0758] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이고 체중이 100kg 미만인 경우, (af)의 제2 요법

에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이고 체중이 100kg 이상인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이고 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (af)에서 1회 이상 투여되었을 때, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ab)의 피로가 3등급이고 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (af)에서 1회 이상 투여되었을 때, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100mg으로 낮아진다.

[0759] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로에 기초하여 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로에 기초하여 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로에 기초하여 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 투여된 횟수에 관계없이 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로에 기초하여 약 1.0 mg/kg 또는 100 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 투여된 횟수에 관계없이 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다.

[0760] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로를 기준으로 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로를 기준으로 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로를 기준으로 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 미만인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 투여된 횟수에 관계없이 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 피로를 기준으로 약 0.75 mg/kg 또는 75 mg의 ADC 투여량으로 수정되고 대상체의 체중이 100 kg 이상인 경우, (af)의 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 투여된 횟수에 관계없이 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0761] 본 개시는 투여량 감소를 요구하는 것이, 피로가 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 피로가 기준선 또는 1등급 이하로 돌아온 경우, 표 8에 따라 1 투여량 레벨만큼 재증가될 수 있음을 제공한다(예를 들어, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은 (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피로가 1등급 이하로 회복되는 경우, 100kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25mg의 양만큼 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피로가 1등급 이하로 회복되는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피로가 1등급 이하로 회복되는 경우, 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 75mg에서 100mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 피로가 1등급 이하로 회복되는 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 1mg/ml에서 1.25mg/ml로 증가되거나 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 100mg에서 125mg으로 증가된다.

[0762] 본 개시는 본원에 제공된 방법의 피로가 방법의 필요 및/또는 당해 기술의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 피로는 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로는 매주, 격주, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 피로는 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0763] 5.2.8 설사에 근거한 투여량 수정을 포함한 치료 방법

[0764] 본 개시는 또한 대상체에서 암을 치료하기 위해 투여되는 ADC 투여량이 다른 기준, 예를 들어 대상체에서 설사에 기초하여 수정될 수 있음을 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법으로 치료된 대상체는 설사를 갖는다. 일부 구현예에서, 설사는 본원에 제공된 방법에서 ADC 투여량을 수정하기 위한 기준으로 사용된다.

[0765] 투여량 수정 기준으로서의 설사는 National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03에 기재된 등급 척도에 기초하여 결정될 수 있다. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), 이는 참조로 전체가 본원에 통합된다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 설사에 대한 등급은 다음 표 17에 기재된 바와 같이 결정된다.

표 17

[0766] 설사에 대한 CTCAE 정의 및 등급 v4.0

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급	5 등급
기준선보다 하루에 4회 미만의 대변 증가; 기준선에 비해 장루 산출량의 경미한 증가	기준선보다 하루에 4 - 6회의 대변 증가; 기준선에 비해 장루 산출량의 적당한 증가	기준선에 비해 하루에 7회 이상의 대변 증가; 실금; 입원 지시; 기준선과 비교하여 장루 산출량의 심각한 증가; 셀프 케어 ADL 제한 <sup>1</sup>	생명을 위협하는 결과; 긴급 개입 지시	사망

[0767] ADL: 일상 생활 활동

[0768] 1. 셀프-케어 ADL은 목욕, 옷 입기 및 탈의, 스스로 식사하기, 화장실 이용하기, 약 복용하기, 병상에 누워 있지 않음을 의미함.

[0769] 추가로, 일부 구현예에서, 설사는 National Cancer Institute, Gastrointestinal Complications (PDQ®)-Health Professional Version에 따라 산정, 평가, 설명 및 분류될 수 있다. 2018년 11월 28일에 업데이트된 <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/constipation/gi-complications-hp-pdq>.

[0770] 대안적으로, 일부 구현예에서, 설사의 등급은 1등급이 경증이고, 2등급이 중등도이고, 3등급이 중증이고, 4등급이 생명을 위협하는 것인 척도에 따라 결정된다.

[0771] 설사 등급, 예를 들어 표 17 및/또는 이전의 여러 단락에 기재된 설사 등급에 기초하여, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법 (ag) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, 및 (ah) (ag)로부터의 설사가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (ai) 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (aj) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, 및 (ak) (aj)의 설사가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0772] 본 개시는 4등급 이상의 설사와 같은, 대상체에서 심각한 이상 사례의 특정 기준 하에서 암 치료를 위한 ADC의 투여는 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ag) 또는 (ai)의 설사가 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, (ag) 또는 (ai)의 설사가 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 4등급 이상인 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (ag) 또는 (ai)의 설사가 4등급 이상이고 설사가 지지적 관리로 72시간 이내에 2등급 이하로 개선되지 않는 경우, ADC의 투여는 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, (ag) 또는 (ai)의 설사가 4등급 이상이고 설사가 지지적 관리로 72시간 이내에 2등급 이하로 개선되지 않는 경우, ADC의 투여는 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0773] 본 개시는 설사의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 설사의 기준에 기초한 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공된 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (ag), (ah), (ai), (aj) 및 (ak)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (ag) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, (ah) (ag)의 설사가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (ai) 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (aj) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, 및 (ak) (aj)의 설사가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (ag), (ah), (aj) 및 (ak)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (ag) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, (ah) (ag)의 설사가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (aj) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, 및 (ak) (aj)의 설사가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (ag), (ah), (ai), (aj) 및 (ak)는 반복될 수 있고, (ag) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, (ah) (ag)의 설사가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여량을 보류하는 단계, (ai) 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (aj) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, (ak) (aj)의 설사가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (ag), (ah), (aj) 및 (ak)는 반복될 수 있으며, 이는 (ag) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, (ah) (ag)의 설사가 3등급 이상인 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (aj) 대상체에서 설사를 결정하는 단계, 및 (ak) (aj)의 설사가 1등급 이하인 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0774] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사가 1등급 이하로 감소하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0775] 본 개시는 수정된 투여량이 설사의 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 설사의 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 만족된 횟수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 본 개시는 ADC 투여량이 하기 표 18에 기재된 스킴에 따라 수정될 수 있음을 제공한다:

**표 18**

[0776] 설사에 기초한 본원에 제공된 방법에 대한 투여량 수정 스킴<sup>1</sup>

1 등급	2 등급	3 등급	4 등급
동일한 투여량 수준에서 계속	동일한 투여량 수준에서 계속	설사가 1등급 이하이거나 기준선으로 돌아올 때까지 투여량을 중단한 다음, 동일한 투여량 레벨에서 치료를 재개하거나 1 투여량 레벨만큼 투여량 감소를 고려함	치료 중단 지지적 관리로 72시간 이내에 2등급 이하로 개선되는 4등급 설사는 중단을 필요로 하지 않음

[0777] 1. 예컨대, Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600; Rosenberg JE, et al. J Clin Oncol. 2019; 37:2592-2600 (Protocol) 참고, 둘 다 참조에 의해 전체가 본원에 통합됨.

[0778] 일부 구현예에서, 위의 표 18 및 위와 아래의 설사와 관련된 단락에 언급된 투여량 감소 또는 수정이 위의 표 8에 제시되어 있다.

[0779] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법에서 ADC 투여량은 설사에 기초한 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법에서 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg이거나 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.

[0780] 상기 설명 및 표 18 및 표 8에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (ak)에서 1회 이상 투여된 경우, (ak)의 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0781] 대안적으로, 상기 표 18 및 표 8에 따르면, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 설사의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 설사의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (ak)에서 한 번 이상 투여되었을 때, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사의 기준에 기초하여, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (ak)에서 1회 이상 투여되었을 때 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (ak)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0782] 본 개시는 투여량 감소를 요구하는 것이, 설사가 연구 약물 중단을 필요로 하지 않고 설사가 기준선 또는 1등급 이하로 돌아온 경우, 표 8에 따라 1 투여량 레벨만큼 재증가될 수 있음을 제공한다(예를 들어, 0.75 mg/kg으로 감소된 환자는 1 mg/kg으로만 재증가될 수 있음). 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법에서 ADC 투여량은, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 설사가 1등급 이하로 회복된 경우, 100kg 미만의 체중을 갖는 대상체에 대해 약

0.25mg/kg의 양만큼 증가되거나 100kg 이상의 체중을 갖는 대상체에 대해 약 25mg의 양만큼 증가된다. 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 설사가 1등급 이하로 회복된 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.5mg/ml에서 0.75mg/ml로 증가되거나, 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 50mg에서 75mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 설사가 1등급 이하로 회복된 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 0.75mg/ml에서 1 mg/ml로 증가되거나, 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 75 mg에서 100 mg으로 증가된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, (1) ADC의 투여가 영구적으로 중단되지 않고, (2) 제2 요법의 ADC 투여량이 제1 요법의 ADC 투여량보다 낮고, (3) 설사가 1등급 이하로 회복된 경우, 제2 요법의 ADC 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체에 대해 1 mg/ml에서 1.25 mg/ml로 증가되거나, 체중이 100kg 이상인 대상체에 대해 100 mg에서 125 mg으로 증가된다.

[0783] 본 개시는 설사가 방법의 필요 및/또는 당해 분야의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사는 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사는 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사는 매주, 격주로, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 설사는 매월, 2개월마다 1회, 또는 3개월마다 1회 결정된다.

[0784] 5.2.9 투여량 수정을 포함하는 치료 방법의 추가 구현예

[0785] 상기 설명에 비추어, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (I) 대상체에서 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 하나 이상의 투여량 중단 기준을 결정하는 단계, 및 (II) (I)의 하나 이상의 투여량 수정 기준이 충족되는 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (III) 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 추가 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 (IV) 대상체에서 하나 이상의 투여량 지속 기준을 결정하는 단계, 및 (V) (I V)에서 하나 이상의 투여량 지속 기준이 충족되는 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0786] 본 개시는 대상체에서 하나 이상의 투여량 중단 기준 하에 암 치료를 위한 ADC의 투여가 영구적으로 중단됨을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 중단 기준이 충족되면, ADC의 투여가 영구적으로 중단된다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 투여량 중단 기준인 경우, ADC의 투여는 임의의 다른 기준에 관계없이 영구적으로 중단된다.

[0787] 본 개시는 투여량 수정을 위한 방법 단계가 반복될 수 있음을 제공한다. 본 개시는 투여량 수정을 위한 방법 단계가 본원에 제시되고 제공되는 규칙에 따라 반복될 수 있음을 추가로 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (I) 대상체에서 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 하나 이상의 투여량 중단 기준을 결정하는 단계, (II) (I)의 하나 이상의 투여량 수정 기준이 충족되는 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (III) 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (IV) 대상체에서 하나 이상의 투여량 지속 기준을 결정하는 단계, 및 (V) (IV)의 하나 이상의 투여량 지속 기준이 충족되는 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (a), (I), (II), (IV) 및 (V)는 반복될 수 있고, 이는 (a) 유효량의 ADC를 포함하는 제1 요법을 대상체에게 투여하는 단계, (I) 대상체에서 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 하나 이상의 투여량 중단 기준을 결정하는 단계, (II) (I)의 하나 이상의 투여량 수정 기준이 충족되는 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (IV) 대상체에서 하나 이상의 투여량 지속 기준을 결정하는 단계, 및 (V) (IV)의 하나 이상의 투여량 지속 기준이 충족되는 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 반복될 수 있고, 이는 (I) 대상체에서 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 하나 이상의 투여량 중단 기준을 결정하는 단계, (II) (I)의 하나 이상의 투여량 수정 기준이 충족되는 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (III) 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간 동안 대기하는 단계, (IV) 대상체에서 하나 이상의 투여량 지속 기준을 결정하는 단계, 및 (V) (IV)의 하나 이상의 투여량 지속 기준이 충족되는 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 방법 단계 (I), (II), (IV)

및 (V)는 반복될 수 있고, (I) 대상체에서 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 하나 이상의 투여량 중단 기준을 결정하는 단계, (II) (I)의 하나 이상의 투여량 수정 기준이 충족되는 경우, ADC의 투여를 보류하는 단계, (IV) 대상체에서 하나 이상의 투여량 지속 기준을 결정하는 단계, 및 (V) (IV)의 하나 이상의 투여량 지속 기준이 충족되는 경우, 유효량의 ADC를 포함하는 제2 요법을 대상체에게 투여하는 단계이고, 여기서 제2 요법은 제1 요법과 동일하거나 더 낮은 ADC 투여량을 포함한다.

[0788] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1 내지 10일입니다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1 내지 10주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1 내지 4개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 2일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 3일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 4일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 5일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 6일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 7일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 8일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 9일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 10일이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 2주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 3주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 4주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 5주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 6주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 7주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 8주이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 1개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 2개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 3개월이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체가 하나 이상의 투여량 지속 기준에 도달하기에 충분한 기간은 4개월이다.

[0789] 본 개시는 수정된 투여량이 하나 이상의 투여량 지속 기준에 기초한 제2 요법의 투여를 위한 조건이 충족된 횟수에 의존할 수 있음을 제공한다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 방법은 하나 이상의 투여량 지속 기준에 기초하여 제2 요법의 투여를 위한 조건이 충족된 횟수를 결정하는 단계를 추가로 포함한다.

[0790] 일부 구현예에서, 위 및 아래의 하나 이상의 투여량 지속 기준과 관련된 단락에서 언급된 투여량 감소 또는 수정은 위의 표 8에 제시되어 있다.

[0791] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제1 요법에서 ADC 투여량은 하나 이상의 투여량 지속 기준에 기초한 투여량 감소 또는 투여량 수정 전의 시작 투여량이다. 표 8에 기초하여, 일부 구현예에서, 제1 요법에서 이러한 ADC 투여량 및 시작 투여량은 체중이 100kg 미만인 대상체의 경우 1.25mg/kg이거나 체중이 100kg 이상인 대상체의 경우 125mg이다.

[0792] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 처음으로 투여되는 경우, 제2 요법은 제1 요법과 동일할 수 있다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (V)에서 1회 이상 투여된 경우, (V)의 제2 요법은 제1 요법과 동일하다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우,

제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 3회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0793] 대안적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (V)에서 1회 이상 투여되었을 때, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 1.0 mg/kg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법이 처음으로 투여되거나 (V)에서 1회 이상 투여되었을 때, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 100 mg이다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 1회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 75 mg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 미만인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체 체중의 약 0.5mg/kg으로 낮아진다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 제2 요법이 (V)에서 2회 이상 투여되고 대상체의 체중이 100kg 이상인 경우, 제2 요법에서 ADC 투여량은 대상체에 대해 약 50 mg으로 낮아진다.

[0794] 본 개시는 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준이 방법의 필요 및/또는 당업계의 관행에 따라 다양한 빈도 및 간격으로 결정될 수 있음을 제공한다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준이 매일 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준은 2일마다 1회, 3일마다 1회, 4일마다 1회, 또는 5일마다 1회, 6일마다 1회 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준은 매주, 격주, 3주에 한 번 또는 4주에 한 번 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준은 매월, 2개월에 1회 또는 3개월에 1회 결정된다.

[0795] 위의 설명에서 명백한 바와 같이, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준이 상응하는 조합으로 사용된다. 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 특정한 하나 이상의 투여량 수정 기준은 특정한 하나 이상의 투여량 중단 기준 및 특정한 하나 이상의 투여량 지속 기준의 조합에 상응하고 및/또는 조합으로 사용된다. 유사하게, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 특정한 하나 이상의 투여량 중단 기준은 특정한 하나 이상의 투여량 수정 기준 및 특정한 하나 이상의 투여량 지속 기준의 조합에 상응하고 및/또는 조합으로 사용된다. 추가로, 특정 하나 이상의 투여량 지속 기준은 특정 하나 이상의 투여량 중단 기준 및 특정 하나 이상의 투여량 수정 기준의 조합에 상응하고 및/또는 조합으로 사용된다.

[0796] 구체적으로, 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 투여량 수정 기준, 투여량 중단 기준, 및 투여량 지속 기준은 다음 조합 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된다:

[0797] i. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 250 mg/dL보다 높은 혈당 레벨이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준이 없음; 및 하나 이상의 투여량 지속 기준은 250 mg/dL 이하의 혈당 레벨임;

[0798] ii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 250 mg/dL보다 높은 혈당 레벨이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 500보다 높은 혈당 레벨이며; 및 하나 이상의 투여량 지속 기준은 250 mg/dL 이하의 혈당 레벨임;

[0799] iii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 고혈당증이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 고혈당증이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 2등급 이하의 고혈당증임;

[0800] iv. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 2등급 이상의 말초 신경증이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 3등급 이

상의 말초 신경증이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 등급 1 이하의 말초 신경증임;

- [0801] v. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 피부 반응이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4 등급 이상의 피부 반응 또는 3 등급 이상의 재발성 피부 반응이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1 등급 이하의 피부 반응임;
- [0802] vi. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3 등급 이상의 비혈액학적 독성이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4 등급 이상의 비혈액학적 독성이고; 그리고 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1 등급 이하의 비-혈액학적 독성임;
- [0803] vii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 등급 3 이상의 안구 장애이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4 등급 이상의 안구 장애이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1 등급 이하의 안구 장애임;
- [0804] viii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 미각이상이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 미각이상이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 미각이상임;
- [0805] ix. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 식욕 상실이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 식욕 상실; 및 하나 이상의 투여량 지속 기준이 1등급 이하의 식욕 상실임;
- [0806] x. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 거식증이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 거식증이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 거식증임;
- [0807] xi. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 피로이며; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 피로이고; 및 하나 이상의 투여량 지속 기준이 1 등급 이하의 피로임;
- [0808] xii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 3등급 이상의 설사이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 설사이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 설사임;
- [0809] xiii. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 2등급 이상의 혈액학적 독성이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 혈액학적 독성이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 혈액학적 독성임;
- [0810] xiv. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 2등급 이상의 혈액학적 독성이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준이 없으며; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 혈액학적 독성임;
- [0811] xv. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 2등급 이상의 혈소판 감소증이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준은 4등급 이상의 혈소판 감소증이고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 혈소판 감소증임; 및
- [0812] xvi. 하나 이상의 투여량 수정 기준은 2등급 이상의 혈소판 감소증이고; 하나 이상의 투여량 중단 기준이 없고; 하나 이상의 투여량 지속 기준은 1등급 이하의 혈소판 감소증임.
- [0813] 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준의 조합은 상응하는 조합에서 독립적으로 사용된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준의 조합은 상응하는 조합으로 사용되어 병렬로 결정된다. 본원에 제공된 방법의 일부 구현예에서, 하나 이상의 투여량 수정 기준, 하나 이상의 투여량 중단 기준, 및/또는 하나 이상의 투여량 지속 기준의 조합은 상응하는 조합으로 사용되어 병렬로 그리고 독립적으로 결정된다.
- [0814] 5.3 항-191P4D12 항체 약물 접합체
- [0815] 일반적으로 본원에 제공된 방법은 본원 및/또는 미국 특허 번호 8,637,642에 기술된 항-191P4D12 ADC를 활용하며, 이는 그 전체가 참고로 본원에 통합된다. 본원에서 제공되는 항-191P4D12 항체 약물 접합체는 세포독성제(또는 약물 유닛)의 하나 이상의 유닛에 접합된 191P4D12에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 세포독성제(또는 약물 유닛)는 직접적으로 또는 링커 유닛(LU)를 통해 공유적으로 연결될 수 있다.
- [0816] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 다음 화학식을 갖는다:
- [0817]  $L - (LU-D)_p(I)$
- [0818] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 여기서;
- [0819] L은 하기 섹션 5.3.1에 제공된 바와 같은 항체 유닛, 예를 들어 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 및

- [0820] (LU-D)는 링커 유닛-약물 유닛 모이어티이며, 여기서:
- [0821] LU-는 링커 유닛이고, 및
- [0822] D는 표적 세포에 대해 세포 증식 억제 또는 세포 독성 활성을 갖는 약물 유닛이고; 및
- [0823] p는 1 내지 20의 정수이다.
- [0824] 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 일부 구현예에서, p는 약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 일부 구현예에서, p는 약 20이다.
- [0825] 일부 구현예에서, 항체 약물 접합체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:
- [0826]  $L - (A_a - W_w - Y_y - D)_p$  (II)
- [0827] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 여기서:
- [0828] L은 하기 섹션 5.3.1에 제공된 바와 같은 항체 유닛, 예를 들어 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; 및
- [0829]  $-A_a - W_w - Y_y$ -는 링커 유닛(LU)이며, 여기서:
- [0830]  $-A$ -는 스트레처 유닛이며,
- [0831] a는 0 또는 1이고,
- [0832] 각각의  $-W$ -는 독립적으로 아미노산 유닛이고,
- [0833] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,
- [0834]  $-Y$ -는 자기-희생 스페이서 유닛이며,
- [0835] y는 0, 1 또는 2이고;
- [0836] D는 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 약물 유닛이고; 및
- [0837] p는 1 내지 20의 정수이다.
- [0838] 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 일부 구현예에서, p는 약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 일부 구현예에서, p는 약 20이다.

약 9이다. 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 일부 구현예에서, p는 약 20이다. 일부 구현예에서, w가 0이 아닐 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 1이고 w 및 y는 0이다.

[0839] 복수의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조성물의 경우, 약물 로딩은 항체 유닛당 약물 분자의 평균 수인 p로 표시된다. 약물 로딩은 항체당 1 내지 20개의 약물(D) 범위일 수 있다. 접합 반응을 준비하는 항체당 평균 약물 수는 질량 분광법, ELISA 분석 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. p에 대한 항체 약물 접합체의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 로딩을 갖는 항체 약물 접합체로부터 특정 값인, 균질 항체 약물 접합체의 분리, 정제 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 예시적인 구현예에서, p는 2 내지 8이다.

[0840] 5.3.1 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편

[0841] 일 구현예에서, 191P4D12-관련 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 191P4D12 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편이다(도 1a 참조). 191P4D12 단백질을 인코딩하는 상응하는 cDNA는 SEQ ID NO:1의 서열을 갖는다(도 1a 참조).

[0842] SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 191P4D12 단백질에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 191P4D12 관련 단백질에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 예를 들어, SEQ ID NO:2의 아미노산 서열을 포함하는 191P4D12 단백질에 결합하는 항체는 191P4D12 변이체 및 이의 상동체 또는 유사체와 같은 191P4D12 관련 단백질에 결합할 수 있다.

[0843] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 모노클로날 항체이다.

[0844] 일부 구현예에서, 도 1b 및 도 1c에 도시된 바와 같이, 항체는 SEQ ID NO:4의 아미노산 서열(SEQ ID NO:3의 cDNA 서열)을 포함하는 중쇄 및/또는 SEQ ID NO:6의 아미노산 서열(SEQ ID NO:5의 cDNA 서열)을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0845] 일부 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22(이는 SEQ ID NO:7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 136번째 아미노산(세린)까지의 아미노산 서열임)에 제시된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23(이는 SEQ ID NO:8의 23번째 아미노산(아스파라긴산)부터 130번째 아미노산(아르기닌)까지의 아미노산 서열임)에 제시된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:7 및 SEQ ID NO:8은 도 1d 및 1e에 도시된 바와 같으며 아래에 열거되어 있다:

[0846] SEQ ID NO:22

[0847] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTITVTVSS

[0848] SEQ ID NO:23

[0849] DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISGWLAWYQQKPKGAPKFLIYAASLQSGVPSRFSGSGSDFTLTITSSLQPEDFATYYCQQANSFPPTFGGGTKVEIKR

[0850] SEQ ID NO:7

[0851] MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLSLQMNLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKLSLSPGK

[0852] SEQ ID NO:8

[0853] MDMRVP AQLGLLLLWFGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISGWLAWYQQKPKGAPKFLIYAASLQSGVPSRFSGSGSDFTLTITSSLQP

EDFATYYCQANSFPPTFGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQSKDSTYLSSTLTLS  
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

- [0854] 전술한 바와 같이, CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 잘 알려진 넘버링 시스템에 의해 정의된다. 예를 들어, Kabat 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성을 기반으로 하며 가장 일반적으로 사용된다(예를 들어, Kabat et al., supra 참조). Chothia는 대신 구조적 루프의 위치를 나타낸다(예컨대 Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196 : 901-17 참조). Kabat 넘버링 규칙을 사용하여 넘버링할 때 Chothia CDR-H1 루프의 말단은 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 변한다(이는 Kabat 넘버링 스킴이 삽입을 H35A 및 H35B에 배치하기 때문이다; 35A와 35B가 모두 없으면 루프는 32에서 끝난다; 35A만 있으면 루프는 33에서 끝난다; 35A와 35B가 모두 있는 경우 루프는 34에서 끝난다). AbM 초 가변 영역은 Kabat CDRs와 Chothia 구조 루프 사이의 절충안을 나타내며 Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 사용된다(예컨대 Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dubel eds., 2d ed. 2010) 참조). "콘택트(contact)" 초 가변 영역은 사용 가능한 복합 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 개발되고 널리 채택된 또 다른 범용 넘버링 시스템은 ImmunoGeneTics(IMG) Information System<sup>®</sup>이다 (Lafranc et al., 2003, Dev. Comp. Immunol. 27 (1) : 55-77). IMG는 인간 및 기타 척추 동물의 면역 글로불린(IG), T-세포 수용체(TCR) 및 주요 조직 적합성 복합체(MHC)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기서, CDR은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열과 위치 모두로 지칭된다. 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 시스템을 사용하여, 면역 글로불린 가변 도메인의 구조 내에서 CDR의 "위치"가 중간에 보존되고 루프라고 하는 구조에 존재하므로, CDR 및 프레임워크 잔기는 쉽게 식별된다. 이 정보는 한 종의 면역 글로불린의 CDR 잔기를, 일반적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 이식하고 대체하는데 사용할 수 있다. Honegger and Pluckthun, 2001, J. Mol. Biol. 309 : 657-70에 의해 추가 넘버링 시스템(AHon)이 개발되었다. 예를 들어 Kabat 넘버링 및 IMG 고유 넘버링 시스템을 포함하는 넘버링 시스템 간의 대응은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, Kabat, supra; Chothia and Lesk, supra; Martin, supra; Lefranc et al., supra 참조). 각각의 이러한 초 가변 영역 또는 CDR의 잔기는 위의 표 1에 명시되어 있다.
- [0855] 일부 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Kabat 넘버링에 따른 SEQ ID NO:23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0856] 일부 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 AbM 넘버링에 따른 SEQ ID NO:23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0857] 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Chothia 넘버링에 따른 SEQ ID NO:23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0858] 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Contact 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 Contact 넘버링에 따른 SEQ ID NO:23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0859] 또 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMG 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22에 기재된 중쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 IMG 넘버링에 따른 SEQ ID NO:23에 기재된 경쇄 가변 영역의 CDR의 아미노산 서열을 포함하는 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0860] 전술한 바와 같이, 예컨대, ANARCI(항원 수용체 넘버링 및 수용체 분류)에서 제공하는 것과 같은 온라인 도구를 사용하여, 상이한 넘버링 시스템에 따라 CDR 서열이 용이하게 결정될 수 있다. 예를 들어, ANARCI에 의해 결정된 Kabat 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22 내의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO:23 내의 경쇄 CDR 서열은 아래 표 19에 나와 있다.

표 19

[0861]	SEQ ID NO:22의 VH	SEQ ID NO:23의 VL
CDR1	SYNMN (SEQ ID NO:9)	RASQGISGWLA (SEQ ID NO:12)
CDR2	YISSSSSTIYYADSVKVG (SEQ ID NO:10)	AASTLQS (SEQ ID NO:13)
CDR3	AYYYGMDV (SEQ ID NO:11)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:14)

[0862] 또 다른 예로서, ANARCI에 의해 결정된 IMGT 넘버링에 따른 SEQ ID NO:22 내의 중쇄 CDR 서열 및 SEQ ID NO:23 내의 경쇄 CDR 서열은 하기 표 20에 나열되어 있다.

표 20

[0863]	SEQ ID NO:22의 VH	SEQ ID NO:23의 VL
CDR1	GFTFSSYN (SEQ ID NO:16)	QGISGW (SEQ ID NO:19)
CDR2	ISSSSSTI (SEQ ID NO:17)	AAS (SEQ ID NO:20)
CDR3	ARAYYYGMDV (SEQ ID NO:18)	QQANSFPPT (SEQ ID NO:21)

[0864] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함한다.

[0865] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR H3, SEQ ID NO:19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR L3을 포함한다.

[0866] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:9의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:10의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:11의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3, SEQ ID NO:12의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:13의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:14의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3를 포함한다.

[0867] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:16의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H1, SEQ ID NO:17의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H2, SEQ ID NO:18의 아미노산 서열로 이루어진 CDR H3, SEQ ID NO:19의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L1, SEQ ID NO:20의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L2, 및 SEQ ID NO:21의 아미노산 서열로 이루어진 CDR L3을 포함한다.

[0868] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0869] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:22의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:23의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함한다 .

[0870] 일부 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:7의 20번째 아미노산(글루탐산) 내지 466번째 아미노산(라이신) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:8의 23번째 아미노산(아스파라긴산) 내지 236번째 아미노산(시스테인) 범위의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0871] 일부 구현예에서, 항체는 SEQ ID NO:7의 20번째 아미노산(글루탐산)부터 466번째 아미노산(라이신)까지의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 SEQ ID NO:8의 23번째 아미노산(아스파르트산)부터 236번째 아미노산(시스테인)까지의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄를 포함한다.

[0872] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항체의 아미노산 서열 수정(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화도 및/또는 기타 생물학적 특성을 최적화하는 것이 바람직할 수 있으며, 이는 특이성, 열안정성, 발현 수준, 효과 기 기능, 글리코실화, 감소된 면역원성 또는 용해도를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 따라서, 본원에 기재된 항체에 더하여, 항체 변이체가 제조될 수 있는 것으로 고려된다. 예를 들어, 항체 변이체는, 적절한 뉴클레오티드 변화를 인코딩 DNA에 도입함으로써 및/또는 원하는 항체 또는 폴리펩티드의 합성에 의해, 제조될 수 있

다. 아미노산이 변하는 것을 인식하는 당업자는 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변경하거나 막 고정 특성을 변경하는 것과 같은 항체의 번역 후 과정을 변경할 수 있다.

[0873] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 예를 들어 항체에 대한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해 화학적으로 수정된다. 항체 유도체는 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 공지된 보호/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 화학적으로 수정된 항체를 포함할 수 있다. 수많은 화학적 수정 중 임의의 것은 특정 화학적 절단, 아세틸화, 제형화, 투니카마이신의 대사 합성 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 추가로, 항체는 하나 이상의 비-표준적 아미노산을 함유할 수 있다.

[0874] 변이는 원래의 항체 또는 폴리펩티드와 비교하여 아미노산 서열의 변화를 초래하는 단일 도메인 항체 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 아미노산 치환은 예를 들어 보존적 아미노산 대체와 같이, 예를 들어 류신을 세린으로 대체와 같이, 하나의 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 포함하는 다른 아미노산으로 대체한 결과일 수 있다. 당업자에게 공지된 표준 기술은, 예를 들어 아미노산 치환을 초래하는 부위 지향적 돌연변이유발 및 PCR-매개 돌연변이유발을 포함하는, 본원에 제공된 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 돌연변이를 도입하는 데 사용될 수 있다. 삽입 또는 결실은 선택적으로 약 1 내지 5개의 아미노산 범위일 수 있다. 특정 구현예에서, 치환, 결실 또는 삽입은 원래 분자에 비해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 구현예에서, 치환은 하나 이상의 예측된 비-필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용된 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 수행하고 생성된 변이체를 모 항체가 나타내는 활성에 대해 시험함으로써 결정될 수 있다.

[0875] 아미노산 서열 삽입은 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입 뿐만 아니라 하나의 잔기에서 다중 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이 범위의 아미노- 및/또는 카르복실- 말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다.

[0876] 보존적 아미노산 치환에 의해 생성된 항체가 본 개시에 포함된다. 보존적 아미노산 치환에서, 아미노산 잔기는 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기로 대체된다. 상기 기재된 바와 같이, 유사한 전하를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 패밀리가 당업계에 정의되어 있다. 이러한 패밀리는 염기성 측쇄가 있는 아미노산(예컨대, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄가 있는 아미노산(예컨대, 아스파르트산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄가 있는 아미노산(예컨대 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄가 있는 아미노산(예컨대 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지 측쇄가 있는 아미노산(예컨대, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄가 있는 아미노산(예컨대, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)을 포함한다. 대안적으로, 돌연변이는 포화 돌연변이유발과 같이 코딩 서열의 전부 또는 일부를 따라 무작위로 도입될 수 있고, 생성된 돌연변이체는 활성을 유지하는 돌연변이체를 식별하기 위해 생물학적 활성에 대해 스크리닝될 수 있다. 돌연변이 유발 후, 인코딩된 단백질은 발현될 수 있고 단백질의 활성은 특성을 유지하거나 유의하게 변화시키지 않도록, 보존적(예를 들어, 유사한 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산 그룹 내에서) 치환이 이루어지게 결정될 수 있다.

[0877] 아미노산은 측쇄 특성의 유사성에 따라 분류될 수 있다(예를 들어, Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975) 참조): (1) 비극성: Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Trp(W), Met(M); (2) 비하전 극성: Gly(G), Ser(S), Thr(T), Cys(C), Tyr(Y), Asn(N), Gln(Q); (3) 산성: Asp(D), Glu(E); 및 (4) 염기성: Lys(K), Arg(R), His(H). 대안적으로, 자연적으로 발생하는 잔기는 공통 측쇄 특성에 따라 다음 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 소수성: Norleucine, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0878] 예를 들어, 항체의 적절한 형태를 유지하는데 관여하지 않는 시스테인 잔기도 예를 들어, 알라닌 또는 세린과 같은 또 다른 아미노산으로, 치환되어 분자의 산화 안정성을 개선하고, 비정상적인 가교를 방지할 수 있다.

[0879] 변이는, 올리고뉴클레오티드 매개(부위 지정) 돌연변이유발, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이유발과 같은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 부위 지향적 돌연변이 유발(예컨대 Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; and Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 참조), 카세트 돌연변이 유발(예를 들어, Wells et al., 1985, Gene 34:315-23 참조), 또는 다른 공지된 기술이 항-항-MSLN 항체 변이체 DNA를 생성하기

위해 클로닝된 DNA에 대해 수행될 수 있다.

- [0880] 항체의 공유 수정은 본 개시의 범위 내에 포함된다. 공유 수정은 항체의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 항체의 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시키는 것을 포함한다. 다른 수정은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기를 각각 상응하는 글루타미닐 및 아스파르틸 잔기로 탈아미드화, 프롤린과 라이신의 수산화, 세틸 또는 트레오닐 잔기의 히드록실기의 인산화, 라이신, 아르기닌, 히스티딘 측쇄의 α-아미노기 메틸화(예를 들어, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983) 참조), N-말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.
- [0881] 본 개시의 범위 내에 포함되는 항체의 다른 유형의 공유 수정은 항체 또는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴을 변경하는 것(예를 들어, Beck et al., 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 및 Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80 참조), 및 항체를 예를 들어, U.S. 특허 번호 4,640,835호; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; 또는 4,179,337에 명시된 방식으로, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌과 같은, 다양한 비단백질성 중합체 중 하나에 연결하는 것을 포함한다.
- [0882] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 바와 같은 중쇄에 대해 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 중쇄에 대해 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 중쇄에 대해 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 중쇄에 대해 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 중쇄에 대해 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:7에 제시된 중쇄에 대해 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 중쇄를 포함한다.
- [0883] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 70% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 75% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 80% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 85% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 90% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 항원 결합 단편은 SEQ ID NO:8에 제시된 경쇄에 대해 95% 초과 상동성 또는 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다.
- [0884] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항-191P4D12 항체는 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역; 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하고, 여기서 항체는 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다.
- [0885] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항-191P4D12 항체는 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역, 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 CDR 영역의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄 CDR 영역을 포함하고, 여기서 항체는 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다.
- [0886] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서:
- [0887] (a) 중쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체에 제시된 중쇄 가변 영역 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs을 포함하고,
- [0888] (b) 경쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체에 제시된 경쇄 가변 영역 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs을 포함하고,

리도마에 의해 생산된 항체에 제시된 경쇄 가변 영역 CDRs의 아미노산 서열을 포함하는 CDRs을 포함한다.

- [0889] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 중쇄 가변 영역 및 인간화 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서:
- [0890] (a) 중쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체에 제시된 중쇄 가변 영역 CDRs의 아미노산 서열로 이루어진 CDRs을 포함하고,
- [0891] (b) 경쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체에 제시된 경쇄 가변 영역 CDRs의 아미노산 서열로 이루어진 CDRs을 포함한다.
- [0892] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 지정된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하거나(도 3 참조), 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는 본원에 제공된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 지정된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하거나(도 3 참조), Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 항체는 본원에 제공된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다. 본 발명의 항체의 불변 영역으로서, 불변 영역의 임의의 서브클래스가 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 중쇄 불변 영역으로서 인간 IgG1 불변 영역 및 경쇄 불변 영역으로서 인간 Ig 카파 불변 영역이 사용될 수 있다.
- [0893] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 지정된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하거나(도 3 참조), 또는 Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 본원에 제공된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 Ha22-2(2,4)6.1로 지정된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하거나(도 3 참조), Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열과 상동인 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 경쇄를 포함하고, 여기서 항체는 본원에 제공된 항-191P4D12 항체의 원하는 기능적 특성을 유지한다.
- [0894] 일부 구현예에서, 본원에 제공되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서:
- [0895] (a) 중쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 및
- [0896] (b) 경쇄 가변 영역은 American Type Culture Collection (ATCC) 수탁 번호: PTA-11267 하에서 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다.
- [0897] 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다.
- [0898] 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호

호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다.

[0899] 다른 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서:

[0900] (a) 중쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 및

[0901] (b) 경쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 80% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. .

[0902] 일부 구현예에서, 중쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 중쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 중쇄 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다.

[0903] 일부 구현예에서, 경쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생성된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 85% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 90% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 경쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267 하에 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 적어도 95% 상동성이거나 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구현예에서, 경쇄는 ATCC(American Type Culture Collection) 수탁 번호: PTA-11267로 기탁된 하이브리도마에 의해 생산된 항체의 경쇄 아미노산 서열과 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 상동성이거나 동일할 수 있다.

[0904] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 특정 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 VC1 도메인에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VC1 도메인에 결합하지만 191P4D12의 C1C2 도메인에는 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 위치한 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 1번째 내지 10번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 11번째 내지 20번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 21번째 내지 30번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 31번째 내지 40번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 41번째 내지 50번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 51번째 내지 60번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 61번째 내지 70번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 71번째 내지 80번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 81번째 내지 90번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 91번째 내지 100번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은

191P4D12의 101번째 내지 110번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 111번째 내지 120번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 121번째 내지 130번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 131번째 내지 140번째 아미노산 잔기에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12의 141번째 내지 147번째 아미노산 잔기에 결합한다. 특정 구현예의 결합 에피토프, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 결정되고 WO 2012/047724에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0905] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰되는 191P4D12 변이체 사이에서 공통인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간에서 관찰되는 191P4D12 다형성 사이에 공통인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 암에서 관찰되는 191P4D12 다형성 사이에 공통인 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12 또는 191P4D12 변이체의 생물학적 기능에 결합, 내재화, 파괴 또는 조절할 수 있는 191P4D12의 에피토프에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 191P4D12와 리간드, 기질, 및 결합 파트너 간의 상호작용을 방해할 수 있는 191P4D12의 에피토프에 결합한다.

[0906] 본원에서 제공되는 엔지니어링된 항체는 VH 및/또는 VL 내의 프레임워크 잔기에 변형이 이루어진 것을 포함한다 (예: 항체의 특성을 개선하기 위해). 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 항체의 면역원성을 감소시키기 위해 이루어진다. 예를 들어, 하나의 접근법은 하나 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식계열 서열로 "역돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로, 체세포 돌연변이를 겪은 항체는 항체가 유래된 생식계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 이러한 잔기는 항체 프레임워크 서열을 항체가 유래된 생식계열 서열과 비교함으로써 확인될 수 있다. 프레임워크 영역 서열을 그들의 생식계열 구성으로 되돌리기 위해, 체세포 돌연변이는 예를 들어 부위 지정 돌연변이유발 또는 PCR 매개 돌연변이유발(예를 들어, 류신에서 메티오닌으로 "역돌연변이")에 의해 생식계열 서열로 "역돌연변이"될 수 있다. 이러한 "역돌연변이" 항체는 또한 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0907] 프레임워크 변형의 또 다른 유형은 프레임워크 영역 내, 또는 심지어 하나 이상의 CDR 영역 내에서 하나 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T-세포 에피토프를 제거함으로써 항체의 잠재적인 면역원성을 감소시키는 것을 포함한다. 이 접근법은 "탈면역화"라고도 하며 Carr 등의 미국 특허 공개 번호 2003/0153043에 더 자세히 설명되어 있다.

[0908] 프레임워크 또는 CDR 영역 내에서 이루어진 변형에 추가로 또는 대안적으로, 본 발명의 항체는 일반적으로 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합 및/또는 항원 의존적 세포 세포독성과 같은 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하기 위해 Fc 영역 내에 변형을 포함하도록 엔지니어링될 수 있다. 또한, 본원에서 제공되는 항-191P4D12 항체는 화학적으로 변형되거나(예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티가 항체에 부착될 수 있음) 이의 글리코실화를 변경하도록 변형되고, 다시 항체의 하나 이상의 기능적 특성을 변경하도록 변형될 수 있다. 이들 구현예 각각은 아래에서 더 상세히 설명된다.

[0909] 일 구현예에서, CH1의 힌지 영역은 힌지 영역 내의 시스템 잔기의 수가 변경, 예를 들어 증가 또는 감소되도록 변형된다. 이 접근법은 Bodmer 등의 미국 특허 번호 5,677,425호에 자세히 설명되어 있다. 예를 들어, CH1의 힌지 영역에 있는 시스템 잔기의 수는 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 촉진하거나 항-191P4D12 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키기 위해 변경된다.

[0910] 또 다른 구현예에서, 항체의 Fc 힌지 영역은 항-191P4D12 항체의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 하나 이상의 아미노산 돌연변이가 항체가 천연 Fc-힌지 도메인 SpA 결합에 비해 손상된 스타필로코실 단백질 A(SpA) 결합을 갖도록 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 인터페이스 영역으로 도입된다. 이 접근법은 Ward et al의 미국 특허 번호 6,165,745에 더 자세히 설명된다.

[0911] 또 다른 구현예에서, 항-191P4D12 항체는 이의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 다양한 접근법이 가능하다. 예를 들어, 돌연변이는 Ward의 미국 특허 번호 6,277,375에 설명된 대로 도입될 수 있다. 대안적으로, 생물학적 반감기를 증가시키기 위해, 항체는 Presta 등의 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022에 기재된 바와 같이, CH1 또는 CL 영역 내에서 변경되어 IgG의 Fc 영역에 있는 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취한 샐비지 수용체 결합 에피토프를 함유할 수 있다.

[0912] 또 다른 구현예에서, Fc 영역은 항체의 이펙터 기능(들)을 변경하기 위해 적어도 하나의 아미노산 잔기를 상이

한 아미노산 잔기로 대체함으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 특이적 잔기로부터 선택된 하나 이상의 아미노산은 항체가 효과기 리간드에 대해 변경된 친화성을 갖지만 모 항체의 항원-결합 능력을 유지하도록 상이한 아미노산 잔기로 대체될 수 있다. 친화도가 변경된 효과기 리간드는 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이 접근법은 둘 다 Winter et al에 의한 것인 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에 자세히 설명되어 있다.

[0913] 191P4D12-관련 단백질과 항-191P4D12 항체의 반응성은 191P4D12 관련 단백질, 191P4D12-발현 세포 또는 이의 추출물을 적절하게 사용하여 웨스턴 블롯, 면역침전, ELISA 및 FACS 분석을 포함하는 다수의 잘 알려진 수단에 의해 확립될 수 있다. 191P4D12 항체 또는 이의 단편은 검출 가능한 마커로 표지되거나 제2 분자에 접합될 수 있다. 적절한 검출가능한 마커는 방사성 동위원소, 형광성 화합물, 생물발광성 화합물, 화학발광성 화합물, 금속 킬레이트제 또는 효소를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 추가로, 2개 이상의 191P4D12 에피토프에 특이적인 이중특이성 항체는 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 사용하여 생성된다. 동종이량체 항체는 또한 당업계에 공지된 가교 기술에 의해 생성될 수 있다(예를 들어, Wolff et al., Cancer Res. 53: 2560-2565).

[0914] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항-191P4D12 항체는 Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체의 중쇄 및 경쇄를 포함하는 항체이다. Ha22-2(2,4)6.1의 중쇄는 SEQ ID NO:7의 20번째 E 잔기에서 466번째 K 잔기 범위의 아미노산 서열로 구성되며, Ha22-2(2,4)6.1의 경쇄는 SEQ ID NO:8 서열의 23번째 D 잔기에서 236번째 C 잔기 범위의 아미노산 서열로 구성된다.

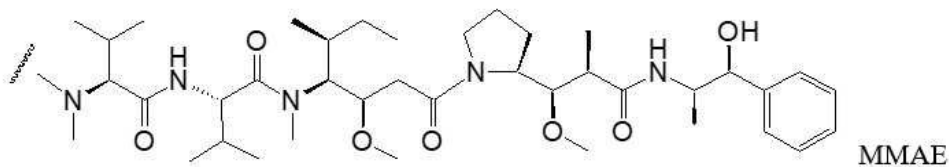
[0915] Ha22-2(2,4)6.1로 명명된 항체를 생산하는 하이브리도마는 2010년 8월 18일에 ATCC(American Type Culture Collection), P.O. Box 1549, Manassas, VA 20108로 보내졌고(Federal Express를 통해) 수탁 번호 PTA-11267가 할당되었다.

[0916] 5.3.2 세포독성제(약물 유닛)

[0917] 일부 구현예에서, ADC는 돌라스타틴 또는 돌로스타틴 펩티드 유사체 및 유도체, 아우리스타틴에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다(미국 특허 번호 5,635,483; 5,780,588). 돌라스타틴 및 아우리스타틴은 미세소관 역학, GTP 가수분해, 핵 및 세포 분열을 방해하고(Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12):3580-3584) 및 항암(US 5,663,149) 및 항진균 활성(Pettit et al (1998) Antimicrob. Agents Chemother. 42:2961-2965)이 있는 것으로 나타났다. 돌라스타틴 또는 아우리스타틴 약물 유닛은 펩티드 약물 유닛의 N(아미노) 말단 또는 C(카르복실) 말단을 통해 항체에 부착될 수 있다(WO 02/088172).

[0918] 예시적인 아우리스타틴 구현예는 2004년 3월 28일 발표된 Senter et al, Proceedings of the American Association for Cancer Research, Volume 45, Abstract Number 623에 개시되고, 미국 특허 공개 번호 2005/0238649에 기술된, N-말단 연결된 모노메틸아우리스타틴 약물 유닛 DE 및 DF 포함하고, 그 개시는 전체가 참고로 명시적으로 통합된다.

[0919] 일부 구현예에서, 아우리스타틴은 MMAE(여기서 물결선은 항체 약물 접합체의 링커에 대한 공유 부착을 나타낸다)이다.

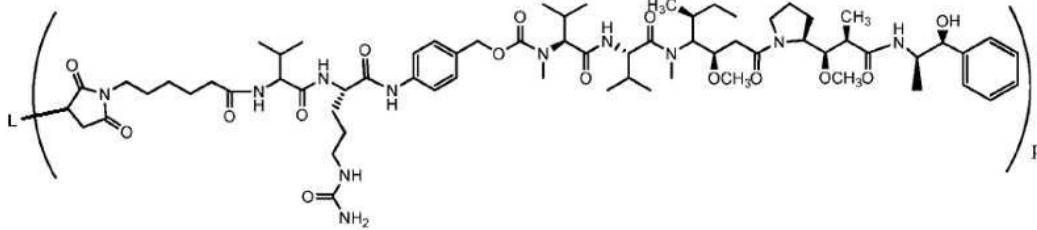


[0920] .

[0921] 일부 구현예에서,

[0922] MMAE 및 링커 성분을 포함하는 예시적인 구현예(본원에 추가로 기재됨)는

[0923] 하기 구조를 갖는다(여기서 L은 항체를 나타내고 p는 1 내지 12의 범위임):



[0924]

[0925] 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 19, 1 내지 18, 1 내지 17, 1 내지 16, 1 내지 15, 1 내지 14, 1 내지 13, 1 내지 12, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 범위이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 3 내지 13, 3 내지 12, 3 내지 11, 3 내지 10, 3 내지 9, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 3 내지 5, 또는 3 내지 4의 범위이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 1이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 2이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 3이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 4이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 5이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 6이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 7이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 8이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 9이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 10이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 11이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 12이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 13이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 14이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 15이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 16이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 17이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 18이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 19이다. 이전 단락에 기재된 화학식의 일부 구현예에서, p는 약 20이다.

[0926] 일반적으로, 펩티드-계 약물 유닛은 2개 이상의 아미노산 및/또는 펩티드 단편 사이에 펩티드 결합을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이러한 펩티드 결합은 예를 들어 펩타이드 화학 분야에서 잘 알려져 있는 역상 합성 방법에 따라 제조될 수 있다(E. Schroder and K. Lubke, "The Peptides", volume 1, pp 76-136, 1965, Academic Press 참조). 아우리스타틴/돌라스타틴 약물 유닛은 다음 방법에 따라 제조될 수 있다: US 5635483; US 5780588; Pettit et al (1989) J. Am. Chem. Soc. 111:5463-5465; Pettit et al (1998) Anti-Cancer Drug Design 13:243-277; Pettit, G.R., et al. Synthesis, 1996, 719-725; Pettit et al (1996) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 5:859-863; and Doronina (2003) Nat Biotechnol 21(7):778-784.

[0927] 5.3.3 링커

[0928] 전형적으로, 항체 약물 접합체는 약물 유닛(예를 들어, MMAE)과 항체 유닛(예를 들어, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편) 사이에 링커 유닛을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 약물 유닛을 방출하도록 세포내 조건 하에 절단가능하다. 또 다른 구현예에서, 링커 유닛은 절단가능하지 않고 약물은 예를 들어 항체 분해에 의해 방출된다.

[0929] 일부 구현예에서, 링커는 세포내 환경(예를 들어, 리소좀 또는 엔도솜 또는 포낭)에 존재하는 절단제에 의해 절단가능하다. 링커는 예를 들어, 리소솜 또는 엔도솜 프로테아제를 포함하나 이에 제한되지 않는 세포내 펩티다제 또는 프로테아제 효소에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 일부 구현예에서, 펩티딜 링커는 적어도 2개의 아미노산 길이 또는 적어도 3개의 아미노산 길이이다. 절단제는 카텡신 B 및 D 및 플라스민을 포함할 수 있으며, 이들 모두는 표적 세포 내부에서 활성 약물의 방출을 초래하는 디펩티드 약물 유도체를 가수분해하는 것으로 공지되어 있다(예를 들어, Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123 참조). 가장 전형적인 것은 191P4D12-발현 세포에 존재하는 효소에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커이다. 예를 들어, 암 조직에서 고도로 발현되는, 티올 의존성 프로테아제 카텡신-B에 의해 절단 가능한 펩티딜 링커가 사용될 수 있다

(예를 들어, Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커(SEQ ID NO:15)). 이러한 링커의 다른 예는, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,214,345에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 모든 목적을 위해 참고로 본원에 통합된다. 특정 구현예에서, 세포내 프로테아제에 의해 절단가능한 펩티딜 링커는 Val-Cit 링커 또는 Phe-Lys 링커이다(예를 들어, Val-Cit 링커를 사용한 독소루비신의 합성을 설명하는 미국 특허 6,214,345 참조). 치료제의 세포내 단백질 분해 방출을 사용하는 한 가지 이점은 제제가 접합될 때 전형적으로 약화된다는 것이고 접합체의 혈청 안정성은 일반적으로 높다

[0930] 다른 구현예에서, 절단 가능한 링커는 pH-민감성, 즉 특정 pH 값에서 가수분해에 민감하다. 일반적으로 pH-민감성 링커는 산성 조건에서 가수분해 가능하다. 예를 들어, 리소솜에서 가수분해 가능한 산-불안정 링커(예: 히드라존, 세미카르바존, 티오세미카르바존, 시스-아코니트산 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈 등)는 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,122,368; 5,824,805; 5,622,929; Dubowchik and Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville et al., 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661 참조). 이러한 링커는 혈액과 같은 중성 pH 조건에서는 비교적 안정하지만, 리소솜의 대략적인 pH인 pH 5.5 또는 5.0 미만에서는 불안정하다. 특정 구현예에서, 가수분해 가능한 링커는 티오에테르 링커이다(예를 들어, 아실히드라존 결합을 통해 치료제에 부착된 티오에테르와 같은, (예를 들어, 미국 특허 번호 5,622,929 참조)).

[0931] 또 다른 구현예에서, 링커는 환원 조건 하에 절단가능하다(예를 들어, 이황화 링커). 다양한 이황화 링커가 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 SATA(N-숙신이미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-숙신이미딜-3-(2-피리디닐디티오)프로피오네이트), SPDB(N-숙신이미딜-3-(2-피리디닐디티오)부티레이트) 및 SMPT(N-숙신이미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리디닐-디티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 사용하여 형성될 수 있는 것들을 포함한다(예를 들어, Thorpe et al., 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak et al., In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimaging and Therapy of Cancer (C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987 참조. 또한, 미국 특허 번호 4,880,935도 참조).

[0932] 또 다른 특정 구현예에서, 링커는 말로네이트 링커(Johnson et al., 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), 또는 3'-N-아미드 유사체(Lau et al., 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)이다.

[0933] 또 다른 구현예에서, 링커 유닛은 절단가능하지 않고 약물은 항체 분해에 의해 방출된다(미국 공개 번호 2005/0238649 참조, 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 통합됨).

[0934] 일반적으로, 링커는 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않다. 본원에 사용된 바와 같이, 링커의 맥락에서, "세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않은"은 항체 약물 접합체의 샘플에서의 약 20% 이하, 전형적으로 약 15% 이하, 보다 전형적으로 약 10% 이하, 더욱 더 전형적으로 약 5% 이하, 약 3% 이하, 또는 약 1% 이하의 링커가 항체 약물 접합체가 세포외 환경(예: 혈장)에 존재할 때 절단됨을 의미한다. 링커가 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않은지 여부는 예를 들어, 항체-약물 접합체 화합물을 미리결정된 기간(예를 들어, 2, 4, 8, 16, 또는 24시간) 동안 혈장과 함께 인큐베이션한 후 혈장에 존재하는 유리 약물의 양을 정량화함으로써, 결정될 수 있다.

[0935] 상호 배타적이지 않은 다른 구현예에서, 링커는 세포 내재화를 촉진한다. 특정 구현예에서, 링커는 치료제에 접합될 때 세포 내재화를 촉진한다(즉, 본원에 기재된 바와 같은 항체-약물 접합체 화합물의 링커-치료제 모이어티의 환경에서). 또 다른 구현예에서, 링커는 아우리스타틴 화합물 및 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편 둘 다에 접합될 때 세포 내재화를 촉진한다.

[0936] 본 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 다양한 예시적 링커는 하기에 기재되어 있다: WO 2004-010957, 미국 공개 번호 2006/0074008, 미국 공개 번호 20050238649, 및 미국 공개 번호 2006/0024317(각각의 내용은 모든 목적을 위해 전체 내용이 여기에 참조로 통합됨).

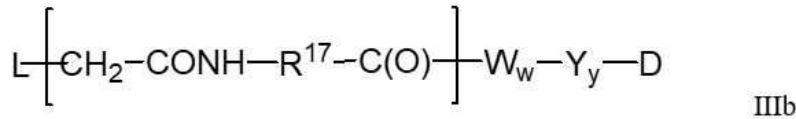
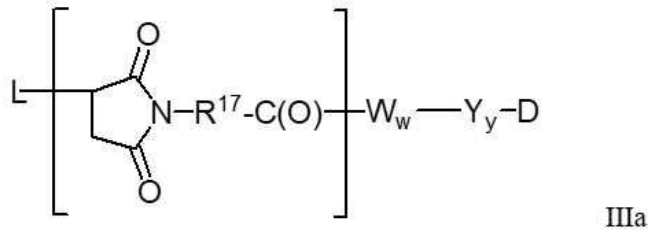
[0937] "링커 유닛"(LU)은 약물 유닛 및 항체 유닛을 연결하여 항체 약물 접합체를 형성하는데 사용될 수 있는 이관능성 화합물이다. 일부 구현예에서, 링커 유닛은 다음 화학식을 갖는다:

[0938]  $-A_a-W_w-Y_y-$

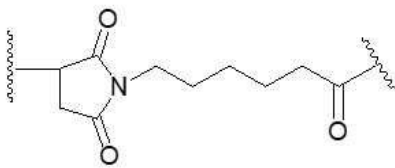
[0939] 여기서 -A-는 스트레처 유닛이고,

[0940] a는 0 또는 1이고,

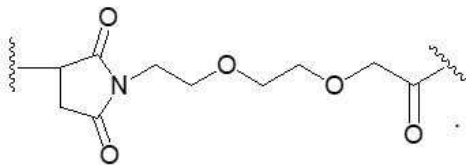
- [0941] 각 -W-는 독립적으로 아미노산 유닛이고,
- [0942] w는 0 내지 12 범위의 정수이고,
- [0943] -Y-는 분신 스페이스 유닛이고, 및
- [0944] y는 0, 1, 또는 2이다.
- [0945] 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, w가 1 내지 12일 때, y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, a는 1이고 w 및 y는 0이다.
- [0946] 5.3.3.1 스트레처 유닛
- [0947] 스트레처 유닛(A)은 존재하는 경우, 항체 유닛을 아미노산 유닛(-W-)에, 존재하는 경우 스페이스 유닛(-Y-)에, 존재하는 경우, 또는 약물 유닛(-D)에 연결할 수 있다. 자연적인 또는 화학적 조작을 통한, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예: Ha22-2(2,4)6.1)에 존재할 수 있는 유용한 기능기는 설프히드릴, 아미노, 히드록실, 탄수화물의 아노머 히드록실기, 및 카르복실을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 작용기는 설프히드릴 및 아미노이다. 일 예에서, 설프히드릴 기는 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 분자내 이황화 결합의 환원에 의해 생성될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 설프히드릴기는 항-191P4D12 항체 또는 항원 결합 단편의 라이신 모이어티의 아미노기와 2-이미노티올란(Traut 시약) 또는 기타 설프히드릴 생성 시약의 반응에 의해 생성될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-191P4D12 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 재조합 항체이고 하나 이상의 라이신을 보유하도록 엔지니어링된다. 특정 다른 구현예에서, 재조합 항-191P4D12 항체는 추가 설프히드릴 기, 예를 들어 추가 시스테인을 보유하도록 엔지니어링된다.
- [0948] 일 구현예에서, 스트레처 유닛은 항체 유닛의 황 원자와 결합을 형성한다. 황 원자는 항체의 설프히드릴기로부터 유래될 수 있다. 본 구현예의 대표적인 스트레처 유닛은 하기 화학식 IIIa 및 IIIb의 대괄호 안에 도시되어 있고, 여기서 L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 위에서 정의한 바와 같고, R<sup>17</sup>은 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-, 카르보시클로-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌)-, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐렌)-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐렌)-, -아릴렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-아릴렌-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-아릴렌-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-아릴렌-, -아릴렌-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -아릴렌-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-, -아릴렌-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-(카르보시클로)-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-(카르보시클로)-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-(카르보시클로)-, -(카르보시클로)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -(카르보시클로)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-, -(카르보시클로)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-, -헤테로시클로-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-(헤테로시클로)-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-(헤테로시클로)-, -C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-(헤테로시클로)-, -(헤테로시클로)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -(헤테로시클로)-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐렌-, -(헤테로시클로)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알키닐렌-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-, 또는 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-에서 선택되고, r은 1-10 범위의 정수이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카르보사이클, 카르보시클로, 헤테로시클로, 및 아릴렌 라디칼은, 단독이든 다른 그룹의 일부로서든, 선택적으로 대체된다. 일부 구현예에서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카르보사이클, 카르보시클로, 헤테로시클로, 및 아릴렌 라디칼은, 단독이든 다른 그룹의 일부로서든 치환되지 않는다.
- [0949] 일부 구현예에서, R<sup>17</sup>은 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -카르보시클로-, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌)-, -아릴렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-(카르보시클로)-, -(카르보시클로)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로-, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-(헤테로시클로)-, -(헤테로시클로)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-, 및 -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-에서 선택되고, r은 1-10 범위의 정수이며, 여기서 상기 알킬렌기는 비치환되고 나머지 기들은 임의로 치환된다.
- [0950] 모든 예시적인 구현예로부터 명시적으로 나타내지 않은 경우에도 1 내지 20개의 약물 유닛이 항체 유닛에 연결될 수 있음이 이해되어야 한다(p = 1-20).



[0951]  
 [0952] 예시적인 스트레처 유닛은 R<sup>17</sup>이 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-인 화학식 IIIa의 스트레처 유닛이다:

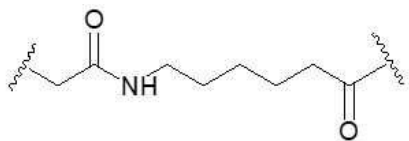


[0953]  
 [0954] 또 다른 예시적인 스트레처 유닛은 화학식 IIIa의 스트레처 유닛이고, 여기서 R<sup>17</sup>은 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>-이고; r은 2이다.

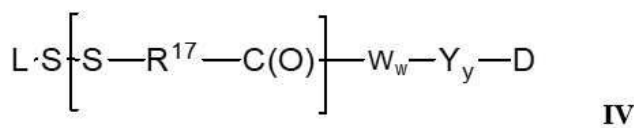


[0955]  
 [0956] 예시적인 스트레처 유닛은 화학식 IIIa의 스트레처 유닛이고, 여기서 R<sup>17</sup>은 아릴렌- 또는 알릴렌-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌-이다. 일부 구현예에서, 아릴기는 미치환된 페닐기이다.

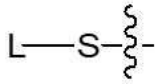
[0957] 또 다른 예시적인 스트레처 유닛은 화학식 IIIb의 유닛이고, 여기서 R<sup>17</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-이다:



[0958]  
 [0959] 특정 구현예에서, 스트레처 유닛은 향체 유닛의 황 원자와 스트레처 유닛의 황 원자 사이의 이황화 결합을 통해 향체 유닛에 연결된다. 상기 구현예의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 IV의 대괄호 내에 도시되어 있으며, 여기서 R<sup>17</sup>, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 상기 정의된 바와 같다.



[0960]  
 [0961] 본 출원 전반에 걸쳐, 하기 화학식의 S 모이어티는 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 향체 유닛의 황 원자를 지칭함에 유의해야 한다.



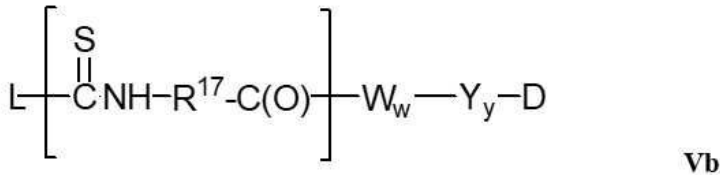
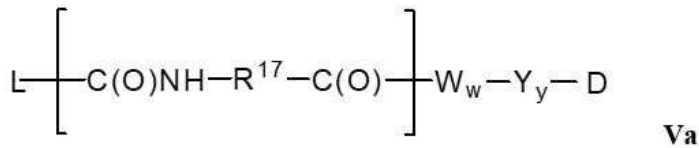
[0962]

[0963]

본원에서 황 연결된 ADC의 특정 구조적 설명에서 항체는 "L"로 표시된다. "Ab-S"로 표시될 수도 있다. "S"의 포함은 단지 황-연결 특징을 나타내었고, 특정 황 원자가 다중 링커-약물 모이어티를 보유한다는 것을 나타내지 않는다. "Ab-S" 설명을 사용하는 구조의 왼쪽 괄호는 또한 Ab와 S 사이의 황 원자 왼쪽에 배치될 수 있으며, 이는 본원 전체에 걸쳐 설명된 본 발명의 ADC에 대한 동등한 설명이 될 것이다.

[0964]

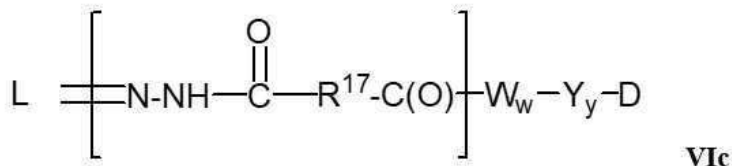
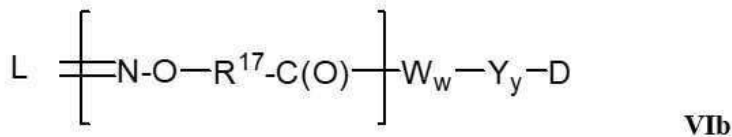
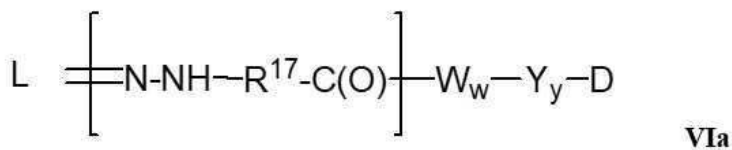
또 다른 구현예에서, 스트레처는 항체 유닛의 1차 또는 2차 아미노기와 결합을 형성할 수 있는 반응성 부위를 함유한다. 이러한 반응성 부위의 예는 숙신이미드 에스테르, 4니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르, 테트라플루오로페닐 에스테르와 같은 활성화 에스테르, 무수물, 산 염화물, 설포닐 염화물, 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트를 포함하나 이에 국한되지 않는다. 상기 구현예의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 Va 및 Vb의 대괄호 안에 도시되어 있으며, 여기서  $-R^{17}$ -, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 상기 정의된 바와 같다;



[0965]

[0966]

일부 구현예에서, 스트레처는 항체 유닛 상에 존재할 수 있는 변형된 탄수화물(-CHO) 기에 반응성인 반응성 부위를 함유한다. 예를 들어 탄수화물은 과요오드산나트륨과 같은 시약을 사용하여 약간 산화될 수 있고, 산화된 탄수화물의 생성된 (-CHO) 유닛은 Kaneko et al., 1991, Bioconjugate Chem. 2:133-41에 기술된 것과 같이, 히드라지드, 옥심, 1차 또는 2차 아민, 히드라진, 티오세미카르바존, 히드라진 카르복실레이트 및 아릴히드라지드와 같은 기능성을 포함하는 Stretcher로 압축될 수 있다. 상기 구현예의 대표적인 스트레처 유닛은 화학식 VIa, VIb 및 VIc의 대괄호 내에 도시되어 있으며, 여기서  $-R^{17}$ -, L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 상기 정의된 바와 같다.



[0967]

[0968]

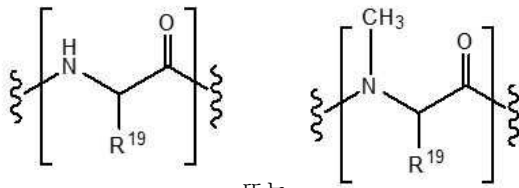
### 5.3.3.2 아미노산 유닛

[0969]

아미노산 유닛(-W)은 존재하는 경우, 스페이서 유닛이 있는 경우 스트레처 유닛을 스페이서 유닛에 연결하고, 스페이서 유닛이 없는 경우 스트레처 유닛을 약물 유닛에 연결하고, 스트레처 유닛과 스페이서 유닛이 없는 경

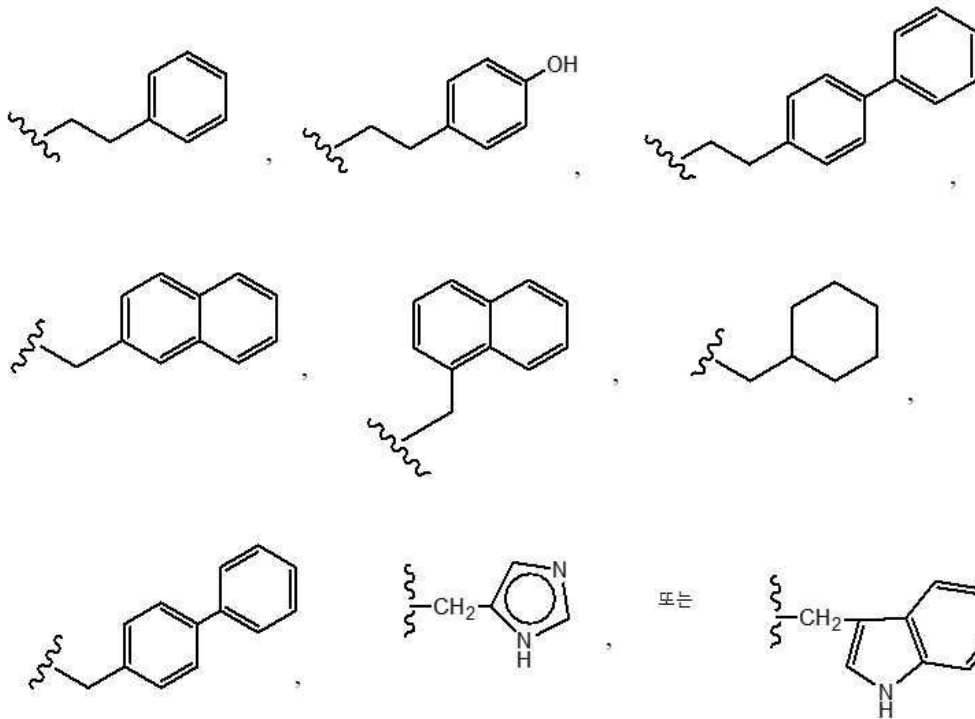
우 항체 유닛을 약물 유닛에 연결한다.

[0970]  $W_w$ -는 예를 들어 모노펩티드, 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 펜타펩티드, 헥사펩티드, 헵타펩티드, 옥타펩티드, 노나펩티드, 데카펩티드, 운데카펩티드 또는 도데카펩티드 유닛일 수 있다. 각  $-W-$  유닛은 독립적으로 아래 대괄호에 표시된 화학식을 가지며  $w$ 는 0에서 12 사이의 정수이다.



[0971]

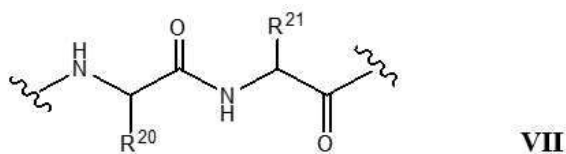
[0972] 여기서  $R^{19}$ 는 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 벤질, p-히드록시벤질,  $-CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2COOH$ ,  $-CH_2CH_2CONH_2$ ,  $-CH_2CH_2COOH$ ,  $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NH_2$ ,  $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_3NHCHO$ ,  $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NH_2$ ,  $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_4NHCHO$ ,  $-(CH_2)_3NHCONH_2$ ,  $-(CH_2)_4NHCONH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ , 2-피리딜메틸-, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸-, 페닐, 시클로헥실,,



[0973]

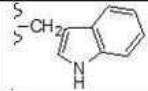
[0974] 일부 구현예에서, 아미노산 유닛은 암 또는 중앙 관련 프로테아제를 포함하는 하나 이상의 효소에 의해 효소적으로 절단되어 약물 유닛(-D)을 해방시킬 수 있고, 일 구현예에서, 이는 방출 시 생체내에서 양성자화되어 약물 (D)를 제공한다.

[0975] 특정 구현예에서, 아미노산 유닛은 천연 아미노산을 포함한다. 다른 구현예에서, 아미노산 유닛은 비천연 아미노산을 포함한다. 예시적인  $W_w$  유닛은 하기 화학식 VII-IX로 표시된다:

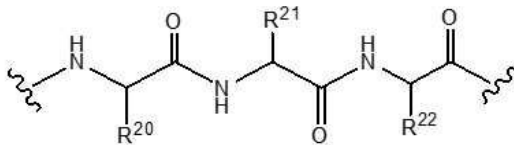


[0976]

[0977] 여기서 R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 다음과 같다:

R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>
벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ;
메틸	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ;
이소프로필	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ;
이소프로필	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub> ;
벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub> ;
이소부틸	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub> ;
sec-부틸	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub> ;
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCONH <sub>2</sub> ;
벤질	메틸;
벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub> ;

[0978]



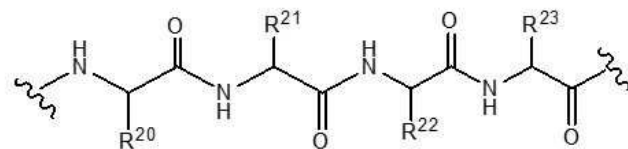
VIII

[0979]

[0980] 여기서 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup> 및 R<sup>22</sup>는 다음과 같다:

R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>
벤질	벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ;
이소프로필	벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ; 및
H	벤질	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> ;

[0981]



IX

[0982]

[0983] 여기서 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, 및 R<sup>23</sup>은 다음과 같다:

R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>
H	벤질	이소부틸	H; 및
메틸	이소부틸	메틸	이소부틸

[0984]

[0985] 예시적인 아미노산 유닛은 상기 화학식 VII의 유닛을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 여기서: R<sup>20</sup>은 벤질이고 R<sup>21</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>이고; R<sup>20</sup>은 이소프로필이고 R<sup>21</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>; 또는 R<sup>20</sup>은 이소프로필이고 R<sup>21</sup>은 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCONH<sub>2</sub>이다.

[0986] 또 다른 예시적인 아미노산 유닛은 화학식 VIII의 유닛이고, 여기서 R<sup>20</sup>은 벤질이고, R<sup>21</sup>은 벤질이고, R<sup>22</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>이다.

[0987] 유용한 -W- 유닛은 특정 효소, 예를 들어 중앙-관련 프로테아제에 의한 효소적 절단에 대한 선택성이 설계되고 최적화될 수 있다. 일 구현예에서, -W- 유닛은 절단이 카텝신 B, C 및 D 또는 플라스민 프로테아제에 의해 촉

매되는 유닛이다.

[0988] 일 구현예에서,  $-W_w$ -는 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드 또는 펜타펩티드이다.  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  또는  $R^{23}$ 이 수소가 아닌 경우,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  또는  $R^{23}$ 이 부착된 탄소 원자는 키랄이다.

[0989]  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$  또는  $R^{23}$ 이 부착된 각각의 탄소 원자는 독립적으로 (S) 또는 (R) 배열로 존재한다.

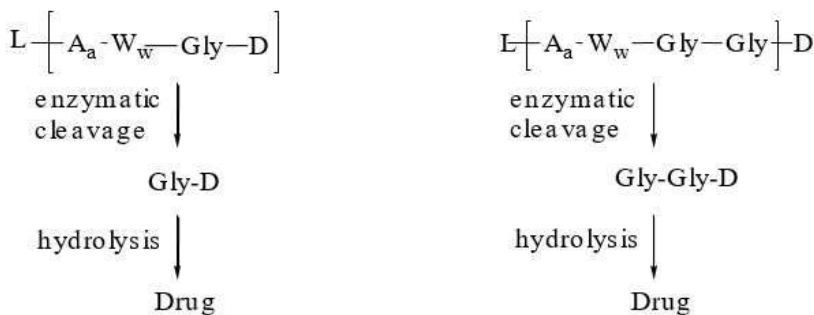
[0990] 한 특정 구현예에서, 아미노산 유닛은 발린-시트룰린(vc 또는 Val-Cit)이다. 또 다른 특정 구현예에서, 아미노산 유닛은 페닐알라닌-라이신(즉, fk)이다. 또 다른 특정 구현예에서, 아미노산 유닛은 N-메틸발린-시트룰린이다. 또 다른 특정 구현예에서, 아미노산 유닛은 5-아미노발레르산, 호모 페닐알라닌 라이신, 테트라이소퀴놀린카르복실레이트 라이신, 시클로헥실알라닌 라이신, 이소네페콧산 라이신, 베타-알라닌 라이신, 글리신 세린 발린 글루타민 및 이소네페콧산이다.

[0991] 5.3.3.3 스페이서 유닛

[0992] 스페이서 유닛(-Y-)은 존재하는 경우, 아미노산 유닛이 존재할 때 아미노산 유닛을 약물 유닛에 연결한다. 대안적으로, 스페이서 유닛은 아미노산 유닛이 없을 때 스트레처 유닛을 약물 유닛에 연결한다. 스페이서 유닛은 또한 아미노산 유닛과 스트레처 유닛이 모두 없을 때 약물 유닛을 항체 유닛에 연결한다.

[0993] 스페이서 유닛은 두 가지 일반적인 유형이 있다: 비-자기 희생 또는 자기 희생. 비-자기 희생 스페이서 유닛은 스페이서 유닛의 일부 또는 전부가 항체 약물 접합체로부터의 아미노산 유닛의 절단, 특히 효소에 의한 절단 후에 약물 유닛에 결합된 채로 남아 있는 것이다. 비-자기 희생 스페이서 유닛의 예는 (글리신-글리신) 스페이서 유닛 및 글리신 스페이서 유닛(모두 아래 스킴 1에 도시됨)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 글리신-글리신 스페이서 유닛 또는 글리신 스페이서 유닛을 함유하는 접합체가 효소(예를 들어, 중앙 세포 관련 프로테아제, 암-세포 관련 프로테아제 또는 림프구 관련 프로테아제)를 통해 효소적 절단을 겪는 경우, 글리신-글리신-약물 유닛 또는 글리신-약물 유닛은 L-Aa-Ww-에서 절단된다. 일 구현예에서, 표적 세포 내에서 독립적인 가수분해 반응이 일어나 글리신-약물 유닛 결합을 절단하고 약물을 유리시킨다.

[0994] 스킴 1



[0995]

[0996] 일부 구현예에서, 비 자기 희생 스페이서 유닛(-Y-)은 -Gly-이다. 일부 구현예에서, 비-자기 희생 스페이서 유닛(-Y-)은 -Gly-Gly-이다.

[0997] 일 구현예에서, 스페이서 유닛이 없다(-Y-, 여기서 y=0).

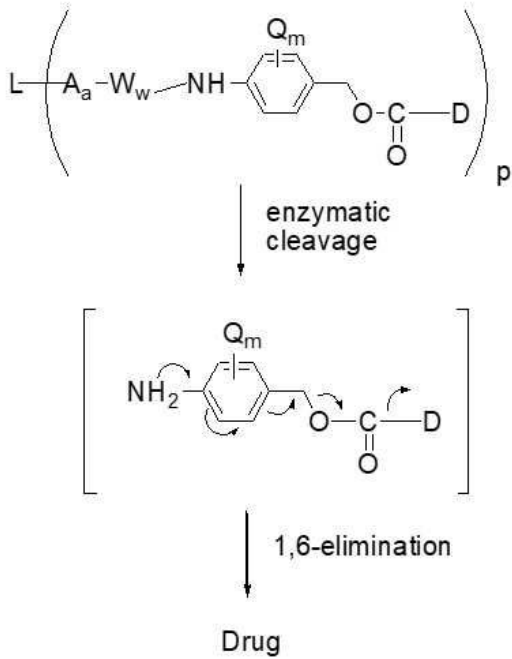
[0998] 대안적으로, 자기 희생 스페이서 유닛을 함유하는 항체 약물 접합체는 -D를 방출할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자기 희생 스페이서"는 2개의 이격된 화학적 모이어티를 안정한 삼중 분자로 함께 공유적으로 연결할 수 있는 이작용성 화학적 모이어티를 지칭한다. 이는, 제1 모이어티에 대한 결합이 절단되면, 제2 화학적 모이어티에서 자발적으로 분리된다.

[0999] 일부 구현예에서,  $-Y_y$ -는 페닐렌 부분이  $Q_m$ 으로 치환된 p-아미노벤질 알코올(PAB) 유닛(스킴 2 및 3 참조)이고, 여기서 Q는  $-C_1-C_8$  알킬,  $-C_1-C_8$  알케닐,  $-C_1-C_8$  알키닐,  $-O-(C_1-C_8$  알킬),  $-O-(C_1-C_8$  알케닐),  $-O-(C_1-C_8$  알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -시아노; m은 0-4 범위의 정수이다. 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다.

[1000] 일부 구현예에서, -Y-는 PAB 기의 아미노 질소 원자를 통해  $-W_w$ -에 연결되고 카보네이트, 카바메이트 또는 에테

르 기를 통해 -D에 직접 연결된 PAB 기이다. 임의의 특정한 이론이나 메커니즘에 얽매이지 않고, 스킴 2는 Toki et al., 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872에 기재된 바와 같이, 카바메이트 또는 카보네이트 기를 통해 -D에 직접 부착된 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 도시한다.

[1001] 스킴 2

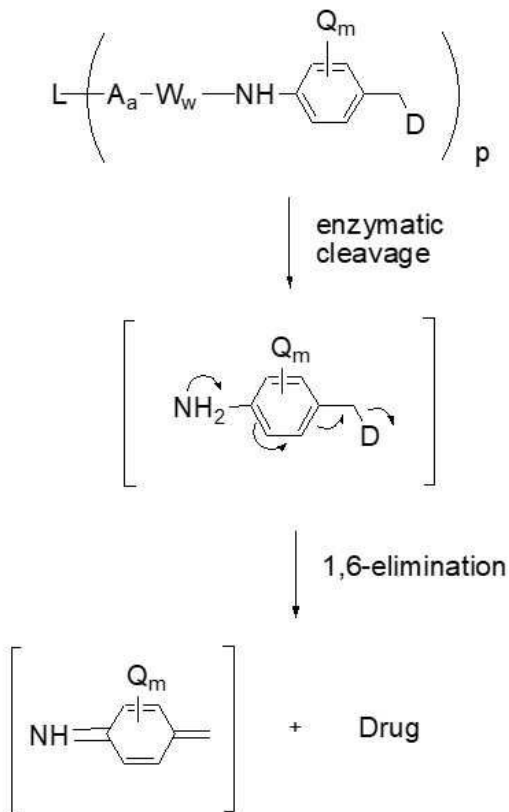


[1002]

[1003] 스킴 2에서, Q는 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -시아노; m은 0-4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20의 범위이다. 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다.

[1004] 특정 이론이나 메커니즘에 얽매이지 않고, 스킴 3은 에테르 또는 아민 연결을 통해 -D에 직접 부착된 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 도시하며, 여기서 D는 약물 유닛의 일부인 산소 또는 질소 기를 포함한다.

[1005] 스킴 3



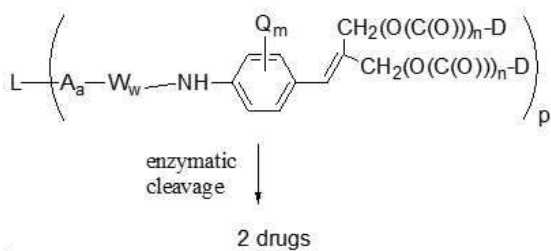
[1006]

[1007] 스킴 3에서, Q는 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -시아노; m은 0-4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20의 범위이다. 단독으로 또는 다른 기의 일부로서, 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 임의로 치환될 수 있다.

[1008] 자기 희생 스페이서의 다른 예는 예를 들어 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체(Hay et al., 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 및 오르토 또는 파라-아미노벤질아세탈과 같은, PAB 기와 전자적으로 유사한 방향족 화합물을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 치환 및 비치환된 4-아미노부티르산 아미드(Rodrigues et al., 1995, Chemistry Biology 2:223), 적절하게 치환된 비시클로[2.2.1] 및 비시클로[2.2.2] 고리 시스템(Storm et al., 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 및 2-아미노페닐프로피온산 아미드(Amsberry et al., 1990, J. Org. Chem. 55:5867)와 같은, 아미드 결합 가수분해 시 고리화를 겪는 스페이서가 사용될 수 있다. 글리신의 α 위치에서 치환된 아민 함유 약물 제거(Kingsbury et al., 1984, J. Med. Chem. 27:1447)도 자기 희생 스페이서의 예이다.

[1009] 일 구현예에서, 스페이서 유닛은 스킴 4에 도시된 바와 같은 분지형 비스(히드록시메틸)-스티렌(BHMS) 유닛이고, 이는 여러 약물을 혼입하고 방출하는데 사용될 수 있다.

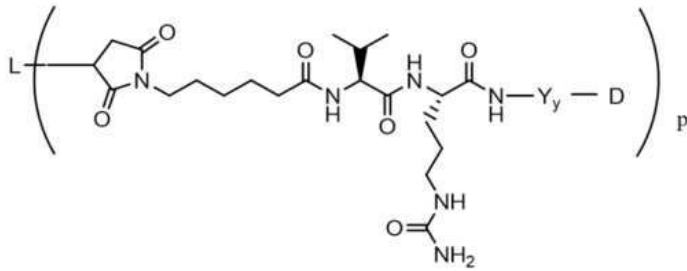
[1010] 스킴 4



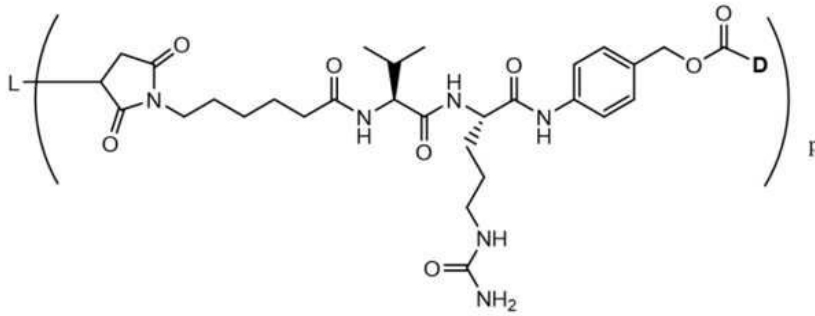
[1011]

[1012] 스킴 4에서, Q는 -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, -C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알





[1026] , 및



[1027]

[1028] 5.3.3.4 약물 로딩

[1029] 약물 로딩은 p로 표시되며 분자 내 항체당 약물 유닛의 평균 수입니다. 약물 로딩은 항체당 1 내지 20 약물 유닛(D)의 범위일 수 있다. 본원에서 제공되는 ADC는 다양한 약물 유닛, 예를 들어 1 내지 20과 접합된 항체 또는 항원 결합 단편의 집합을 포함한다. 접합 반응으로부터 ADC의 제제에서 항체당 약물 유닛의 평균 수는 질량 분광법 및 ELISA 분석과 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. p에 대한 ADC의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, p가 다른 약물 로딩을 갖는 ADC의 특정 값인, 균질 ADC의 분리, 정제 및 특성화는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[1030] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 20의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 18의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 15의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 12의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 10의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 9의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 8의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 7의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 6의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 5의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 4의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 3의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 12의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 10의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 9의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 8의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 7의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 6의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 5의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 4의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 12의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 10의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 9의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 8의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 7의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 6의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 5의 범위이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 4의 범위이다.

[1031] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 1 내지 약 8; 약 2 내지 약 6; 약 3 내지 약 5; 약 3 내지 약 4; 약 3.1 내지 약 3.9; 약 3.2 내지 약 3.8; 약 3.2 내지 약 3.7; 약 3.2 내지 약 3.6; 약 3.3 내지

약 3.8; 또는 약 3.3 내지 약 3.7의 범위이다.

[1032] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 또는 그 이상이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 또는 약 3.9이다.

[1033] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 2 내지 20, 2 내지 19, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 2 내지 15, 2 내지 14, 또는 2 내지 13의 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 3 내지 20, 3 내지 19, 3 내지 18, 3 내지 17, 3 내지 16, 3 내지 15, 3 내지 14, 또는 3 내지 13의 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 1이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 2이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 4이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 3.8이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 5이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 6이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 7이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 8이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 9이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 10이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 11이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 12이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 13이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 14이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 15이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 16이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 17이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 18이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 19이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 ADC에 대한 약물 로딩은 약 20이다.

[1034] 특정 구현예에서, 약물 유닛의 이론적 최대치 미만이 접합 반응 동안 항체에 접합된다. 항체는 예를 들어 약물-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 라이신 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로 항체는 약물 유닛에 연결될 수 있는 많은 유리 및 반응성 시스템인 티올기가 함유하지 않는다; 실제로 항체의 대부분의 시스템인 티올 잔기는 이황화 브릿지로 존재한다. 특정 구현예에서, 항체는 반응성 시스템인 티올기를 생성하기 위해 부분 또는 전체 환원 조건 하에 디티오프레이톨(DTT) 또는 트리카르보닐에틸포스핀(TCEP)과 같은 환원제로 환원될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체는 라이신 또는 시스템인과 같은 반응성 친핵성 기를 나타내기 위해 변성 조건에 적용된다. 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛은 항체 유닛 상의 라이신 잔기를 통해 접합된다. 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛은 항체 유닛 상의 시스템인 잔기를 통해 접합된다.

[1035] 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄에 있다. 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄에 있다. 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 힌지 영역에 있다. 일부 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 Fc 영역에 있다. 다른 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 불변 영역(예를 들어, 중쇄의 CH1, CH2 또는 CH3, 또는 경쇄의 CH1)에 있다. 또 다른 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 VH 프레임워크 영역에 있다. 또 다른 구현예에서, 링커 유닛 또는 약물 유닛에 부착되는 아미노산은 항체 또는 그의 항원 결합 단편의 VL 프레임워크 영역에 있다.

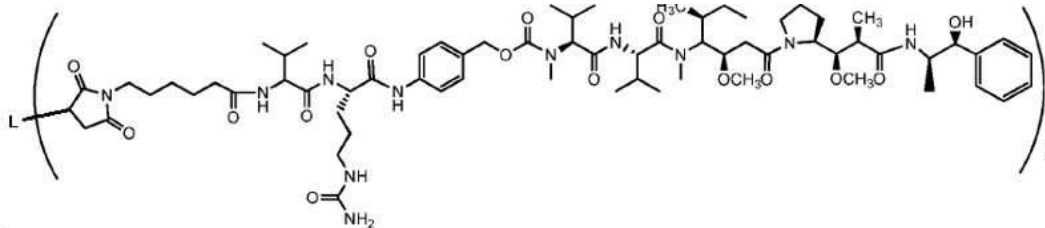
[1036] ADC의 로딩(약물/항체 비율)은 예를 들어 다음과 같은 다양한 방식으로 제어될 수 있다: (i) 항체에 대한 약물-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과량을 제한, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한, (iii) 시스템인 티올 변형을 위한 부분적 또는 제한적 환원 조건, (iv) 링커-약물 부착의 수 및/또는 위치의 제어를 위해 시스템인 잔기의 수 및 위치가 변형되도록 재조합 기술에 의한 항체의 아미노산 서열 조작(본원 및 WO2006/034488에 개시된 바와 같이 제조된 thioMab 또는 thioFab(본원에 전체가 참고로 통합됨)).

[1037] 하나 이상의 친핵성 기가 약물-링커 중간체 또는 링커 시약에 이어 약물 유닛 시약과 반응한 후, 생성된 생성물은 항체 유닛에 부착된 하나 이상의 약물 유닛의 분포를 갖는 ADC 화합물의 혼합물임이 이해되어야 한다. 항체당 약물의 평균 수는 항체에 특이적이고 약물에 특이적인 이중 ELISA 항체 분석에 의해 혼합물로부터 계산될 수 있다. 개별 ADC 분자는 질량 분광법으로 혼합물에서 식별되고 HPLC, 예컨대 소수성 상호작용 크로마토그래피로 분리될 수 있다(예컨대, Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology,

pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate,” Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. “Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates,” Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004 참조). 특정 구현예에서, 단일 로딩 값을 갖는 균질한 ADC는 전기영동 또는 크로마토그래피에 의해 접합 혼합물로부터 분리될 수 있다.

[1038] 항체 약물 접합체의 제조, 스크리닝 및 특성화 방법은 예를 들어, 미국 특허 번호 8,637,642에 기재된 바와 같이, 당해 분야의 기술자에게 공지되어 있고, 그 전체가 참조로 본원에 통합된다.

[1039] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법을 위한 항체 약물 접합체는 AGS-22M6E이고, 이는 미국 특허 번호 8,637,642에 기재된 방법에 따라 제조되고, 다음 화학식을 가지며:



[1040]

[1041] 여기서 L은 Ha22-2(2,4)6.1이고 p는 1 내지 20이다.

[1042] 일부 구현예에서, p는 1 내지 20, 1 내지 10, 1 내지 9, 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 구현예에서, p는 2 내지 10, 2 내지 9, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 구현예에서, p는 약 1이다. 다른 구현예에서, p는 약 2이다. 다른 구현예에서, p는 약 3이다. 다른 구현예에서, p는 약 4이다. 다른 구현예에서, p는 약 5이다. 다른 구현예에서, p는 약 6이다. 다른 구현예에서, p는 약 7이다. 다른 구현예에서, p는 약 8이다. 다른 구현예에서, p는 약 9이다. 다른 구현예에서, p는 약 10이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.1이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.2이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.3이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.4이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.5이다. 다른 구현예에서, p는 약 3.6이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.7이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 3.9이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.0이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.1이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.2이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.3이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.4이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.5이다. 다른 구현예에서, p는 약 4.6이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.7이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.8이다. 일부 구현예에서, p는 약 4.9이다. 일부 구현예에서, p는 약 5.0이다.

[1043] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법에 사용된 ADC는 엔포르투맘 베도틴이다. 엔포르투맘 베도틴은 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 미세소관 교란제(MMAE)에 접합된 완전한 인간 면역글로불린 G1 카파(IgG1K) 항체로 구성된 ADC이다(Challita-Eid PM et al, Cancer Res. 2016;76(10):3003-13]. 엔포르투맘 베도틴은 ADC-191P4D12 복합체의 내재화를 유도하는 세포 표면의 191P4D12 단백질에 결합하여 항종양 활성을 유도하고, 리소좀 구획으로 이동하고, MMAE는 링커의 단백질 분해 절단을 통해 방출된다. MMAE의 세포 내 방출은 이후 튜블린 중합을 방해하여 G2/M기 세포 주기 정지 및 세포사멸적 세포 사멸을 초래한다(Francisco JA et al, Blood. 2003 Aug 15;102(4):1458-65).

[1044] 상기 및 미국 특허 번호 8,637,642에 기재된 바와 같이, AGS-22M6E는 무린 하이브리도마 세포주로부터 유래된 ADC이다. 엔포르투맘 베도틴은 AGS-22M6E ADC의 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포주 유래 등가물이고, 인간 치료에 사용되는 대표적인 제품이다. 엔포르투맘 베도틴은 AGS-22M6E와 동일한 아미노산 서열, 링커 및 세포독성 약물을 갖는다. 엔포르투맘 베도틴과 AGS-22M6E 간의 비교가능성은 191P4D12에 대한 결합 친화성, 시험관 내 세포 독성 및 생체 내 항종양 활성과 같은 광범위한 분석 및 생물학적 특성화 연구를 통해 확인되었다.

[1045] 5.4 약제학적 조성물

[1046] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, 방법에 사용된 ADC는 "약제학적 조성물"로 제공된다. 이러한 약제학적 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 하나 이상의 추가 제제와 조합하여 또는 이와 별도로 제공된다. 또한, 이러한 하나 이상의 추가 제제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 조성물이 제공된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체 및 추가 제제(들)는 치료학적으로

로 허용되는 양으로 존재한다. 약제학적 조성물은 본원에 제공된 방법 및 용도에 따라 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 치료 방법 및 용도를 실행하기 위해 대상체에게 생체의 또는 생체 내 투여될 수 있다. 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 의도된 투여 방법 또는 경로와 양립가능하도록 제형화될 수 있으며; 예시적인 투여 경로가 본원에 제시되어 있다.

- [1047] 일부 구현예에서, 암 또는 종양을 조절하는 항체 약물 접합체의 약제학적 조성물이 제공된다.
- [1048] 본원에 제공된 방법의 특정 구현예에서, ADC를 포함하는 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 다양한 질병 및 장애(예: 암)의 치료 또는 예방에 사용될 수 있는 본원에 개시되거나 당업자에게 공지된 기타 치료 활성제 또는 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 추가의 치료 활성제 또는 화합물은 별도의 약제학적 조성물(들)에 존재할 수 있다.
- [1049] 약제학적 조성물은 전형적으로 치료적 유효량의 본원에 제공된 적어도 하나의 항체 약물 접합체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 제형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 본원에 기재된 하나 이상의 추가 제제를 추가로 포함한다.
- [1050] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 치료 유효량의 항체 약물 접합체를 포함한다. 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
- [1051] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 항체 약물 접합체는 하기 섹션 5.3에 기재된 항체 약물 접합체로부터 선택된다.
- [1052] 특정 구현예에서, 약제학적 조성물은 0.1 내지 100 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 1 내지 20 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 5 내지 15 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 8 내지 12 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 9.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 9.6 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 9.7 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 9.8 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 9.9 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.1 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.2 mg/mL의 농도로 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.3 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.4 mg/mL의 농도로 항체 약물 접합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10.5 mg/mL 농도의 항체 약물 접합체를 포함한다.
- [1053] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 L-히스티딘, TWEEN-20, 및 트레할로스 이수화물 또는 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 염산(HCl) 또는 숙신산을 추가로 포함한다.
- [1054] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물에 유용한 L-히스티딘의 농도는 5 내지 50mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 10 내지 40mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 30mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 25mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 15 내지 35mM 범위이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 16mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 17mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 18mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 19mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 20mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 21mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 22mM이다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물 중 L-히스티딘의 농도는 약 23mM이다. 일부 구현





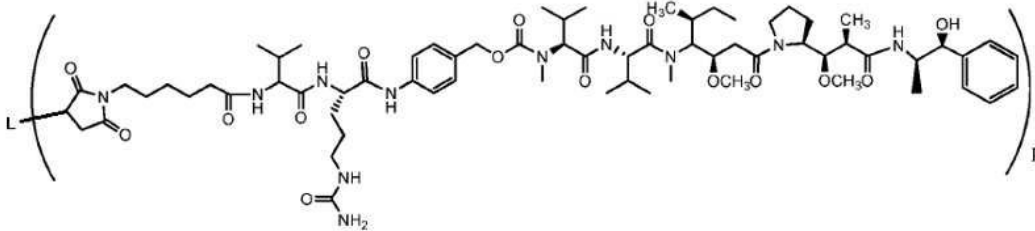
온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.

- [1064] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 HCl을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.3의 pH를 갖는다.
- [1065] 일부 구현예에서, pH는 숙신산에 의해 조정된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 실온에서 약 6.3의 pH를 갖는다.
- [1066] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 5.7 내지 6.3 범위의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.7의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 5.9의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.0의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.1의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.2의 pH를 갖는다. 일부 보다 구체적인 구현예에서, 약제학적 조성물은 숙신산을 포함하고, 약제학적 조성물은 15°C 내지 27°C에서 약 6.3의 pH를 갖는다.
- [1067] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 및 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 또는 약 5%(w/v) 수크로스 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 HCl 또는 숙신산을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25°C에서 약 6.0이다.
- [1068] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25°C에서 약 6.0이다.
- [1069] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 HCl을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25°C에서 약 6.0이다.
- [1070] 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물 및 숙신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25°C에서 약 6.0이다.

[1071] 일부 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5%(w/v) 수크로스 및 속신산을 포함한다. 일부 구현예에서, pH는 실온에서 약 6.0이다. 일부 구현예에서, pH는 25°C에서 약 6.0이다.

[1072] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 것은:

[1073] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:

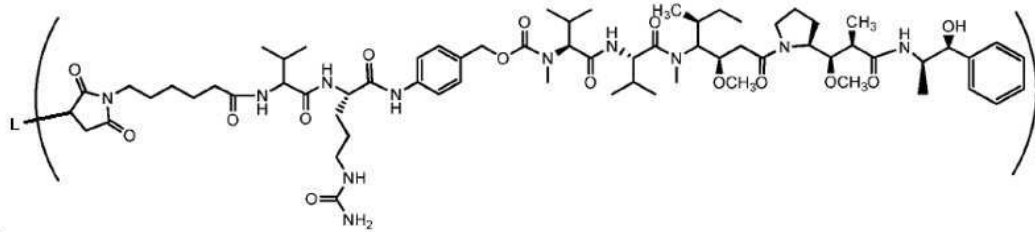


[1074] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고, p는 1 내지 10이고; 및

[1076] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 HCl을 포함하는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25°C에서 약 6.0이다.

[1077] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은:

[1078] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:

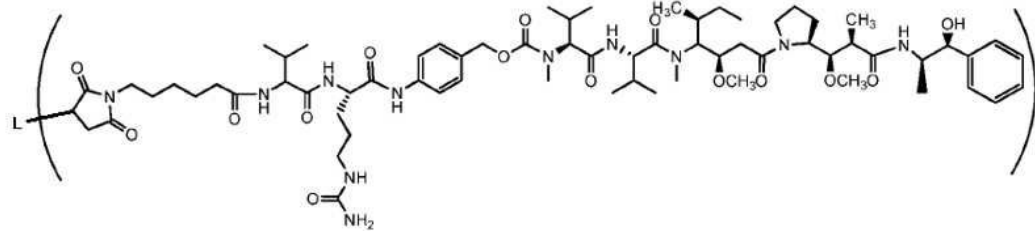


[1080] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고 p는 1 내지 10이고; 및

[1081] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.5%(w/v) 트레할로스 이수화물, 및 속신산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25°C에서 약 6.0이다.

[1082] 또 다른 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은:

[1083] (a) 하기 구조를 포함하는 항체 약물 접합체:



[1085] 여기서 L-은 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 나타내고 p는 1 내지 10이고; 및

[1086] (b) 약 20mM L-히스티딘, 약 0.02%(w/v) TWEEN-20, 약 5.0%(w/v) 수크로스, 및 HCl을 포함하는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하고, 여기서 항체 약물 접합체는 약 10 mg/mL의 농도이고, pH는 25°C에서 약 6.0이다.

[1087] 특정 수치(및 그 수치 범위)가 제공되지만, 특정 구현예에서, 예를 들어 상기 수치(또는 수치 범위)의 2%, 5%, 10%, 15% 또는 20% 내의 수치 값이 또한 고려되는 것으로 이해된다. 다른 예시적인 약제학적 조성물은 하기 실험 섹션에서 제공된다.

- [1088] 비히클의 1차 용매는 본질적으로 수성 또는 비-수성일 수 있다. 또한, 비히클은 약제학적 조성물의 pH, 삼투압 농도, 점도, 무균성 또는 안정성을 변경하거나 유지하기 위한 다른 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 비히클은 수성 완충제이다. 다른 구현예에서, 비히클은 예를 들어 염화나트륨 및/또는 시트르산나트륨을 포함한다.
- [1089] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 본원에 기재된 바와 같이, 항체 약물 접합체 및/또는 추가 제제의 방출 속도를 변형 또는 유지하기 위한 또 다른 약제학적으로 허용되는 제형제를 함유할 수 있다. 이러한 제형제는 서방성 제형의 제조에 숙련된 기술자에게 알려진 물질을 포함한다. 약학적으로 및 생리학적으로 허용되는 제형제에 관한 추가 참조를 위해, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) pages 1435-1712, The Merck Index, 12th Ed. (1996, Merck Publishing Group, Whitehouse, NJ); 및 Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms (1993, Technic Publishing Co., Inc., Lancaster, Pa.) 참조. 투여에 적절한 추가의 약제학적 조성물은 당업계에 공지되어 있고 본원에 제공된 방법 및 조성물에 적용가능하다.
- [1090] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 액체 형태이다. 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 동결건조된다.
- [1091] 약제학적 조성물은 이의 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제형화될 수 있다. 따라서, 약제학적 조성물은 비경구(예를 들어, 피하(s.c.), 정맥내, 근육내, 또는 복강내), 피내, 경구(예를 들어, 섭취), 흡입, 강내, 두개내 및 경피(국소)를 포함하는 경로에 의한 투여에 적합한 부형제를 포함한다. 다른 예시적인 투여 경로가 본원에 제시되어 있다.
- [1092] 약제학적 조성물은 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 본원에 개시되거나 당업자에게 공지된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 예를 들어 멸균 주사용 용액 또는 비경구적으로 허용되는 무독성 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄디올의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 희석제, 용매 및 분산 매질은 물, 링거 용액, 등장성 염화나트륨 용액, Cremophor EL™(BASF, Parsippany, NJ) 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 및 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 또한, 멸균 고정 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 임의의 블랜드 고정 오일을 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용된다. 특정 주사제 제형의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제를 포함함으로써 달성될 수 있다(예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴).
- [1093] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입 또는 이식에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 복강내, 척수강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활막내 및 피하 투여를 포함한다.
- [1094] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템 및 주사 전 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태를 포함하여 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약학 분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다(예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, supra 참조).
- [1095] 일 구현예에서, 비경구 투여용 약제학적 조성물은 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비수성 비히클, 항균제 또는 미생물 성장에 대한 방부제, 안정제, 용해도 향상제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리 또는 킬레이트제, 동결보호제, 동결건조보호제, 증점제, pH 조정제 및 불활성 가스를 포함하지만 이에 국한되지 않는, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.
- [1096] 일 구현예에서, 적합한 수성 비히클은 물, 식염수, 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 염화나트륨 주사, 링거 주사, 등장성 포도당 주사, 멸균수 주사, 포도당 및 젖산 링거 주사를 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 비수성 비히클은 식물성 고정유, 피마자유, 옥수수유, 면실유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 경화 식물성유, 경화 대두유 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세라이드, 및 야자씨 오일을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 수-혼화성 비히클은 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예: 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드, 및 디메틸 술폰시드를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [1097] 일 구현예에서, 적합한 항미생물제 또는 방부제는 페놀, 크레졸, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프

로필 p-하이드록시벤조에이트, 티메로살, 염화벤잘코늄(예: 염화벤제토늄), 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 등장제는 염화나트륨, 글리세린 및 텍스트로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 완충제는 포스페이트 및 시트레이트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 국소 마취제에는 염산프로카인을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 적합한 현탁제 및 분산제는 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 것들이다. 적합한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80, 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함하는 본원에 기재된 것들을 포함한다. 적합한 격리 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 pH 조절제는 수산화나트륨, 염산, 시트르산 및 젖산을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 적합한 착화제는 a-시클로텍스트린, b-시클로텍스트린, 히드록시프로필-b-시클로텍스트린, 술포부틸에테르-b-시클로텍스트린 및 술포부틸에테르 7-b-시클로텍스트린을 포함하는 시클로텍스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS)을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다.

- [1098] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 단일 또는 다중 투여량 투여를 위해 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알 또는 주사기에 포장된다. 다중 투여량 비경구 제형은 정균 또는 정진균 농도의 항균제를 함유할 수 있다. 모든 비경구 제형은 당업계에 공지되고 실행되는 바와 같이 멸균되어야 한다.
- [1099] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 동결건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 현탁액으로서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 사용 전에 비히클로 재구성되는 멸균 건조 불용성 생성물로서 제공된다. 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 에멀전으로 제공된다.
- [1100] 일 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 지연형, 지속형, 펄스형, 제어형, 표적형 및 계획형 방출 형태를 포함하는 즉시 또는 변형 방출 투여량 형태로 제형화될 수 있다.
- [1101] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제가 본원에서 예시된다.
- [1102] 약제학적 조성물은 또한 임플란트, 리포솜, 하이드로겔, 전구약물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이, 신체로부터의 신속한 분해 또는 제거로부터 조성물을 보호하기 위한 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질은 단독으로 또는 왁스와 조합하여 사용될 수 있다. 주사 가능한 약제학적 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함함으로써 달성될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다.
- [1103] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 -80°C, 4°C, 25°C 또는 37°C에서 보관될 수 있다.
- [1104] 동결건조된 조성물은 본원에 제공된 액체 약제학적 조성물을 동결 건조함으로써 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 동결건조된 약제학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약제학적 제형은 용액, 에멀전 및 기타 혼합물로서 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이다. 이들은 또한 고체 또는 겔로 재구성 및 제형화될 수 있다.
- [1105] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 동결건조 제형의 제조는 동결 건조, 무균 여과, 바이알 채우기를 위한 제형화된 벌크 용액의 배칭, 동결 건조기 챔버에서 바이알 동결 후 동결 건조, 스토핑 및 캡핑을 포함한다.
- [1106] 동결건조제는 동결건조된 제형을 제조하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, VirTis Genesis Model EL 과일릿 유닛이 사용될 수 있다. 상기 유닛은 3개의 작업 선반(총 사용 가능한 선반 면적 약 0.4 제곱미터)이 있는 챔버, 외부 응축기 및 기계식 진공 펌핑 시스템을 혼입한다. 캐스케이드 기계식 냉동은 선반을 -70°C 이하로, 외부 콘덴서를 -90°C 이하로 냉각하는 것을 가능하게 한다. 선반 온도와 챔버 압력은 각각 +/- 0.5°C 및 +/- 2 미크론(milliTorr)으로 자동 제어되었다. 상기 유닛에는 정전용량 압력계 진공 게이지, Pirani 진공 게이지, 압력 변환기(0에서 1기압까지 측정) 및 상대 습도 센서가 장착되어 있다.
- [1107] 동결건조된 분말은 본원에 제공된 항체 약물 접합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 유도체를 적합한 용매에 용해시켜 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 동결건조된 분말은 멸균된 것이다. 당해 분야의 숙련자에게 공지된 표준 조건하에서 동결건조에 이은 용액의 후속 멸균 여과는 원하는 제형을 제공한다. 일 구현예에서, 생성된 용

액은 동결건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각 바이알은 단일 투여량 또는 다중 투여량의 항체 약물 접합체를 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 약 4°C 내지 실온과 같은 적절한 조건에서 보관될 수 있다.

- [1108] 주사용수로 상기 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위해 동결건조된 분말은 멸균수 또는 기타 적절한 부형제에 첨가된다. 이러한 양은 특정 필요에 따라 경험적으로 결정되고 조정될 수 있다.
- [1109] 예시적인 재구성 절차는 다음과 같이 예시된다: (1) 5mL 또는 3mL 주사기를 18 또는 20 게이지 바늘로 맞추고 주사기를 주사용수(WFI) 등급의 물로 채운다; (2) 주사기 눈금을 사용하여 적절한 양의 WFI를 측정하여 주사기에 기포가 없는지 확인한다; (3) 고무 마개를 통해 바늘을 삽입한다; (4) 주사기의 전체 내용물을 바이알 벽 아래의 용기에 제공하고, 주사기와 바늘을 제거하고 날카로운 용기에 넣는다; (5) 완전히 재구성될 때까지(예: 약 20-40초) 전체 바이알 내용물을 조심스럽게 가용화하도록 계속해서 바이알을 휘젓고, 거품을 일으킬 수 있는 단백질 용액의 과도한 교반을 최소화한다.
- [1110] 5.5 병용 요법에서 약제학적 조성물을 사용하는 방법
- [1111] 본원에 제공된 약제학적 조성물을 화학요법 또는 방사선 또는 둘 모두와 조합하여 사용하여 종양 세포의 성장을 억제하는 방법은 화학요법 또는 방사선 테라피, 뿐만 아니라 이들의 임의의 조합을 개시하기 전, 개시하는 동안 또는 개시한 후에 본 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다(즉, 화학요법 및/또는 방사선 요법을 개시하기 전 및 도중, 전 및 후, 도중 및 후, 또는 전, 도중 및 후). 치료 프로토콜과 특정 환자의 필요에 따라, 상기 방법은 가장 효과적인 치료를 제공하고 궁극적으로 환자의 수명을 연장할 방식으로 수행된다.
- [1112] 화학요법제의 투여는 비경구 및 장 경로에 의한 전신을 포함하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 일 구현예에서, 화학요법제는 별도로 투여된다. 화학요법제 또는 화학요법의 특정 예는 시스플라틴, 다카르바진(DTIC), 닥티노마이신, 메클로레타민(질소 머스타드), 스트렙토조신, 시클로포스파미드, 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 독소루비신(아드리아마이신), 다우노루비신, 프로카바진, 미토마이신, 시타라빈, 에토포사이드, 메토틀렉세이트, 5-플루오로우라실, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 파클리탁셀(탁솔), 도세탁셀(탁소테레), 알데스류킨, 아스파라기나제, 부셀판, 카보플라틴, 클라드리빈, 다카바진, 플록수리딘, 플루다라빈, 하이드록시우레아, 이포스파마이드, 인터페론 알파, 류프롤라이드, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토피린, 플리카마이신, 미토탄, 페가스파가제, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 스트렙토조신, 타목시펜, 테니포사이드, 테스토라톤, 티오구아닌, 티오테파, 우라실 머스타드, 비노렐빈, 쟈시타빈, 클로람부실, 탁솔 및 이들의 조합을 포함한다.
- [1113] 본원에 제공된 약제학적 조성물과 조합하여 사용되는 방사선원은 치료되는 환자의 외부 또는 내부에 있을 수 있다. 방사선원이 환자 외부에 있는 경우, 상기 테라피는 외부 빔 방사선 테라피(EBRT)이라고 한다. 방사선원이 환자 내부에 있는 경우, 치료는 근접 치료(BT)라고 한다.
- [1114] 상기 기재된 치료 요법은 예를 들어, 추가 화학 요법, 암 백신, 신호 전달 억제제, 비정상적인 세포 성장 또는 암 치료에 유용한 제제, 항체(예: WO/2005/092380(Pfizer)에 기술된 항-CTLA-4 항체) 또는 사이토카인 및 IGF-1R에 결합함으로써 종양 성장을 억제하는 다른 리간드와 같은, 추가 암 치료제 및/또는 요법과 추가로 조합될 수 있다.
- [1115] 포유동물이 추가 화학요법을 받는 경우, 상기 기재된 화학요법제가 사용될 수 있다. 또한, 성장 인자 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 혈관신생 억제제 및 항안드로젠이 사용될 수 있다. 예를 들어, 항호르몬제, 예를 들어 Nolvadex(타목시펜)와 같은 항에스트로겐 또는 Casodex(4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술폰닐)-2-히드록시-2-메틸-3- '-(트리플루오로메틸)프로피오아닐리드)와 같은 항안드로젠이 사용될 수 있다.
- [1116] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제약은 예를 들어 암을 치료하기 위한, 제2 치료제와 조합하여 사용된다.
- [1117] 일부 구현예에서, 제2 치료제는 면역 체크포인트 억제제이다. 본원에 사용된 용어 "면역 체크포인트 억제제" 또는 "체크포인트 억제제"는 하나 이상의 체크포인트 단백질을 전체적으로 또는 부분적으로 감소, 억제, 간섭 또는 조절하는 분자를 의미한다. 특정 이론에 제한되지 않고, 체크포인트 단백질은 T-세포 활성화 또는 기능을 조절한다. 수많은 체크포인트 단백질은 CTLA-4 및 이의 리간드 CD80 및 CD86; 및 리간드 PD-L1 및 PD-L2를 갖는 PD-1과 같이, 알려져 있다(Pardoll, Nature Reviews Cancer, 2012, 12, 252-264). 이 단백질은 T 세포 반응의 공동 자극 또는 억제 상호 작용을 담당하는 것으로 나타난다. 면역 체크포인트 단백질은 자가 관용과 생리적 면역 반응의 지속 기간 및 진폭을 조절하고 유지하는 것으로 나타난다. 면역 체크포인트 억제제는 항체를 포함하

거나 항체에서 유래된다.

- [1118] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 일 구현예에서, CTLA-4 억제제는 항-CTLA-4 항체이다. 항 CTLA 4 항체의 예는 미국 특허 번호: 5,811,097; 5,811,097; 5,855,887; 6,051,227; 6,207,157; 6,682,736; 6,984,720; 및 7,605,238에 기재된 것들을 포함하나, 이에 국한되지는 않으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 통합된다. 일 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 트레멜리무맙(티실리무맙 또는 CP-675,206으로도 공지됨)이다. 또 다른 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙(MDX-010 또는 MDX-101로도 알려짐)이다. 이필리무맙은 CTLA-4에 결합하는 완전한 인간 단일클론 IgG 항체이다. 이필리무맙은 상표명 Yervoy™로 판매된다.
- [1119] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제이다. PD-1/PD-L1 억제제의 예는 미국 특허 번호 7,488,802; 7,943,743; 8,008,449; 8,168,757; 8,217,149 및 PCT 특허 출원 공개 번호 W02003042402, W02008156712, W02010089411, W02010036959, W02011066342, W02011159877, W02011082400, 및 W02011161699에 설명된 것들을 포함하지만 이에 국한되지는 않으며, 이들 모두는 그 전체가 본원에 통합된다.
- [1120] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 일 구현예에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 BGB-A317, 니블루맙(ONO-4538, BMS-936558 또는 MDX1106으로도 공지됨) 또는 펌브롤리주맙(MK-3475, SCH 900475 또는 람브롤리주맙으로도 공지됨)이다. 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니블루맙이다. 니블루맙은 인간 IgG4 항-PD-1 단일클론 항체이며, 상표명 Opdivo™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 펌브롤리주맙이다. 펌브롤리주맙은 인간화 단클론성 IgG4 항체이며 상품명 Keytruda™로 판매된다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체인 CT-011이다. 단독 투여된 CT-011은 재발 시 급성 골수성 백혈병(AML) 치료에서 반응을 나타내지 못했다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 융합 단백질인 AMP-224이다. 또 다른 구현예에서, PD-1 항체는 BGB-A317이다. BGB-A317은 Fc 감마 수용체 I에 결합하는 능력이 특이적으로 엔지니어링되고, PD-1에 고유한 결합 특징을 갖고, 높은 친화성과 우수한 표적 특이성을 갖는, 단일클론 항체이다.
- [1121] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 일 구현예에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 MEDI4736(두르발루맙)이다. 또 다른 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559(MDX-1105-01로도 공지됨)이다. 또 다른 구현예에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙(MPDL3280A 및 Tecentriq®으로도 공지됨)이다.
- [1122] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 PD-L2 억제제이다. 일 구현예에서, PD-L2 억제제는 항-PD-L2 항체이다. 일 구현예에서, 항-PD-L2 항체는 rHlgM12B7A이다.
- [1123] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 림프구 활성화 유전자-3(LAG-3) 억제제이다. 일 구현예에서, LAG-3 억제제는 가용성 Ig 융합 단백질인 IMP321이다(Brignone et al., J. Immunol., 2007, 179, 4202-4211). 또 다른 구현예에서, LAG-3 억제제는 BMS-986016이다.
- [1124] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 B7 억제제이다. 일 구현예에서, B7 억제제는 B7-H3 억제제 또는 B7-H4 억제제이다. 일 구현예에서, B7-H3 억제제는 항-B7-H3 항체인 MGA271이다(Loo et al., Clin. Cancer Res., 2012, 3834).
- [1125] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 TIM3(T-세포 면역글로불린 도메인 및 뮤신 도메인 3) 억제제이다(Fourcade et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2175-86; Sakuishi et al., J. Exp. Med., 2010, 207, 2187-94).
- [1126] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 OX40(CD134) 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-OX40 항체이다. 일 구현예에서, 항-OX40 항체는 항-OX-40이다. 또 다른 구현예에서, 항-OX40 항체는 MEDI6469이다.
- [1127] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 GITR 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-GITR 항체이다. 일 구현예에서, 항-GITR 항체는 TRX518이다.
- [1128] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD137 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD137 항체이다. 일 구현예에서, 항-CD137 항체는 우렐루맙이다. 또 다른 구현예에서, 항-CD137 항체는 PF-05082566이다.
- [1129] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 CD40 효능제이다. 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 항-CD40 항체이다. 일 구현예에서, 항-CD40 항체는 CF-870,893이다.
- [1130] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 재조합 인간 인터루킨-15(rhIL-15)이다.
- [1131] 일 구현예에서, 체크포인트 억제제는 IDO 억제제이다. 일 구현예에서, IDO 억제제는 INCB024360이다. 또 다른

구현예에서, IDO 억제제는 인독시모드이다.

- [1132] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 조합 테라피는 본원에 기재된 체크포인트 억제제(동일하거나 상이한 부류의 체크포인트 억제제 포함) 중 둘 이상을 포함한다. 더욱이, 본원에 기술된 조합 테라피는 본원에 기술되고 당업계에서 이해되는 질병을 치료하는데 적절한 경우 본원에 기술된 하나 이상의 제2 활성제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [1133] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본 약제학적 조성물의 투여 전에 투여된다. 다른 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 약제학적 조성물과 동시에 (예를 들어, 동일한 투여 기간에) 투여된다. 또 다른 구현예에서, 체크포인트 억제제는 본원에 제공된 약제학적 조성물의 투여 후에 투여된다.
- [1134] 일부 구현예에서, 체크포인트 억제제의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [1135] 체크포인트 억제제의 투여량은 약 0.1 $\mu$ g/ml 내지 약 450 $\mu$ g/ml의 혈청 역가를 초래하고, 일부 구현예에서 적어도 0.1 $\mu$ g/ml, 적어도 0.2 $\mu$ g/ml, 적어도 0.4 $\mu$ g/ml, 적어도 0.5 $\mu$ g/ml, 적어도 0.6 $\mu$ g/ml, 적어도 0.8 $\mu$ g/ml, 적어도 1 $\mu$ g/ml, 적어도 1.5 $\mu$ g/ml, 예를 들어, 적어도 2 $\mu$ g/ml, 적어도 5 $\mu$ g/ml, 적어도 10 $\mu$ g/ml, 적어도 15 $\mu$ g/ml, 적어도 20 $\mu$ g/ml, 적어도 25 $\mu$ g/ml, 적어도 30 $\mu$ g/ml, 적어도 35 $\mu$ g/ml, 적어도 40 $\mu$ g/ml, 적어도 50 $\mu$ g/ml, 적어도 75 $\mu$ g/ml, 적어도 100 $\mu$ g/ml, 적어도 125 $\mu$ g/ml, 적어도 150 $\mu$ g/ml, 적어도 200 $\mu$ g/ml, 적어도 250 $\mu$ g/ml, 적어도 300 $\mu$ g/ml, 적어도 350 $\mu$ g/ml, 적어도 400 $\mu$ g/ml, 또는 적어도 450 $\mu$ g/ml는 암의 예방 및/또는 치료를 위해 인간에게 투여될 수 있다. 사용될 체크포인트 억제제의 정확한 투여량은 또한 투여 경로 및 대상체에서 암의 심각성에 따라 달라질 것이며, 의사의 판단과 환자 개개인의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.
- [1136] 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 체크포인트 억제제(예를 들어, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제)의 투여량은 전형적으로 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예를 들어 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 9.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 10.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 15.0 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 20.0 mg/kg이다.
- [1137] 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 기밀 밀봉된 용기에 건조 멸균된 동결건조 분말 또는 물이 없는 농축물로서 공급되고, 예를 들어 물 또는 식염수를 사용하여 대상체에 투여하기에 적절한 농도로 재구성될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체는 기밀 밀봉된 용기에 건조 멸균 동결건조 분말로서 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 3 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 25 mg, 적어도 30 mg, 적어도 35 mg, 적어도 45mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 75 mg, 적어도 80 mg, 적어도 85 mg, 적어도 90 mg, 적어도 95 mg, 또는 적어도 100 mg의 유닛 투여량으로 공급된다. 동결건조된 항체 약물 접합체는 원래의 용기에 넣어 2 내지 8 $^{\circ}$ C에서 보관될 수 있고, 항체 약물 접합체는 재구성된 후 12시간 이내, 예를 들어 6시간 이내, 5시간 이내, 3시간 이내, 또는 1시간 이내 투여될 수 있다. 대안적인 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물은 항체 약물 접합체의 양 및 농도를 나타내는 기밀 밀봉된 용기에 액체 형태로 공급된다. 특정 구현예에서, 항체 약물 접합체의 액체 형태는 적어도 0.1 mg/ml, 적어도 0.5 mg/ml, 적어도 1 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 적어도 10 mg/ml, 적어도 15 mg/ml, 적어도 25 mg/ml, 적어도 30 mg/ml, 적어도 40 mg/ml, 적어도 50 mg/ml, 적어도 60 mg/ml, 적어도 70 mg/ml, 적

어도 80 mg/ml, 적어도 90 mg/ml, 또는 적어도 100 mg/ml의 기밀 밀봉된 용기에 공급된다.

- [1138] 5.6 방법에 대한 ADC의 투여량
- [1139] 일부 구현예에서, 암의 예방 및/또는 치료에 효과적일, 본원에서 제공되는 약제학적 조성물 또는 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본원에서 제공되는 항체 약물 접합체)의 양은 표준 임상 기술로 결정될 수 있다.
- [1140] 따라서, 약 0.1 $\mu$ g/ml 내지 약 450 $\mu$ g/ml, 일부 구현예에서 적어도 0.1 $\mu$ g/ml, 적어도 0.2 $\mu$ g/ml, 적어도 0.4 $\mu$ g/ml, 적어도 0.5 $\mu$ g/ml, 적어도 0.6 $\mu$ g/ml, 적어도 0.8 $\mu$ g/ml, 적어도 1 $\mu$ g/ml, 적어도 1.5 $\mu$ g/ml, 예를 들어, 적어도 2 $\mu$ g/ml, 적어도 5 $\mu$ g/ml, 적어도 10 $\mu$ g/ml, 적어도 15 $\mu$ g/ml, 적어도 20 $\mu$ g/ml, 적어도 25 $\mu$ g/ml, 적어도 30 $\mu$ g/ml, 적어도 35 $\mu$ g/ml, 적어도 40 $\mu$ g/ml, 적어도 50 $\mu$ g/ml, 적어도 75 $\mu$ g/ml, 적어도 100 $\mu$ g/ml, 적어도 125 $\mu$ g/ml, 적어도 150 $\mu$ g/ml, 적어도 200 $\mu$ g/ml, 적어도 250 $\mu$ g/ml, 적어도 300 $\mu$ g/ml, 적어도 350 $\mu$ g/ml, 적어도 400 $\mu$ g/ml, 또는 적어도 450 $\mu$ g/ml의 혈청 역가를 초래하는, 약제학적 조성물 중 항체 약물 접합체의 투여량은 암의 예방 및/또는 치료를 위해 인간에게 투여될 수 있다. 제형에 사용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로 및 대상체에서 암의 심각성에 따라 달라질 것이며, 의사의 판단과 환자 개개인의 상황에 따라 결정되어야 함이 이해되어야 한다.
- [1141] 유효 투여량은 시험관 내 또는 동물 모델 테스트 시스템에서 유래된 투여량-반응 곡선에서 외삽될 수 있다.
- [1142] 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물의 경우, 환자에게 투여되는 항체 약물 접합체의 투여량은 전형적으로 대상체 체중의 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg 내지 약 75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 예를 들어 대상체 체중의 1 mg/kg 내지 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 0.75 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1.25 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 1.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 2.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 3.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 4.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 5.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 6.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 7.5 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8 mg/kg이다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 대상체 체중의 약 8.5 mg/kg이다.
- [1143] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체는 기준선에서 환자의 실제 체중을 기준으로 투여되며 투여량은 환자의 체중이 이전 주기의 기준선에서 10% 이상 변화하거나 투여량 조정이 충족되지 않는 한 변경되지 않을 것이다. 일부 구현예에서, 체중이 100kg을 초과하는 환자를 제외하고 실제 체중이 사용될 것이며, 이러한 경우에 투여량은 100kg의 체중을 기준으로 계산될 것이다. 일부 구현예에서, 최대 투여량은 1.00 mg/kg 투여량 수준을 받는 환자에 대해 100 mg이고 1.25 mg/kg 투여량 수준을 받는 환자에 대해 125 mg이다.
- [1144] 일 구현예에서, 본 약제학적 조성물에서 제형화된 항체 약물 접합체의 약 100 mg/kg 이하, 약 75 mg/kg 이하, 약 50 mg/kg 이하, 약 25 mg/kg 이하, 약 10 mg/kg 이하, 약 5 mg/kg 이하, 약 1.5 mg/kg 이하, 약 1.25 mg/kg 이하, 약 1 mg/kg 이하, 약 0.75 mg/kg 이하, 약 0.5 mg/kg 이하, 또는 약 0.1 mg/kg 이하는 암을 치료하기 위해 5회, 4회, 3회, 2회 또는 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 항체 약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물은 약 1-12회 투여되며, 여기서 투여량은 필요에 따라 의사에 의해 결정되는 바와 같이, 예컨대, 매주, 격주, 매월, 격월, 3개월마다 등으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 더 낮은 투여량(예를 들어, 0.1-15 mg/kg)이 더 자주(예를 들어, 3-6회) 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 더 높은 투여량(예를 들어, 25-100 mg/kg)이 덜 빈번하게(예를 들어, 1-3회) 투여될 수 있다.
- [1145] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 2주 주기마다(예: 약 14일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,

17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1146] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 3주 주기마다(예: 약 21일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1147] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 4주 주기마다(예: 약 28일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 또는 26회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1148] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 약 1개월 주기마다(예: 약 30일), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1149] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 약 2개월 주기마다(예: 약 60일), 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일하거나 동일하지 않을 수 있음).

[1150] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 접합체의 단일 투여량은 일정 기간(예: 1년) 동안 약 3개월 주기마다(예: 약 120일), 1, 2, 3, 또는 4회, 암을 예방 및/또는 치료하기 위해 환자에게 투여되고, 여기서 투여량은 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 5 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 15 mg/kg, 약 20 mg/kg, 약 25 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 35 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 45 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 55 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 65 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 75 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 85 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 95 mg/kg, 약 100 mg/kg, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다(즉, 각 투여량, 월간 투여량은 동일

하거나 동일하지 않을 수 있음).

- [1151] 특정 구현예에서, 환자에게 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체의 투여량에 대한 투여 경로는 비강내, 근육내, 정맥내 또는 이들의 조합이지만, 본원에 기재된 다른 경로도 허용가능하다. 각 투여량은 동일한 투여 경로로 투여되거나 투여되지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 다중 투여 경로를 통해 동시에 또는 하나 이상의 추가 치료제의 다른 투여량에 후속적으로 투여될 수 있다.
- [1152] 일부 더 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. .
- [1153] 일부 더 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 3주 주기마다 2회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입을 통해 대상체의 체중의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 3주 주기의 1일 및 8일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 각 3주 주기로 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 매 3주 주기의 1일에 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 펌브롤리주맙이고, 여기서 펌브롤리주맙은 약 30분에 걸쳐 약 200 mg의 양으로 투여된다. 다른 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙이고, 여기서 아테졸리주맙은 약 60분 또는 30분에 걸쳐 약 1200 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 전이성 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행성 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다.
- [1154] 다른 보다 구체적인 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 매 4주 주기마다 3회 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 대상체 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 1 mg/kg, 약 1.25 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 28일(4주) 주기마다 1, 8 및 15일에 투여된다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물로 제형화된 항체 약물 집합체는 28일(4주) 주기의 1, 8 및 15일에 약 30분에 걸쳐 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 방법은 각 4주 주기에서 1회 이상 정맥내(IV) 주사 또는 주입에 의해 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 펌브롤리주맙이다. 다른 구현예에서, 면역 체크포인트 억제제는 아테졸리주맙이다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 전이성 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 항체 약물 집합체는 면역 체크포인트 억제제로 치료하는 동안 또는 치료 후에 질병 진행 또는 재발을 나타낸 국소 진행성 요로상피 또는 방광암 환자에게 투여된다.
- [1155] 본 발명은 일반적으로 다수의 구현예를 설명하기 위해 긍정적인 언어를 사용하여 여기에 개시된다. 본 발명은 또한 물질 또는 재료, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 어세이 또는 분석과 같은 특정 주제가 전체 또는 부분적으로 제외되는 구현예를 구체적으로 포함한다. 따라서, 본 발명이 본 발명이 포함하지 않는다는 측면에서 본원에서 일반적으로 표현되지 않더라도, 본 발명에 명시적으로 포함되지 않은 관점은 그럼에도 불구하고 본원에 개시된다.
- [1156] 본 발명을 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 베스트 모드를 포함하여 본 발명의 특정 구현예가 여기에 설명되어 있다. 진술한 설명을 읽을 때, 개시된 구현예의 변형이 본 기술 분야에서 일하는 개인에게 명백해질 수 있고, 숙련된 기술자가 그러한 변형을 적절하게 사용할 수 있을 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 여기에 구체적으로 설명된 것과는 다르게 실시되고, 본 발명은 적용 가능한 법률이 허용하는 바에 따라 여기에 첨부된 청구범위에 인용된 주제의 모든 수정 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본원에서 달리 나타내지 않거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 모든 가능한 변형에서 진술한 요소의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.
- [1157] 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 출원, 수탁 번호 및 기타 참고 문헌은 각각의 개별 간행물 또는 특허 출

원이 구체적이고 개별적으로 참조로 통합되는 것으로 표시된 것처럼 그 전체가 참조로 여기에 통합된다. 여기에 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 공개될 목적으로만 제공된다. 본원의 어떠한 내용도 본 발명이 선행 발명으로 인해 그러한 공개보다 선행할 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다. 또한, 제공된 발행일은 실제 발행일과 다를 수 있으므로 독립적으로 확인이 필요할 수 있다.

- [1158] 본 발명의 많은 구현예가 설명되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 수정이 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 실험 섹션의 설명은 예시를 위한 것이지 청구범위에 기재된 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.
- [1159] 6. 실시예
- [1160] 다음은 연구에 사용된 다양한 방법 및 재료에 대한 설명이며, 본 발명의 제조 및 사용 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되고, 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하기 위한 것이 아니며, 아래의 실험들이 수행되었음을 나타내기 위한 것도 아니며, 수행할 수 있는 모든 실험을 나타내기 위한 것도 아니다. 현재 시제로 작성된 예시적인 설명이 반드시 수행된 것은 아니며, 오히려 설명이 본 발명의 교시와 관련된 데이터 등을 생성하기 위해 수행될 수 있음을 이해해야 한다. 사용된 수치(예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력했지만, 일부 실험 오류 및 편차를 고려되어야 한다.
- [1161] 실시예 1 - Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE 생체 내 종양 성장 억제
- [1162] 종양 조직의 세포 표면에서 191P4D12의 현저한 발현은 정상 조직에서의 제한적인 발현과 함께 191P4D12를 항체 테라피 및 유사하게 ADC를 통한 테라피의 좋은 표적으로 만든다. 따라서, 인간 방광, 폐, 유방 및 췌장암 이종 이식 마우스 모델에서 Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE의 치료 효능이 평가된다.
- [1163] 종양 성장 및 전이 형성에 대한 항체 약물 접합체 효능은 마우스 암 이종이식 모델에서 연구된다(예: 피하 및 정위(orthotopically)).
- [1164] 피하(s.c.) 종양은 수컷 SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 Matrigel(Collaborative Research)과 1:1 희석으로 혼합된  $5 \times 10^4$ - $10^6$  암세포의 주사에 의해 생성된다. 종양 형성에 대한 ADC 효능을 테스트하기 위해, ADC 주사는 종양 세포 주사와 같은 날에 시작된다. 대조군으로서, 마우스에 정제된 인간 IgG 또는 PBS; 또는 인간 세포에서 발현되지 않는 관련 없는 항원을 인식하는 정제된 MAb를 주입한다. 예비 연구에서, 종양 성장에 대한 대조군 IgG 또는 PBS 간에 차이가 발견되지 않았다. 종양 크기는 캘리퍼스 측정에 의해 결정되고, 종양 부피는 너비<sup>2</sup> x 길이/2로 계산되며, 여기서 너비는 가장 작은 치수이고 길이는 가장 큰 치수이다. 직경이 1.5cm보다 큰 피하 종양이 있는 마우스가 희생된다.
- [1165] 이종이식 암 모델의 장점은 신생혈관 및 혈관신생을 연구하는 능력이다. 종양 성장은 부분적으로 새로운 혈관 발달에 의존한다. 모세 혈관계와 발달하는 혈액 네트워크는 숙주 기원이지만 신생 혈관계의 시작과 구조는 이종 이식 종양에 의해 조절된다. (Davidoff et al., Clin Cancer Res. (2001) 7:2870; Solesvik et al., Eur J Cancer Clin Oncol. (1984) 20:1295). 혈관신생에 대한 항체 및 소분자의 효과는 종양 조직 및 그 주변 미세환경의 IHC 분석과 같은 당업계에 공지된 절차에 따라 연구된다.
- [1166] 191P4D12 ADC:
- [1167] 191P4D12에 대한 모노클로날 항체 및 MMAE에 대한 이의 접합은 위에 설명되어 있다. Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE는 FACS, 및 191P4D12에 결합하는 그의 능력을 결정하기 위해 당업계에 공지된 다른 방법에 의해 특성화된다.
- [1168] 세포주 및 이종이식편:
- [1169] BT-483 및 HPAC 세포는 당업계에 공지된 바와 같이 L-글루타민 및 10% FBS가 보충된 DMEM에서 유지된다. AG-L4 이종이식편은 SCID 마우스에서 연속 증식에 의해 유지된다.
- [1170] SCID 마우스에서 피하 확립된 인간 폐암 이종이식편 AG-L4에서 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE의 효능
- [1171] 다른 실험에서, 환자 유래 폐암 이종이식편 AG-L4는 SCID 마우스에서 연속 계대에 의해 유지되었다. 스톱 종양은 무균적으로 수확되고  $1 \text{ mm}^3$  조각으로 잘게 썰렸다. 6개의 조각이 개별 SCID 마우스의 옆구리에 이식되었다. 종양이 대략  $200 \text{ mm}^3$ 의 부피에 도달할 때까지 종양을 처리하지 않고 성장하도록 하였다. Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE 및 대조군 ADC는 정맥내 일회 주사에 의해 2회 투여량에 대해 매 칠(7)일마다 10 mg/kg으로 투여되었다. 투여된

ADC의 양은 투여 직전에 얻은 각 동물의 개별 체중을 기준으로 하였다. 3 내지 4일마다 캘리퍼스 측정을 사용하여 종양 성장이 모니터링되었다. 종양 부피는  $\text{너비}^2 \times \text{길이} / 2$ 로 계산되었으며, 여기서 너비는 가장 작은 치수이고 길이는 가장 큰 치수이다.

[1172] 결과는 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE를 사용한 치료가 대조군 ADC와 비교하여 누드 마우스에 피하 이식된 AG-L4 폐암 이종이식편의 성장을 유의하게 억제하였음을 보여준다(도 2). 또한, 다른 191P4D12 MAb가 이 연구에서 활용되었다. 결과는 도시되지 않는다.

[1173] SCID 마우스에서 피하 확립된 인간 유방암 이종이식편 BT-483에서 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE의 효능

[1174] 이 실험에서, 인간 유방암 BT-483 세포를 사용하여 SCID 마우스에서 연속 계대에 의해 유지되는 스톱 이종이식편을 생성하였다. 스톱 종양은 무균적으로 수확되고  $1\text{mm}^3$  조각으로 잘게 썰었다. 6개의 조각은 개별 SCID 마우스의 옆구리에 이식되었다. 종양이 대략  $100\text{mm}^3$ 의 부피에 도달할 때까지 종양을 처리하지 않고 성장하도록 하였다. Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE 및 대조군 ADC는 정맥내 일회 주사에 의한 4회 투여량 동안 4일마다  $5\text{ mg/kg}$ 으로 투여되었다. 투여된 ADC의 양은 투여 직전에 얻은 각 동물의 개별 체중을 기준으로 하였다. 3 내지 4일마다 캘리퍼스 측정을 사용하여 종양 성장이 모니터링되었다. 종양 부피는  $\text{너비}^2 \times \text{길이} / 2$ 로 계산되었으며, 여기서 너비는 가장 작은 치수이고 길이는 가장 큰 치수이다.

[1175] 결과는 Ha22-2(2,4)6.1-vcMMAE를 사용한 치료가 대조군 ADC와 비교하여 SCID 마우스에 피하 이식된 BT-483 유방 종양 이종이식편의 성장을 유의하게 억제했음을 보여준다(도 3). 추가로, 다른 191P4D12 MAb가 이 연구에서 활용되었다. 결과는 도시되지 않는다.

[1176] 결론

[1177] 요약하면, 도 2 및 3은 Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE로 명명된 191P4D12 ADC가 대조군 ADC와 비교할 때 191P4D12를 발현하는 종양 세포의 성장을 유의하게 억제했음을 보여준다. 따라서, Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE는 다양한 암을 치료 및 관리하기 위한 치료 목적으로 사용될 수 있다.

[1178] 6.2 실시예 2 - IHC에 의한 암 환자 표본에서 191P4D12 단백질 검출

[1179] 면역조직화학에 의한 191P4D12 단백질의 발현은 (i) 유방, (ii) 폐, (iii) 식도, 및 (iv) 두경부 환자로부터의 환자 종양 표본에서 시험되었다. 간단히 말해서, 포르말린 고정 파라핀 왁스 포매 조직은 4 마이크로미터 절단되고 유리 슬라이드에 장착되었다. 섹션은 탈왁스, 재수화되고  $95^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 EZ-Retriever 마이크로웨이브(Biogenex, San Ramon, CA)에서 EDTA 항원 회수 용액(Biogenex, San Ramon, CA)으로 처리되었다. 그런 다음 섹션은 3% 과산화수소 용액으로 처리되어 내인성 과산화효소 활성을 비활성화되었다. 무혈청 단백질 블록(Dako, Carpinteria, CA)은 모노클로날 마우스 항-191P4D12 항체 또는 이소타입 대조군과 함께 인큐베이션하기 전에 비특이적 결합을 억제하는데 사용되었다. 이어서, 섹션은 Super Sensitive™ Polymer-horseradish peroxidase(HRP) 검출 시스템으로 절편을 처리되었고, 이는 Super Enhancer™ 시약에서 인큐베이션한 후 폴리머-HRP 2차 항체 접합체(BioGenex, San Ramon, CA)와의 인큐베이션하는 것으로 구성된다. 그런 다음 섹션은 DAB 키트(BioGenex, San Ramon, CA)를 사용하여 개발되었다. 핵은 헤마톡실린을 사용하여 염색되었고, 명시야 현미경으로 분석되었다. 특정 염색이 갈색 염색으로 표시된 바와 같이 191P4D12 면역 반응성 항체를 사용하여 환자 표본에서 검출되었다(도 4a, 4c, 4e 및 4g 참조). 대조적으로, 대조군 항체는 어느 환자 표본도 염색하지 않았다(도 4b, 4d, 4f 및 4h 참조).

[1180] 결과는 환자 방광, 유방, 췌장, 폐, 난소, 식도, 두경부암 조직의 종양 세포에서 191P4D12의 발현을 나타낸다. 이러한 결과는 191P4D12가 인간 암에서 발현되고 이 항원에 대한 항체와 Ha22-2(2,4)6.1vcMMAE로 명명된 항체 약물 접합체가 진단 및 치료 목적에 유용하다는 것을 나타낸다(도 4a-h).

[1181] 6.3 실시예 3 - PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받고 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(mUC) 성인 환자의 치료.

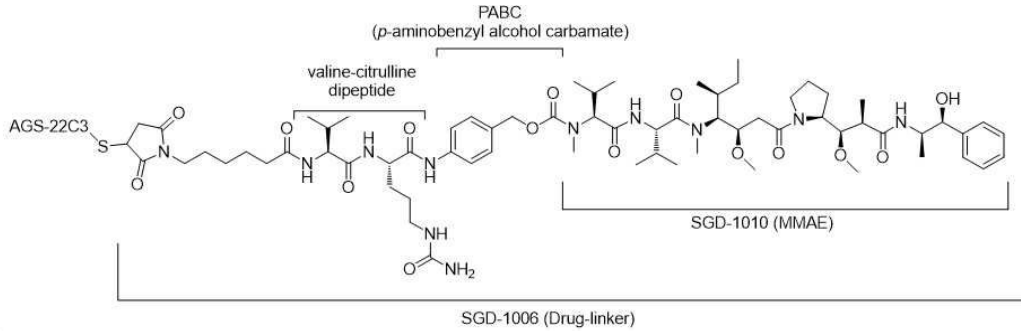
[1182] 6.3.1 테스트된 ADC에 대한 설명

[1183] 일 구현예에서, 본원에 제공된 ADC는 PADCEV로도 공지된 엔포르투맙 베도틴-effv이다. 상기 실시예(6.3)에서 테스트된 하나의 특정 구현예에서, 엔포르투맙 베도틴-effv는 항-191P4D12 항체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 7의 아미노산 잔기 20 내지 아미노산 잔기 466을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO:

8의 아미노산 잔기 23 내지 아미노산 잔기 236을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1184] 엔포르투맵 베도틴-effv는 소분자 미세소관 파괴제, 프로테아제 절단 가능한 말레이미도카프로일 발린-시트룰린 (vc) 링커(SGD-1006)를 통한 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE).에 접합된 완전 인간 항-넥틴-4 IgG1 카파 단일클론 항체(AGS-22C3)로 구성된 Nectin-4 유도 항체-약물 접합체(ADC)이다. 접합은 항체의 사슬간 이황화 결합을 포함하는 시스테인 잔기에서 일어나 약 3.8:1의 약물 대 항체 비율을 갖는 생성물을 생성한다. 분자량은 약 152 kDa이다.

[1185] 엔포르투맵 베도틴-effv는 하기 구조식을 갖는다:



[1186] 대략 4개의 MMAE 분자가 각 항체 분자에 부착된다. 엔포르투맵 베도틴-effv는 항체와 소분자 성분의 화학적 접합에 의해 생성된다. 항체는 포유동물(차이나즈 햄스터 난소) 세포에서 생산되며 소분자 성분은 화학적 합성에 의해 생산된다.

[1188] 주사용 PADCEV(엔포르투맵 베도틴-effv)는 정맥내 사용을 위한 단일-투여량 바이알에 멸균, 무보존제, 백색 내지 회백색 동결건조 분말로 제공된다. PADCEV는 바이알당 20mg과 바이알당 30mg으로 공급되며, 멸균 주사용수, USP(각각 2.3mL 및 3.3mL)로 재구성해야 최종 농도가 10mg/mL인 투명에서 약간 유백색, 무색에서 약간 노란색의 용액이 생성된다 [투여량 및 투여(6.3.4.3) 참조]. 재구성 후, 각 바이알은 2mL(20mg) 및 3mL(30mg)를 회수할 수 있다. 재구성된 용액의 각 mL는 pH 6.0의 트레할로스 이수화물(55mg), 10mg의 엔포르투맵 베도틴-effv, 히스티딘(1.4mg), 히스티딘 염산염 이수화물(2.31mg), 및 폴리소르베이트 20(0.2mg)을 함유한다.

[1189] 6.3.2 임상 연구

[1190] 6.3.2.1 전이성 요로상피암

[1191] PADCEV의 효능은 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금 기반 화학요법으로 사전 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 125명을 등록한 단일군, 다기관 시험인 EV-201(NCT03219333)에서 평가되었다. 활성 CNS 전이, 2등급 초과와 진행 중인 감각 또는 운동 신경병증, 또는 관련 당뇨병 증상이 있는 헤모글로빈 A1C(HbA1c) ≥ 8% 또는 HbA1c ≥ 7%로 정의되는 조절되지 않는 당뇨병이 있는 환자는 제외되었다.

[1192] 중간 연령은 69세(범위: 40-84세)였고, 70%는 남성이었고, 85%는 백인이었다. 모든 환자는 0(32%) 또는 1(68%)의 기준선 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태를 가졌다. 환자의 90%는 간 전이가 있는 40%를 포함하여 내장 전이가 있었다. 환자의 3분의 2는 순수 이행 세포 암종(TCC) 조직학을 가졌고; 33%는 다른 조직학적 변이와 함께 TCC를 가졌다. 면역 조직 화학 임상 시험 분석은 중앙 조직이 있는 환자를 평가하는데 사용되었으며 테스트된 모든 환자(n=120)에서 Nectin-4 발현을 감지했다. 이전 전신 테라피의 중앙값 수치는 3(범위: 1-6)이었다. 환자의 46%는 이전 PD-1 억제제를, 42%는 이전 PD-L1 억제제를, 추가로 13%는 PD-1과 PD-L1 억제제를 모두 받았다. 환자의 66%는 이전에 시스플라틴 기반 요법을 받았고, 26%는 이전에 카보플라틴 기반 요법을 받았고, 추가로 8%는 시스플라틴과 카보플라틴 기반 요법을 모두 받았다.

[1193] 주요 효능 결과 측정에는 RECIST v1.1을 사용하여 맹검 독립 중앙 검토(BICR)에 의해 평가된 객관적 반응률(ORR) 및 반응 지속 기간(DOR)을 확인했다.

[1194] 효능 결과는 표 21 및 도 5에 제시되어 있다. 진행 중인 임상 시험에서 나온 도 5에 따르면, 완전 반응을 보인 환자의 DOR 범위는 3.6개월 이상에서 11.6개월 이상이었다. 응답까지의 중앙값은 1.84개월(범위: 1.2-9.2)이었다. 도 5의 응답자 중 44%가 여전히 추적 중이다.

표 21

[1195]

EV201의 효능 결과(BICR 평가)

종점	PADCEV n=125*
확인된 ORR** (95% CI)	44% (35.1, 53.2)
완료 반응률 (CR)	12%
부분 반응률 (PR)	32%
응답 기간 중앙값, 개월 (95% CI)	7.6 (6.3, NE)***
NE = 추정할 수 없음 * 10.2 개월의 추적 기간 중앙값 **카플란-마이어 추정치 ***BICR에 의해 반응을 보인 환자(n=55) 기준	

[1196]

6.3.3 표시 및 사용법

[1197]

PADCEV™은 PD-1 또는 PD-L1 억제제를 투여받았고 신보강/보강, 국소 진행성 또는 전이성 세팅에서 백금 함유 화학요법을 받은, 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암(mUC)이 있는 성인 환자의 치료를 위해 표시된다.

[1198]

상기 표시는 중앙 반응률을 기반으로 한 가속화된 승인 하에 FDA 승인을 받았다[임상 연구(6.3.2.1) 참조].

[1199]

6.3.4 투여량 및 투여

[1200]

6.3.4.1 권장 투여량

[1201]

PADCEV의 권장 투여량은 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성까지 28일 주기의 1일, 8일 및 15일에 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여되는 1.25mg/kg(100kg 이상 환자의 경우 최대 125mg)이다.

[1202]

6.3.4.2 투여량 수정(표 22 및 표 23)

**표 22**

투여량 수정

[1203]

이상 반응	심각도*	투여량 수정*
고혈당증[경고 및 주의 사항(6.3.6.1) 참조]	혈당 >250 mg/dL	상승된 혈당이 250mg/dL 이하로 개선될 때까지 투여를 중단하고 동일한 투여량 수준에서 치료를 재개함.
말초 신경증 [경고 및 주의사항(6.3.6.2) 참조]	2 등급	등급 ≤1이 될 때까지 보유한 다음 동일한 투여량 수준으로 치료를 재개함(처음 발생하는 경우). 재발의 경우, 등급 ≤1까지 보유한 다음, 1 투여량 수준으로 감소된 치료를 재개함.
	3 등급 이상	영구 중단
피부 반응[경고 및 주의사항(6.3.6.4) 참조]	3 등급(중증)	등급 ≤1까지 보유한 다음 동일한 투여량 수준에서 치료를 재개하거나 1 투여량 수준만큼 투여량 감소를 고려함.
	4 등급 또는 재발성 3등급	영구 중단
기타 비혈액학적 독성	3 등급	등급 ≤ 1까지 보유한 다음 동일한 투여량 수준에서 치료를 재개하거나 1 투여량 수준만큼 투여량 감소를 고려함.
	4 등급	영구중단
혈액학적 독성	3 등급 또는 2 등급 혈소판 감소증	등급 ≤ 1까지 보유한 다음 동일한 투여량 수준에서 치료를 재개하거나 1 투여량 수준만큼 투여량 감소를 고려함.
	4 등급	등급 ≤ 1까지 보유한 다음 1 투여량 수준만큼 투여량 감소시키거나 또는 치료를 중단함

[1204] \*1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협하는 상태이다.

표 23

[1205]

	투여량 레벨
시작 투여량	1.25 mg/kg 최대 125 mg
제1 투여량 감소	1.0 mg/kg 최대 100 mg
제2 투여량 감소	0.75 mg/kg 최대 75 mg
제3 투여량 감소	0.5 mg/kg 최대 50 mg

[1206]

제공된 투여량 수정 스케줄에 기초한 결과는 다음과 같다.

[1207]

경험한 환자 중 93%의 환자가 해결 또는 개선을 겪었고, 73%가 완전한 해결을 달성했으며 20%가 약간의 개선을 경험했다. 지속적인 발진이 있는 사람들 중 대부분(75%)은 1등급이었다.

[1208]

말초 신경증을 경험한 환자 중, 대부분의 환자(76%)는 투여량 수정 후 해결 또는 1등급 말초 신경증을 가졌다.

[1209]

고혈당증을 경험한 환자 중 57%는 완전한 해결을 달성했고 14%는 약간의 개선을 경험했다.

[1210]

6.3.4.3 준비 및 투여 지침

[1211]

정맥내 주입으로만 PADCEV를 투여하라.

[1212]

PADCEV는 세포독성 약물이다. 해당하는 특별 취급 및 폐기 절차를 따라라.

[1213]

투여 전에, PADCEV 바이알은 주사용 멸균수(SWFI)로 재구성된다. 재구성된 용액은 이후 5% 포도당 주사제(USP), 0.9% 염화나트륨 주사제(USP) 또는 젖산 링거 주사제(USP)를 함유하는 정맥 내 주입 백에서 희석된다.

[1214]

단일-투여량 바이알에서의 재구성

[1215]

1. 항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 따른다.

[1216]

2. 투여 용액의 재구성 및 준비를 위한 적절한 무균 기술을 사용한다.

[1217]

3. 필요한 바이알의 수 및 강도(20 mg 또는 30 mg)를 결정하기 위해 환자의 체중을 기준으로 권장 용량을 계산한다.

[1218]

4. 다음과 같이 각 바이알을 재구성하고, 가능하면, SWFI의 스트림을 동결건조된 분말이 아닌 바이알의 벽을 따라 향하게 한다.

[1219]

a. 20 mg 바이알: 2.3 mL의 SWFI를 추가하여, 10 mg/mL PADCEV를 생성함.

[1220]

b. 30 mg 바이알: 3.3 mL의 SWFI를 추가하여, 10 mg/mL PADCEV를 생성함.

[1221]

5. 내용물이 완전히 용해될 때까지 각 바이알을 천천히 휘젓는다. 재구성된 바이알이 거품이 사라질 때까지 최소 1분 동안 안정되도록 한다. 바이알을 흔들지 않는다. 직사광선에 노출시키지 않는다.

[1222]

6. 비경구 약물 제품은 용액 및 용기가 허용하는 경우 투여 전에 미립자 물질 및 변색에 대해 육안으로 검사되어야 한다. 재구성된 용액은 투명에서 약간 유백색, 무색에서 옅은 황색을 띠고 눈에 띄는 입자가 없어야 한다. 눈에 보이는 입자를 갖거나 변색된 바이알은 폐기한다.

[1223]

7. 계산된 투여량에 기초하여, 바이알(들)로부터 재구성된 용액은 즉시 주입 백에 추가되어야 한다. 상기 제품은 방부제를 함유하지 않는다. 즉시 사용되지 않는 경우, 재구성된 바이알은 2°C 내지 8°C(36°F 내지 46°F)의 냉장고에서 최대 4시간 동안 보관될 수 있다. 동결시키지 않는다. 권장 보관 시간을 초과하여 재구성된 용액과 함께 미사용된 바이알은 폐기한다.

[1224]

주입 백에서 희석

[1225]

8. 바이알(들)에서 계산된 투여량의 재구성된 용액을 회수하고, 주입 백으로 옮긴다.

[1226]

9. 5% 포도당 주사, 0.9% 염화나트륨 주사 또는 젖산 링거 주사로 PADCEV를 희석한다. 주입 백 크기는 0.3 mg/mL 내지 4 mg/mL PADCEV의 최종 농도를 달성하기에 충분한 희석제를 허용해야 한다.

- [1227] 10. 희석된 용액을 부드럽게 뒤집어 혼합한다. 백을 흔들지 않는다. 직사광선에 노출시키지 않는다.
- [1228] 11. 사용 전에 미립자 물질 또는 변색에 대해 주입 백을 육안으로 검사한다. 재구성된 용액은 투명에서 약간 유백색, 무색에서 옅은 황색을 띠고 눈에 띄는 입자가 없어야 한다. 미립자 물질이나 변색이 관찰되면 주입 백을 사용하지 않는다.
- [1229] 12. 단일-투여량 바이알에 남아 있는 미사용된 부분은 폐기한다.
- [1230] 투여
- [1231] 13. 정맥 라인을 통해 30분에 걸쳐 주입을 즉시 투여한다.
- [1232] 14. 주입이 즉시 투여되지 않은 경우, 준비된 주입 백은 2°C 내지 8°C(36°F 내지 46°F)에서 8 시간 이상 보관되지 않아야 한다. 동결시키지 않는다.
- [1233] PADCEV를 정맥 내 푸시 또는 볼루스로 투여하지 않는다.
- [1234] PADCEV를 기타 의약품과 혼합하거나 함께 주입으로 투여하지 않는다.
- [1235] 6.3.5 투여 형태 및 강도
- [1236] 주사용: 재구성을 위한 단일 투여량 바이알에 백색 내지 회백색 동결건조 분말로서 20 mg 및 30 mg의 엔포르투맵 베도틴-efv
- [1237] 6.3.6 경고 및 주의사항
- [1238] 6.3.6.1 고혈당증
- [1239] 기존 당뇨병이 있거나 없는 사람들에서 사망 및 당뇨병성 케톤산증(DKA)을 포함하여 PADCEV로 치료된 환자에서 고혈당증이 발생했다. 3-4등급 고혈당의 발생률은 체질량 지수가 더 높은 환자와 기준선 A1C가 더 높은 환자에서 일관되게 증가했다. EV-201에서 환자의 8%가 3-4등급 고혈당증으로 발전했다. 이 시험에서 기준선 헤모글로빈 A1C가 8% 이상인 환자는 제외되었다. 당뇨병 또는 고혈당증이 있거나 위험이 있는 환자의 혈당 수치를 면밀히 모니터링한다. 혈당이 상승하면(>250mg/dL), PADCEV를 중단한다[투여량 및 투여(6.3.4.2) 참조].
- [1240] 6.3.6.2 말초신경증
- [1241] 임상 시험에서 PADCEV로 치료된 310명의 환자 중 49%에서 주로 감각적인, 말초 신경증이 발생했으며; 2%는 3등급 반응을 경험했다.
- [1242] 연구 EV-201에서, 기존의 말초 신경증이 있거나 없이 PADCEV로 치료된 환자에서 말초 신경증이 발생했다. 2등급 이상 발병까지의 시간 중앙값은 3.8개월(범위: 0.6~9.2)이었다. 신경증은 환자의 6%에서 치료 중단을 초래했다. 마지막 평가 당시, 19%는 완전한 해결을 했고 26%는 부분적인 개선을 가졌다.
- [1243] 새로운 또는 악화되는 말초 신경증의 증상에 대해 환자를 모니터링하고 말초 신경증이 발생할 때 PADCEV의 투여 중단 또는 투여량 감소를 고려한다. 3 등급 초과 말초 신경증이 발생한 환자에서 PADCEV를 영구적으로 중단한다[투여량 및 투여(6.3.4.2) 참조].
- [1244] 6.3.6.3 안구 장애
- [1245] PADCEV로 치료된 310명의 환자 중 46%에서 안구 장애가 발생했다. 이러한 현상의 대부분은 각막과 관련되었으며 각막염, 흐린 시력, 윤부 줄기 세포 결핍 및 안구 건조와 관련된 기타 현상을 포함했다. PADCEV로 치료하는 동안 안구건조증은 환자의 19%에서 발생했고 시야흐림은 14%에서 발생했다. 증후성 시력 장애 발병까지의 중앙값은 3.1개월(범위: 1-6)이었다.
- [1246] 안구 장애에 대해 환자를 모니터링한다. 안구 건조증의 예방을 위해 인공 눈물을 고려하고, 안구 증상이 나타나거나 호전되지 않으면 안과적 평가를 고려한다. 안과 검사 후 지시가 있는 경우, 안과용 국소 스테로이드 치료를 고려한다. 증상이 있는 안구 장애에 대해 PADCEV의 투여 중단 또는 투여량 감소를 고려한다.
- [1247] 6.3.6.4 피부 반응
- [1248] 피부 반응은 임상 시험에서 PADCEV로 치료된 310명의 환자 중 54%에서 발생했다. 환자의 26%는 반구진 발진이 있었고 30%는 가려움증이 있었다. 3-4등급 피부 반응은 환자의 10%에서 발생했으며 대칭 약물 관련 간찰 및 굴곡 발진(SDRIFE), 수포성 피부염, 박리성 피부염 및 손바닥-발바닥 홍반감각이상을 포함했다.

- [1249] 연구 EV-201에서, 심각한 피부 반응의 발병까지의 중간 시간은 0.8개월(범위: 0.2 내지 5.3)이었다. 발진을 경험한 환자 중 65%는 완전히 해결되었고 22%는 부분적으로 개선되었다.
- [1250] 피부 반응에 대해 환자를 모니터링한다. 임상적으로 지시된 대로 피부 반응에 대한 국소 코르티코스테로이드 및 항히스타민제와 같은 적절한 치료를 고려한다. 중증(3등급) 피부 반응의 경우, 개선 또는 해결될 때까지 PADCEV를 보류하고 적절한 의학적 치료를 투여한다. 4 등급 또는 재발성 3 등급 피부 반응이 발생하는 환자에서 PADCEV를 영구적으로 중단한다[투여량 및 투여(6.3.4.2) 참조].
- [1251] 6.3.6.5 주입 부위 유출
- [1252] PADCEV 투여 후 혈관외유출에 따른 피부 및 연조직 반응이 관찰되었다. 310명의 환자 중 1.3%의 환자가 피부 및 연조직 반응을 경험했다. 반응이 지연될 수 있다.
- [1253] 홍반, 부기, 온도 상승 및 통증은 혈관외유출 후 2-7일까지 악화되고 피크의 1-4주 이내에 해결된다. 환자의 1%가 2차 봉와직염, 수포 또는 박리와 함께 혈관외유출 반응이 발생했다. PADCEV를 시작하기 전에 적절한 정맥 접근을 보장하고 투여 중 가능한 혈관외유출을 모니터링한다. 혈관외유출이 발생하면 주입을 중지하고 이상 반응을 모니터링한다.
- [1254] 6.3.6.6 배태자 독성
- [1255] 동물에서의 작용 기전 및 발견에 기초하여, PADCEV는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 동물 번식 연구에서, 기관 형성 기간 동안 임신한 랫에 엔포르투맘 베도틴의 투여는 1.25 mg/kg의 인간 권장 용량에서의 임상 노출과 거의 유사한 모체 노출에서 모체 독성, 배태자 치사, 구조적 기형 및 골격 기형을 유발했다.
- [1256] 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 조언한다. 가임 여성 환자에게 PADCEV 치료 중 및 마지막 PADCEV 투여 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다. 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 PADCEV로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다[특정 집단에서의 사용(6.3.9.1, 6.3.9.3) 및 임상 약리학(6.3.10.1) 참조].
- [1257] 6.3.7 이상 반응
- [1258] 다음의 중대한 이상 반응은 본 명세서의 다른 곳에서 설명된다:
- [1259] · 고혈당증[경고 및 주의사항(6.3.6.1)]
- [1260] · 말초 신경증[경고 및 주의사항(6.3.6.2) 참조]
- [1261] · 안구 장애 [경고 및 주의 사항(6.3.6.3) 참조]
- [1262] · 피부 반응 [경고 및 주의 사항(6.3.6.4) 참조]
- [1263] · 주입 부위 혈관외유출 [경고 및 주의 사항(6.3.6.5) 참조]
- [1264] 6.3.7.1 임상 시험 경험
- [1265] 임상 시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 약물의 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 비율은 다른 약물의 임상 시험에서 관찰된 비율과 직접 비교할 수 없으며 실제로 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다. 경고 및 주의 사항 섹션의 데이터는 EV-201, EV-101(NCT02091999) 및 EV-102(NCT03219333)에서 환자 310명의 1.25mg/kg의 단일 제제로 PADCEV에 대한 노출을 반영한다. PADCEV를 투여받은 310명의 환자 중 30%는 6개월 이상 노출되었고 8%는 12개월 이상 노출되었다.
- [1266] 이 섹션에 설명된 데이터는 PD-1 또는 PD-L1 억제제 및 백금 기반 화학 요법으로 사전 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자(n=125)에서의 단일군 연구인 EV-201로부터의 PADCEV에 대한 노출을 반영한다. 환자들은 질병 진행 또는 수용할 수 없는 독성까지 28일 주기의 1일, 8일 및 15일에 PADCEV 1.25 mg/kg을 투여 받았다. PADCEV에 노출된 기간의 중앙값은 4.6개월(범위: 0.5-15.6)이었다.
- [1267] 심각한 이상 반응은 PADCEV로 치료받은 환자의 46%에서 발생했다. 가장 흔한 중대한 이상 반응( $\geq 2\%$ )은 설사(4%), 발진(3%), 메스꺼움(2%), 구토(2%) 및 피로(2%)였다. 환자의 3.2%에서 급성 호흡부전, 흡인성 폐렴, 심장 질환, 및 폐혈증(각 0.8%)을 포함한 치명적인 이상반응이 발생했다.
- [1268] 중단으로 이어지는 이상 반응은 환자의 16%에서 발생했다; 중단으로 이어진 가장 흔한 이상 반응은 말초신경증(6%)이었다. 투여 중단으로 이어지는 이상 반응은 환자의 64%에서 발생했다; 투여 중단을 초래한 가장 흔한 이

상 반응은 말초신경증(18%), 발진(9%), 피로(6%)였다. 용량 감소로 이어지는 이상 반응은 환자의 34%에서 발생했다; 용량 감소로 이어진 가장 흔한 이상 반응은 말초신경증(12%), 발진(6%), 및 피로(4%)였다.

[1269] 가장 흔한 이상 반응( $\geq 20\%$ )은 피로, 말초 신경증, 식욕 감소, 발진, 탈모, 메스꺼움, 미각 장애, 설사 및 피부 건조였다. 가장 흔한 3등급 이상 이상 반응( $\geq 5\%$ )은 발진, 설사, 피로였다.

[1270] 표 24는 EV-201의 환자에서 보고된 모든 등급 및 3 등급 이상의 이상 반응을 요약한다.

**표 24**

[1271] EV-201에서 PADCEV로 치료받은 환자의 15% 이상(모든 등급) 또는 5% 이상(3등급 이상)에서 보고된 이상 반응

이상 반응	PADCEV n=125	
	모든 등급 %	3 등급 이상 %
어느 것이든	100	73
일반 장애 및 투여 부위 상태		
피로*	56	6
신경계 장애		
말초 신경증**	56	4
미각 장애	42	0
대사 및 영양 장애		
식욕 감소	52	2
피부 및 피하 조직 장애		
발진***	52	13
탈모증	50	0
건조한 피부	26	0
가려움증	26	2
위장 장애		
메스꺼움	45	3
설사****	42	6
구토	18	2

[1272] \* 포함함: 무력증 및 피로

[1273] \*\* 포함함: 감각 저하, 보행 장애, 근력 약화, 신경통, 감각 이상, 말초 운동 신경증, 말초 감각 신경증 및 말초 감각 운동 신경증.

[1274] \*\*\* 포함함: 여드름형 피부염, 수포성 피부염, 접촉 피부염, 박리성 피부염, 약물 발진, 홍반, 다형 홍반, 각질 발진, 손바닥-발바닥 홍반감각이상 증후군, 광과민반응, 발진, 홍반성 발진, 전신성 발진, 황반 발진, 반구진 발진, 구진성 발진, 농포성 발진, 소양성 발진, 수포성 발진, 피부 박리, 정체 피부염 및 대칭 약물 관련 간찰 및 굴곡 발진(SDRIFE) 및 두드러기.

[1275] \*\*\*\* 포함함: 가려움증 및 전신 가려움증

[1276] ¶ 포함함: 대장염, 설사 및 장염

[1277] 기타 임상적으로 유의한 이상 반응( $\leq 15\%$ )은 대상포진(3%) 및 주입 부위 혈관외유출(2%)을 포함한다. 표 25는 EV-201에서 PADCEV로 치료받은 환자의 10% 이상(2~4등급) 또는 5% 이상(3~4등급)에서 보고된 선별된 검사실 이상에 대한 요약을 보여준다.

**표 25**

[1278] EV-201에서 PADCEV로 치료받은 환자의 10% 이상(2~4등급) 또는 5% 이상(3~4등급)에서 보고된 선별된 검사실 이상

이상 반응	PADCEV	
	2-4 등급* %	3-4 등급* %

혈액학		
헤모글로빈 감소	34	10
림프구 감소	32	10
호중구 감소	14	5
백혈구 감소	14	4
화학		
인산염 감소	34	10
크레아티닌 증가	20	2
리파아제 증가	14	9
포도당 증가	-**	8
나트륨 감소	8	8
요산염 증가	7	7
* 각 검사실 파라미터의 분모는 121명 또는 122명의 환자에 대해 기준선 및 치료 후 검사실 값을 사용할 수 있는 환자 수를 기반으로 한다.		
** CTCAE 2등급은 공복 혈당 160-250 mg/dL 이상으로 정의된다. 공복 혈당 수치는 EV-201에서 측정되지 않았다. 그러나 23명(19%)의 환자는 비공복 혈당이 160-250mg/dL 이상이였다.		

- [1279] 6.3.7.2 면역원성
- [1280] 모든 치료 단백질과 마찬가지로 면역원성의 가능성이 있다. 항체 형성의 검출은 어세이의 민감도와 특이성에 크게 의존한다. 또한, 어세이에서 항체(중화 항체 포함) 양성의 관찰된 발생률은 어세이 방법, 시료 취급, 시료 수집 시기, 병용 약물 및 기저 질환을 포함한 여러 요인의 영향을 받을 수 있다. 이러한 이유로 아래에 설명된 연구의 항체 발생률을 다른 연구 또는 다른 엔포르투맙 베도틴 제품의 항체 발생률과 비교하는 것은 오해의 소지가 있을 수 있다.
- [1281] 총 365명의 환자가 PADCEV에 대한 면역원성에 대해 테스트를 받았다. 4명의 환자(1%)는 항치료 항체(ATA)에 대해 일시적인 양성으로 확인되었고, 1명의 환자(0.3%)가 기준선 이후 시점에서 ATA에 대해 지속적으로 양성인 것으로 확인되었다. 효능, 안전성 및 약동학에 대한 ATA의 영향은 관찰되지 않았다.
- [1282] 6.3.8 약물 상호작용
- [1283] 6.3.8.1 PADCEV에 대한 기타 약물의 영향
- [1284] 강력한 CYP3A4 억제제
- [1285] 강력한 CYP3A4 억제제와의 병용은 유리 MMAE 노출을 증가시킬 수 있고[Clinical Pharmacology (6.3.10.3) 참조], 이는 PADCEV 독성의 발병률 또는 중증도를 증가시킬 수 있다. PADCEV가 강력한 CYP3A4 억제제와 동시에 투여될 때, 독성 징후에 대해 환자를 면밀히 모니터링한다.
- [1286] 6.3.9 특정 집단에서의 사용
- [1287] 6.3.9.1 임신
- [1288] 위험 요약
- [1289] 동물에서의 작용 기전 및 발견에 기초하여, PADCEV는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있습니다 [Clinical Pharmacology (6.3.10.1) 참조]. 약물 관련 위험을 알리기 위한 임신부의 PADCEV 사용에 대한 인간 데이터가 없다. 동물 번식 연구에서, 기관 형성 동안 임신한 랫에 엔포르투맙 베도틴-ejfv 투여는 1.25 mg/kg의 권장 인간 투여량에서의 노출과 거의 유사하게 모체 노출 시 모체 독성, 배태자 치사, 구조적 기형 및 골격 기형을 유발했다(동물 데이터 참조). 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 알린다.
- [1290] 표시된 인구에 대한 주요 선천적 기형 및 유산의 배경 위험은 알려져 있지 않다. 미국 일반 인구에서, 임상적으로 인정된 임신에서 주요 선천적 기형 및 유산의 추정 배경 위험은 각각 2%-4% 및 15%-20%이다.
- [1291] 동물 데이터
- [1292] 랫트 파일럿 배태자 발달 연구에서, 기관형성 기간 동안 잉태(gestation) 6일 및 13일에 엔포르투맙 베도틴-ejfv의 투여는 5 mg/kg의 모체 독성 투여량에서 모든 임신한 랫트에서 완전한 리터 손실(a complete litter loss)을 결과했다(권장 인간 투여량의 약 3배 노출). 2 mg/kg의 투여량(권장 인간 투여량에서의 노출과 거의 유

사)은 모체 독성, 배태자 치사율 및 위분리, 잘못 회전된 뒷다리, 앞발 부재, 잘못 위치된 내부 장기 및 융합된 자궁궁을 포함하는 구조적 기형을 초래했다. 또한 골격 기형(비대칭, 융합, 불안전 골화 및 기형 흉골, 기형 경궁, 흉추의 편측 골화) 및 태아 체중 감소가 관찰되었다.

- [1293] 6.3.9.2 수유
- [1294] 위험 요약
- [1295] 모유 내 엔포르투맵 베도틴-efjfv의 존재, 모유 수유 아동에 대한 영향 또는 우유 생산에 대한 영향에 대한 데이터가 없다. 모유 수유 중인 아동에게 심각한 이상 반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부에게 PADCEV로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 적어도 3주 동안은 모유 수유를 하지 말 것을 조언한다.
- [1296] 6.3.9.3 가임기 여성과 남성
- [1297] 임신 테스트
- [1298] PADCEV 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 상태를 확인한다[특정 집단에서의 사용(6.3.9.1) 참조].
- [1299] 피임
- [1300] 여성
- [1301] PADCEV는 임신부에게 투여될 때 태아에 해를 끼칠 수 있다[특정 집단에서의 사용(6.3.9.1) 참조]. 가임 여성에게 PADCEV 치료 동안 및 마지막 투여 후 2개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 조언한다.
- [1302] 남성
- [1303] PADCEV로 치료하는 동안 및 마지막 투여 후 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자에게 조언한다.
- [1304] 불임
- [1305] 남성
- [1306] 동물 연구로부터의 발견에 기초하여, PADCEV는 남성 생식력을 손상시킬 수 있다[비임상 독성학(6.3.11.1) 참조].
- [1307] 6.3.9.4 소아용
- [1308] 소아 환자에서 PADCEV의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
- [1309] 6.3.9.5 노인용
- [1310] 임상 연구에서 PADCEV로 치료된 310명의 환자 중, 187명(60%)은 65세이었고, 80명(26%)은 75세 이상이었다. 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 이들 환자 및 더 젊은 환자 사이에서 관찰되지 않았다(임상 약리학(6.3.10.3) 참조).
- [1311] 6.3.9.6 간 장애
- [1312] 중등도 또는 중증 간 장애 환자에서 PADCEV의 사용을 피한다. PADCEV는 중등도 또는 중증 간 장애 환자에서 연구되지 않았다(임상 약리학(6.3.10.3) 참조). MMAE를 함유하는 다른 ADC에서, 3 등급 이상 이상 반응 및 사망의 빈도는 정상 간 기능을 갖는 환자에 비해 중등도(Child-Pugh B) 또는 중증(Child-Pugh C) 간 장애 환자에서 더 높았다. 시작 투여량의 조절은, 경증 간 장애 환자에게 PADCEV를 투여할 때, 필요하지 않다.
- [1313] 6.3.9.7 신장 장애
- [1314] 경증(CrCL > 60-90 mL/분), 중등도(CrCL 30-60 mL/분) 또는 중증(CrCL <30 mL/분) 신장 장애 환자에게 투여량 조절이 필요하지 않다[임상 약리학(6.3.10.3) 참조].
- [1315] 6.3.10 임상 약리학
- [1316] 6.3.10.1 작용 기전
- [1317] 엔포르투맵 베도틴-efjfv는 ADC이다. 항체는 세포 표면에 위치한 접착 단백질인 Nectin-4에 대한 인간 IgG1이다. 소분자인 MMAE는 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 항체에 부착된 미세소관 교란제이다. 비임상 데이터는 엔

포르투맵 베도틴-efjv의 항암 활성이 Nectin-4-발현 세포에의 ADC의 결합 후, ADC-Nectin-4 복합체가 내재화 및 단백질 분해 절단을 통한 MMAE의 방출로 인한 것임을 시사한다. MMAE의 방출은 세포 내의 미세소관 네트워크를 방해하여, 이후 세포 주기 정지 및 세포 사멸을 유도한다.

[1318] 6.3.10.2 약력학

[1319] 노출-반응 분석에서, 더 높은 엔포르투맵 베도틴 노출은 일부 이상 반응(예컨대, 2 등급 이상 말초 신경증, 3 등급 이상 고혈당증)의 더 높은 발병률과 관련이 있었고, 더 낮은 노출은 더 낮은 효능과 관련이 있었다.

[1320] 심장 전기생리학

[1321] 권장 투여량에서, PADCEV는 큰 QTc 연장이 없었다(20 msec 미만).

[1322] 6.3.10.3 약동학

[1323] 집단 약동학 분석은 3개의 1상 연구 및 1개의 2상 연구에 기초한 369명의 환자로부터의 데이터를 포함했다. 엔포르투맵 베도틴-efjv 약동학은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 및 기타 고형 종양이 있는 환자에서 단일 및 다중 투여 후에 특성화되었다.

[1324] ADC 및 비접합 MMAE(엔포르투맵 베도틴-efjv의 세포독성 성분)의 노출 파라미터는 하기 표 26에 요약되어 있다. 피크 MMAE 농도는 엔포르투맵 베도틴-efjv 투여 후 대략 2일 후에 관찰된 반면, 정맥내 주입 종료 부근에서 피크 ADC 농도가 관찰되었다. ADC 및 MMAE의 최소 측적은 환자에게 엔포르투맵 베도틴-efjv를 반복 투여한 후 관찰되었다. ADC 및 MMAE의 정상 상태 농도는 1 처리 주기 후에 도달했다.

표 26

[1325] 1, 8, 및 15일의 엔포르투맵 베도틴-efjv 투여량의 1.25 mg/kg의 제1 치료 주기 후 ADC 및 비접합 MMAE의 노출 파라미터

	ADC 평균 (± SD)	비접합된 MMAE 평균 (± SD)
C <sub>max</sub>	28 (6.8) µg/mL	4.8 (2.7) ng/mL
AUC <sub>0-28d</sub>	111 (38) µg · d/mL	69 (42) ng · d/mL
C <sub>trough, 0-28d</sub>	0.27 (0.22) µg/mL	0.57 (0.58) ng/mL

[1326] C<sub>max</sub> = 최대 농도, AUC<sub>0-28d</sub> = 시간 0에서 28일까지의 농도-시간 곡선 아래 면적, C<sub>trough, 0-28d</sub> = 28일째 투여 전 농도

[1327] 배포

[1328] ADC의 추정 평균 정상-상태 부피 분포는 엔포르투맵 베도틴-efjv의 투여 후 11리터였다. MMAE의 혈장 단백질 결합은 시험관 내에서 68% 내지 82% 범위였다.

[1329] 제거

[1330] ADC 및 MMAE는 각각 3.4일 및 2.4일의 제거 반감기로 다중-지수 감소를 나타냈다. 환자의 엔포르투맵 베도틴-efjv 및 유리 MMAE의 평균 청소율(clearance, CL)은 각각 환자에서 0.10 L/h 및 2.7 L/h이었다. MMAE의 제거는 엔포르투맵 베도틴-efjv의 방출 속도에 의해 제한되는 것으로 나타났다.

[1331] 대사

[1332] 엔포르투맵 베도틴-efjv 이화작용은 인간에 대해 연구되지 않았으며; 그러나 작은 펩타이드, 아미노산, 비접합 MMAE 및 비접합 MMAE 관련 이화 산물에 대한 이화작용을 겪을 것으로 예상된다. 엔포르투맵 베도틴-efjv는 단백질 분해 절단을 통해 MMAE를 방출하고 MMAE는 주로 시험관 내에서 CYP3A4에 의해 대사된다.

[1333] 배설

[1334] 엔포르투맵 베도틴-efjv의 배설은 완전히 특성화되지 않았다. MMAE를 함유하는 다른 ADC의 단일 투여 후, 투여된 총 MMAE의 17%는 대변에서, 6%는 소변에서, 1주 기간에 걸쳐, 주로 미변화된 약물로서 회수되었다. 엔포르

투입 베도틴-efv 투여 후 MMAE의 유사한 배설 프로필이 예상된다.

- [1335] 특정 집단
- [1336] 집단 약동학 분석에 기초하여, 엔포르투맵 베도틴-efv의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 나이(24세 내지 87세), 성별, 또는 인종/민족(백인, 아시아인, 흑인 등)에 기초하여 관찰되지 않았다.
- [1337] 간 장애
- [1338] 집단 약동학 분석에 기초하여, 정상 간 기능에 비해 경증 간 장애(1 내지 1.5의 빌리루빈 X ULN 및 AST < ULN, 또는 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN, n=31)가 있는 환자에서 관찰되는 비접합 MMAE 노출에서 48% AUC 증가가 있었다. ADC 또는 비접합 MMAE의 약동학에 대한 중등도 또는 중증 간 장애(AST 또는 ALT >2.5 x ULN 또는 총 빌리루빈 > 1.5 x ULN) 또는 간 이식의 효과는 알려지지 않았다.
- [1339] 신장 장애
- [1340] 엔포르투맵 베도틴-efv 및 MMAE의 약동학은 경증 (크레아티닌 청소율; CrCL > 60-90 mL/분; n=135), 중등도 (CrCL 30-60 mL/분; n=147), 및 중증(CrCL < 30 mL/분; n=8) 신장 장애 환자에게 엔포르투맵 베도틴-efv의 1.25 mg/kg의 투여 후에 평가되었다. ADC 및 MMAE의 노출(AUC)에서 유의미한 차이가 정상 신장 기능 환자에 비해 경증, 중등도, 또는 중증 신장 장애 환자에서 관찰되지 않았다. ADC 또는 비접합 MMAE의 약동학에 대한 투석을 하는 또는 투석을 하지 않는 말기 신장 질환의 영향은 알려져 있지 않다.
- [1341] 약물 상호작용 연구
- [1342] 임상 연구
- [1343] 엔포르투맵 베도틴-efv의 약물-약물 상호작용 가능성을 평가하는 임상 연구는 수행되지 않았다. 유리 MMAE의 약물-약물 상호작용 가능성을 특성화하기 위해, MMAE를 함유하는 다른 ADC를 사용한 임상 연구는 아래에 설명된다.
- [1344] 강력한 CYP3A4 억제제: 케토코나졸(강력한 CYP3A4 억제제)과 공동-투여된 MMAE를 함유하는 또 다른 ADC는 ADC 노출의 변화 없이 MMAE Cmax를 25% 및 AUC를 34% 증가시켰다. PADCEV와 CYP3A4의 강력한 억제제의 병용은 유리 MMAE 및 ADC에 유사한 효과를 초래할 수 있다.
- [1345] 강력한 CYP3A4 유도제: 리팜핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 공동 투여된 MMAE를 함유하는 또 다른 ADC는 ADC 노출의 변화 없이 MMAE Cmax를 44% 감소시키고 AUC를 46% 감소시켰다. PADCEV와 함께 CYP3A4의 강력한 유도제의 병용은 유리 MMAE 및 ADC에 유사한 효과를 초래할 수 있다.
- [1346] 민감한 CYP3A4 기질: 미다졸람(민감한 CYP3A4 기질)과 공동 투여된 MMAE를 함유하는 또 다른 ADC는 미다졸람의 노출에 영향을 미치지 않았다. 유사하게, PADCEV는 CYP3A4 효소에 의해 대사되는 약물의 노출을 변경할 것으로 예상되지 않는다.
- [1347] 시험관내 연구
- [1348] 수송체 시스템: MMAE는 P-당단백질(P-gp)의 기질이지만, P-gp의 억제제가 아니다.
- [1349] 6.3.11 비임상 독성학
- [1350] 6.3.11.1 발암, 돌연변이, 생식 능력 손상
- [1351] 엔포르투맵 베도틴-efv 또는 소분자 세포독성제(MMAE)를 사용한 발암성 연구는 수행되지 않았다.
- [1352] MMAE는 수적이상(aneugenic) 기전을 통한 랫 골수 소핵 연구에서 유전독성이었다. 이 효과는 미세소관 교란제로서 MMAE의 약리학적 효과와 일치한다. MMAE는 세균 역 돌연변이 분석(Ames 테스트) 또는 L5178Y 마우스 림프종 전방 돌연변이 분석에서 돌연변이를 유발하지 않았다.
- [1353] 엔포르투맵 베도틴-efv 또는 MMAE를 사용한 생식 능력 연구는 수행되지 않았다. 그러나 랫트의 반복 투여 독성 연구 결과는 엔포르투맵 베도틴-efv가 수컷의 생식 기능과 생식 능력을 손상시킬 가능성을 나타냈다.
- [1354] 랫트에서 수행된 반복-투여 독성 연구(최대 13주 동안)에서, 투여량 ≥ 2 mg/kg 엔포르투맵 베도틴-efv(권장 인간 투여량에서의 노출과 유사한 노출에서)은 고환 및 부고환 무게 감소, 정세관 변성, 고환 및 세포 파편의 정자/정자 세포 고갈, 정자 육아종 및 부고환의 정자 감소증/비정상 정자를 결과했다. 고환 및 부고환에서의 발

견은 회복 기간이 끝날 때까지 되돌려지지 않았다.

- [1355] 6.3.12 참조
- [1356] 1. "OSHA 유해 약물" OSHA.
- [1357] <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>
- [1358] 6.3.13 공급/보관 및 취급 방법
- [1359] 6.3.13.1 공급 방법
- [1360] PADCEV(엔포르투맵 베도틴-efiv) 20 mg 및 30 mg은
- [1361] 단일-투여량 바이알에서 멸균, 무보존제, 백색 내지 회백색 동결건조 분말로 공급된다. PADCEV 바이알은 다음 패키지에서 이용가능하다:
- [1362] 20 mg 단일-투여량 바이알 1개의 카톤(NDC 51144-020-01)
- [1363] 30 mg 단일-투여량 바이알 1개의 카톤(NDC 51144-030-01)
- [1364] 6.3.13.2 보관
- [1365] 보관 PADCEV 바이알은 원래 카톤에서 2°C 내지 8°C(36°F 내지 46°F)에서 냉장된다. 얼리지 않는다. 흔들지 않는다.
- [1366] **6.3.13.3 특별 취급**
- [1367] PADCEV는 세포독성 약물이다. 적용가능한 특별 취급 및 폐기 절차를 따른다.<sup>1</sup>
- [1368] 6.3.14 환자 상담 정보
- [1369] 환자에게 FDA-승인된 환자 라벨링(환자 정보)을 읽도록 조언한다.
- [1370] 고혈당증
- [1371] 환자에게 고혈당의 위험 및 관련 증상을 인식하는 방법에 대하여 알린다[경고 및 주의사항(6.3.6.1) 참고].
- [1372] 말초 신경증
- [1373] 환자에게 손이나 발의 저림 및 따끔거림 또는 근육 약화를 그들의 헬스케어 제공자에게 보고하도록 알린다(경고 및 주의사항(6.3.6.2) 참고).
- [1374] 안구 장애:
- [1375] 환자에게 그들이 어떤 시각적 변화를 경험하는 경우 그들의 헬스케어 제공자와 연락하도록 조언한다[경고 및 주의사항(6.3.6.3) 참조]. 안구 건조를 예방하거나 치료하기 위해, 환자에게 인공 눈물 대체제를 사용하도록 조언한다.
- [1376] 피부 반응
- [1377] 환자에게 PADCEV 투여 후 발진 및 심한 피부 반응이 발생했음을 알린다. 환자에게 진행성 또는 견딜 수 없는 피부 반응의 징후 및 증상에 대해 그들의 헬스케어 제공자에게 연락하도록 조언한다[경고 및 주의사항(6.3.6.4) 참조].
- [1378] 주입 부위 혈관외유출
- [1379] PADCEV의 투여 후 주입 부위 반응이 발생했음을 환자에게 알린다. 이러한 반응은 일반적으로 투여 직후에 발생했지만 어떤 경우에는 발병이 지연되었다(예: 24시간). 환자가 주입 부위 반응을 경험하는 경우, 즉시 헬스케어 제공자에게 연락하도록 환자에게 지시한다[경고 및 주의 사항(6.3.6.5) 참조].
- [1380] 배태자 독성
- [1381] 임신한 여성과 가임 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 조언한다. 여성에게 임신이 알려지거나 의심되는 경우 그들의 헬스케어 제공자에게 알리도록 조언한다[경고 및 주의사항(6.3.6.6) 및 특정 집단에서의 사용(6.3.9.1) 참조].



도면1b

The cDNA (SEQ ID NO:3) and amino acid sequence (SEQ ID NO:4) of Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain. Double-underlined is the leader sequence, underlined is the heavy chain variable region, and underlined with a dashed line is the human IgG1 constant region.

M E L G L C W V F L V A I L E

```

1  GGTGATCAGCACTGAACACACAGGACTCACCATGGAGTTGGGGCTGTGCTGGGTTTTCCTTGTTCCTATTTTAGA
   · G V Q C E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S
76  AGGTGCCAGTGTGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTTGAGACTCTC
   · C A A S G F T F S S Y N M N W V R Q A P G K G L E
151 CTGGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAACATGAAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA
   · W V S Y I S S S S S S T I Y Y A D S V K G R F T I S
226 GTGGTTCATACATAGTAGTAGTAGTAGTACCATATACTACCGCAGACTCTGTGAAGGCCGATTACCATCTC
   · R D N A K N S L S L Q M N S L R D E D T A V Y Y C
301 CAGAGACAATGCCAAGAAGCTCACTGTCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGACGAGGACACGGCTGTATTACTG
   · A R A Y Y Y G M D V W G Q G T T V T V S S A S T K
376 TGGGAGGCATACTACTACGGTATGGAGCTGTGGGGCCAAAGGACACCGGTACCGTCTCCTCAGCCTCCACCA
   · G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V
451 GGGCCATCGGTCTTCCCTGGCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGGGCCCTGGGCTGCCGGT
   · K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P
526 CAAGGACTACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACTTCCC
   · A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
601 GGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCA
   · T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D
676 GACCTACACTGCAACGTGAATCACAAGCCGACCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTGTAGCCCAATCTTGTGA
   · K T H T C P P C P A P E E L L G G P S V F L F P P K
751 CABAATCAGACATGCCACCGTCCCGAGCACCTGAAGTCCCTGGGGGACCGTCACTCTTCTTCCCTTCCCGC
   · P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P
826 ACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGACCTGAGCCACGAAGACCC
   · E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y
901 TGAGGTCAGTTCACCTGCTGACGTCGACGCGCTGGAGTGCATTAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGC
   · N S T V R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C
976 CAACAGCACCTACCGTGGTTCAGCTCCCTCAGCCGTCGACCCAGGACTGGCTGAATGCCAAGGAGTACAAGT
   · K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P
1051 CAAGGTCCTCCACAAAGCTCTCCCGCCCTCCAGCCCTCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGACCC
   · Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G
1126 ACBGGTGTACACCTTCCCGCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGCCCTGCTCAAGG
   · F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P
1201 CTTCTATCCAGGAGATCCCGCTGGAGTGGGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTACBAGACCCAGCCCTCC
   · V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N
1276 CGTCTGGACTCCGACCGCTCTCTTCTTATAGCAAGCTCAACCTGGACAAGAGCAGGTGGGAGCAGGGGAA
   · V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G
1351 CGTCTTCTCATCTCCCTGATGCATGAGCTCTCCACAACCACTACACCGAGBAGAGCTCTCCCTGTCCCGGG
   · K *
1426 TAAATGA
    
```

도면1c

The cDNA (SEQ ID NO:5) and amino acid sequence (SEQ ID NO:6) of Ha22-2(2,4)6.1 light chain. Double-underlined is the leader sequence, underlined is the light chain variable region, and underlined with a dashed line is the human kappa constant region.

M D M R V P A Q L L G L L L L W F

```

1  AGTCAGACCCAGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCGCTCAGCTCCCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGTTC
   P G S R C D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T
76  CCAGGTTCCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCCGTGTCTGCATCTGTGGAGACAGAGTCACC
   I T C R A S Q G I S G W L A W Y Q Q K P G K A P K
151 ATCAGTCTGTGGGGGAGTCAGGGTATTAGCGGCTGGTATAGCTGATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAG
   F L I Y A A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D
226 TTCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCACTGGATCTGGGACAGAT
   F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q A N S F P
301 TTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCT
   P T F G G G T K V E I K R T V A A P S V F I F P P
376 CCGACTTTCGGGGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCAATCTTCCCGCA
   S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K
451 TCCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAA
   V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D
526 GTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCCAATCGGTAAGTACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
   S T L Y S S T L S K A D Y E K H K V Y A C E
601 AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGAGCGTGAAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAAAGTCTACGGCTGGGAA
   V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C *
676 GTCAACCATCAGGCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTATTAG
    
```

도면1d

The amino acid sequence (SEQ ID NO:7) of Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain. Double-underlined is the leader sequence, underlined is the heavy chain variable region, (SEQ ID NO:22, which is the sequence ranging from the 20th to the 136th amino acid of SEQ ID NO:7) and underlined with a dashed line is the human IgG1 constant region.

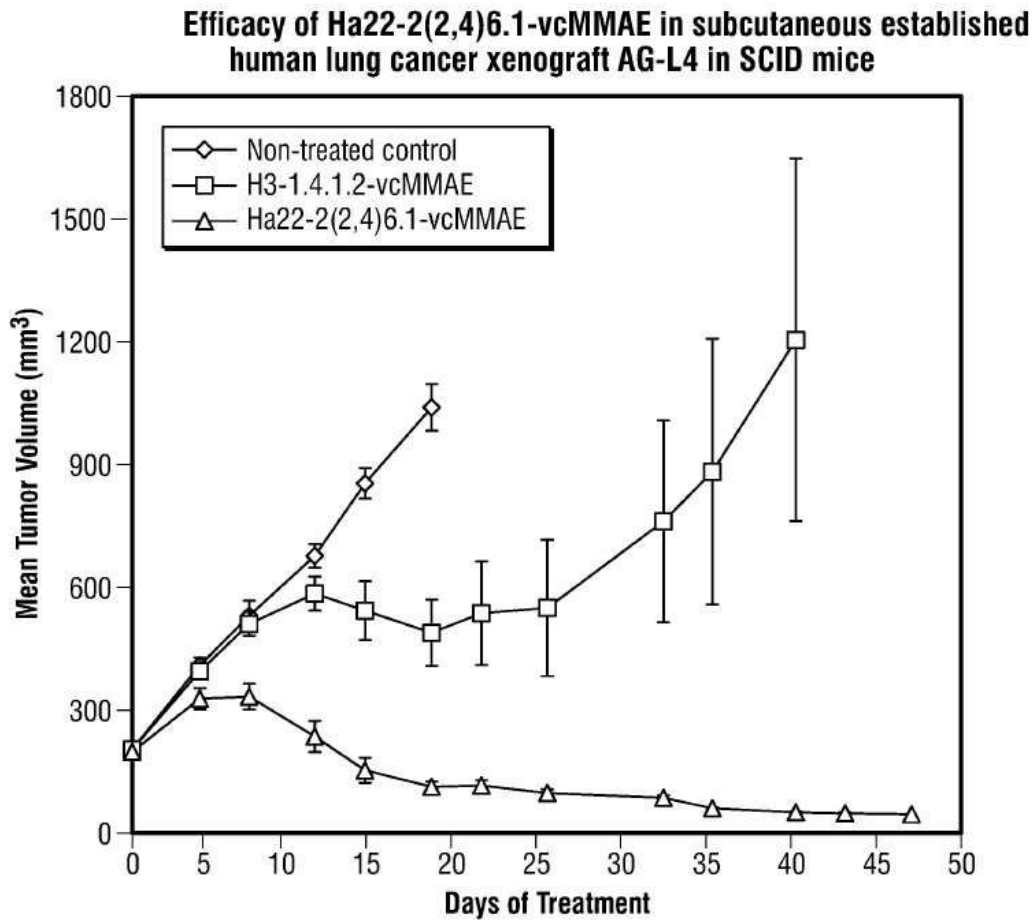
1 MELGLCWVFLVAILEGVOCEVOLVESGGGLVOPGGSLRLSCAASGFTFSS  
 51 YNMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLSL  
 101 QMNSLRDEDTAVYYCARAYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPS  
 151 SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS  
 201 LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPA  
 251 PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG  
 301 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP  
 351 IEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW  
 401 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA  
 451 LHNHYTQKSLSLSPGK

도면1e

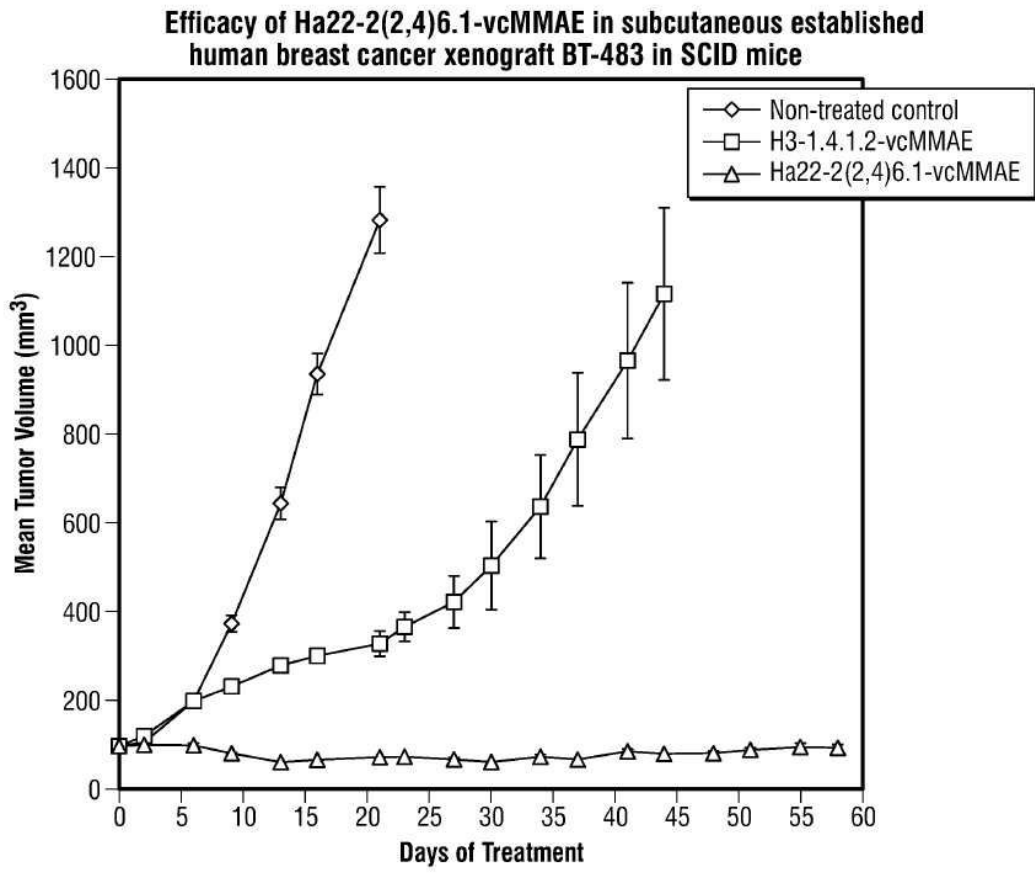
The amino acid sequence (SEQ ID NO:8) of Ha22-2(2,4)6.1 light chain. Double-underlined is the leader sequence, underlined is the light chain variable region (SEQ ID NO:23, which is the sequence ranging from the 23rd to the 130th amino acid of SEQ ID NO:8), and underlined with a dashed line is the human kappa constant region.

1 MDMRVPAQLLGLLLLWFPGSRCDIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQG  
 51 ISGWLAWYQOKPGKAPKFLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL  
 101 QPEDFATYYCQANSEFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG  
 151 TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST  
 201 LTLSKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSFNRGEC

도면2

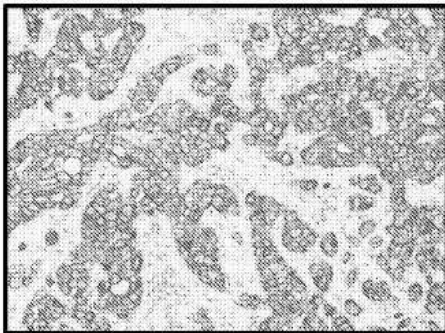


도면3



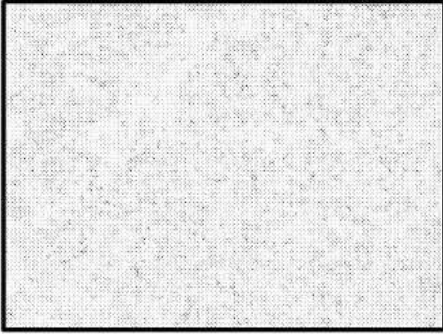
도면4a

**Breast cancer specimen**



도면4b

**Breast cancer specimen**



도면4c

**Lung cancer specimen**



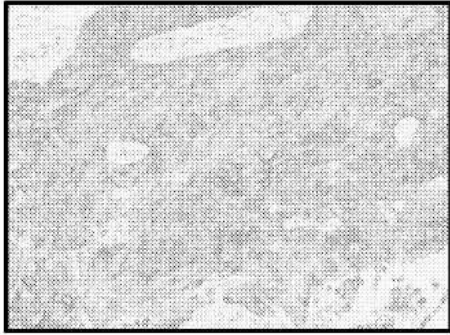
도면4d

**Lung cancer specimen**



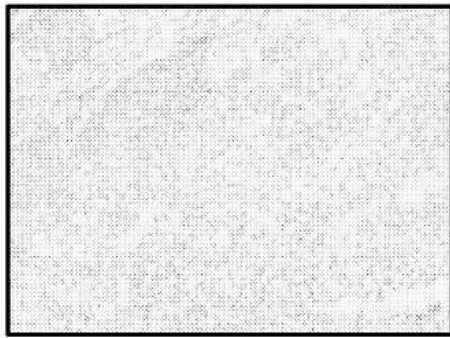
도면4e

**Esophageal cancer specimens**



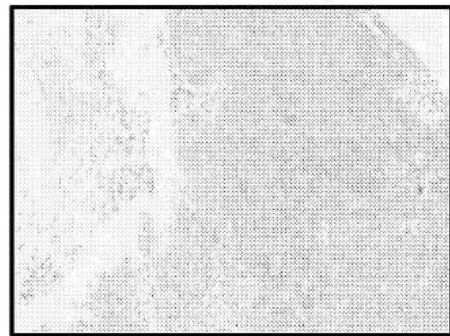
도면4f

**Esophageal cancer specimens**



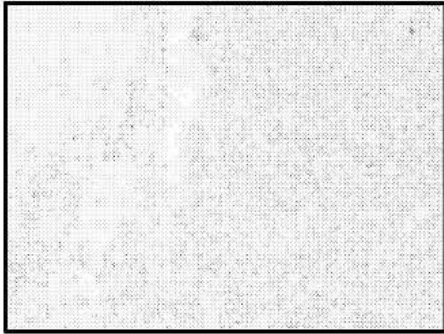
도면4g

**Head and neck cancer specimens**

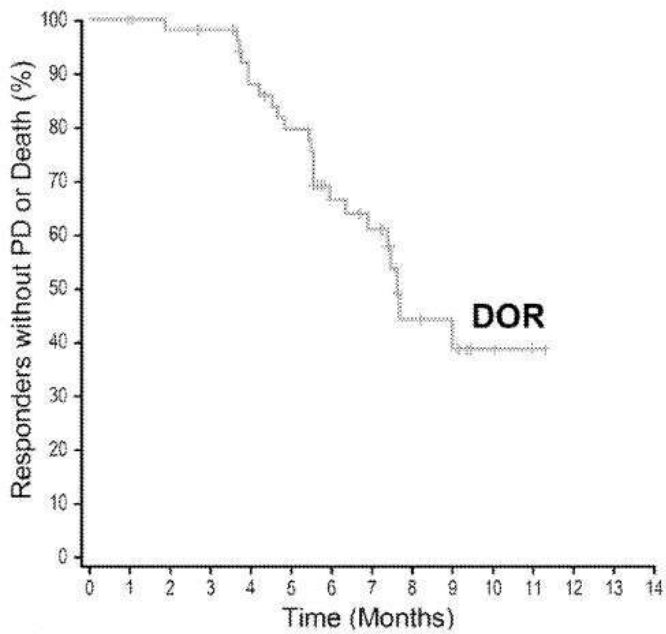


도면4h

Head and neck cancer specimens



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> AGENSYS, INC.

SEAGEN INC.

<120> TREATMENT OF CANCERS WITH ANTIBODY DRUG CONJUGATES (ADC) THAT  
BIND TO 191P4D12 PROTEINS

<130> 14369-252-228

<140><141><150> US 62/944,890

<151> 2019-12-06

<150> US 62/940,209

<151> 2019-11-25

<160> 23

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 3464

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (264)...(1796)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(3464)

<223> 191P4D12

<400> 1

ggccgtcggt gttggccaca gcgtgggaag cagctctggg ggagctcgga gctcccgatc 60  
 acggcttctt ggggtagct acggctgggt gtgtagaacg gggccggggc tgggctggg 120  
 tcccctagtg gagaccaag tgcgagaggc aagaactctg cagcttctg ctttctgggt 180  
 cagtctctta ttcaagtctg cagccggctc ccaggagat ctcggtggaa cttcagaaac 240  
 gctgggcagt ctgcctttca acc atg ccc ctg tcc ctg gga gcc gag atg tgg 293

Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp  
 1 5 10

ggg cct gag gcc tgg ctg ctg ctg cta ctg ctg gca tca ttt aca 341

Gly Pro Glu Ala Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr  
 15 20 25

ggc cgg tgc ccc gcg ggt gag ctg gag acc tca gac gtg gta act gtg 389  
 Gly Arg Cys Pro Ala Gly Glu Leu Glu Thr Ser Asp Val Val Thr Val  
 30 35 40

gtg ctg ggc cag gac gca aaa ctg ccc tgc ttc tac cga ggg gac tcc 437  
 Val Leu Gly Gln Asp Ala Lys Leu Pro Cys Phe Tyr Arg Gly Asp Ser

45	50	55	
ggc gag caa gtg ggg caa gtg gca tgg gct cgg gtg gac gcg ggc gaa 485			
Gly Glu Gln Val Gly Gln Val Ala Trp Ala Arg Val Asp Ala Gly Glu			
60	65	70	
ggc gcc cag gaa cta gcg cta ctg cac tcc aaa tac ggg ctt cat gtg 533			
Gly Ala Gln Glu Leu Ala Leu Leu His Ser Lys Tyr Gly Leu His Val			
75	80	85	90
agc ccg gct tac gag ggc cgc gtg gag cag ccg ccg ccc cca cgc aac 581			
Ser Pro Ala Tyr Glu Gly Arg Val Glu Gln Pro Pro Pro Pro Arg Asn			
95	100	105	
ccc ctg gac ggc tca gtg ctc ctg cgc aac gca gtg cag gcg gat gag 629			
Pro Leu Asp Gly Ser Val Leu Leu Arg Asn Ala Val Gln Ala Asp Glu			
110	115	120	
ggc gag tac gag tgc cgg gtc agc acc ttc ccc gcc ggc agc ttc cag 677			
Gly Glu Tyr Glu Cys Arg Val Ser Thr Phe Pro Ala Gly Ser Phe Gln			
125	130	135	
gcg cgg ctg cgg ctc cga gtg ctg gtg cct ccc ctg ccc tca ctg aat 725			
Ala Arg Leu Arg Leu Arg Val Leu Val Pro Pro Leu Pro Ser Leu Asn			
140	145	150	
cct ggt cca gca cta gaa gag ggc cag ggc ctg acc ctg gca gcc tcc 773			
Pro Gly Pro Ala Leu Glu Glu Gly Gln Gly Leu Thr Leu Ala Ala Ser			
155	160	165	170
tgc aca gct gag ggc agc cca gcc ccc agc gtg acc tgg gac acg gag 821			
Cys Thr Ala Glu Gly Ser Pro Ala Pro Ser Val Thr Trp Asp Thr Glu			

175	180	185	
gtc aaa ggc aca acg tcc age cgt tcc ttc aag cac tcc cgc tct gct 869			
Val Lys Gly Thr Thr Ser Ser Arg Ser Phe Lys His Ser Arg Ser Ala			
190	195	200	
gcc gtc acc tca gag ttc cac ttg gtg cct agc cgc agc atg aat ggg 917			
Ala Val Thr Ser Glu Phe His Leu Val Pro Ser Arg Ser Met Asn Gly			
205	210	215	
cag cca ctg act tgt gtg gtg tcc cat cct ggc ctg ctc cag gac caa 965			
Gln Pro Leu Thr Cys Val Val Ser His Pro Gly Leu Leu Gln Asp Gln			
220	225	230	
agg atc acc cac atc ctc cac gtg tcc ttc ctt gct gag gcc tct gtg 1013			
Arg Ile Thr His Ile Leu His Val Ser Phe Leu Ala Glu Ala Ser Val			
235	240	245	250
agg ggc ctt gaa gac caa aat ctg tgg cac att ggc aga gaa gga gct 1061			
Arg Gly Leu Glu Asp Gln Asn Leu Trp His Ile Gly Arg Glu Gly Ala			
255	260	265	
atg ctc aag tgc ctg agt gaa ggg cag ccc cct ccc tca tac aac tgg 1109			
Met Leu Lys Cys Leu Ser Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp			
270	275	280	
aca cgg ctg gat ggg cct ctg ccc agt ggg gta cga gtg gat ggg gac 1157			
Thr Arg Leu Asp Gly Pro Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp			
285	290	295	
act ttg ggc ttt ccc cca ctg acc act gag cac agc ggc atc tac gtc 1205			
Thr Leu Gly Phe Pro Pro Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val			

300	305	310	
tgc cat gtc agc aat gag ttc tcc tca agg gat tct cag gtc act gtg 1253			
Cys His Val Ser Asn Glu Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val			
315	320	325	330
gat gtt ctt gac ccc cag gaa gac tct ggg aag cag gtg gac cta gtg 1301			
Asp Val Leu Asp Pro Gln Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val			
	335	340	345
tca gcc tcg gtg gtg gtg gtg ggt gtg atc gcc gca ctc ttg ttc tgc 1349			
Ser Ala Ser Val Val Val Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys			
	350	355	360
ctt ctg gtg gtg gtg gtg gtg ctc atg tcc cga tac cat cgg cgc aag 1397			
Leu Leu Val Val Val Val Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys			
365	370	375	
gcc cag cag atg acc cag aaa tat gag gag gag ctg acc ctg acc agg 1445			
Ala Gln Gln Met Thr Gln Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg			
380	385	390	
gag aac tcc atc cgg agg ctg cat tcc cat cac acg gac ccc agg agc 1493			
Glu Asn Ser Ile Arg Arg Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser			
395	400	405	410
cag ccg gag gag agt gta ggg ctg aga gcc gag ggc cac cct gat agt 1541			
Gln Pro Glu Glu Ser Val Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser			
	415	420	425
ctc aag gac aac agt agc tgc tct gtg atg agt gaa gag ccc gag ggc 1589			
Leu Lys Asp Asn Ser Ser Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly			

430 435 440

cgc agt tac tcc acg ctg acc acg gtg agg gag ata gaa aca cag act 1637  
 Arg Ser Tyr Ser Thr Leu Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr  
 445 450 455

gaa ctg ctg tct cca ggc tct ggg cgg gcc gag gag gag gaa gat cag 1685  
 Glu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln  
 460 465 470

gat gaa ggc atc aaa cag gcc atg aac cat ttt gtt cag gag aat ggg 1733  
 Asp Glu Gly Ile Lys Gln Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly  
 475 480 485 490

acc cta cgg gcc aag ccc acg ggc aat ggc atc tac atc aat ggg cgg 1781  
 Thr Leu Arg Ala Lys Pro Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg  
 495 500 505

gga cac ctg gtc tga cccagcctg cctcccttcc ctaggcctgg ctctttctgt 1836  
 Gly His Leu Val  
 510

tgacatggga gattttagct catcttgggg gcctccttaa acacccccat ttcttgcgga 1896  
 agatgctccc catcccactg actgcttgac ctttacctcc aacccttctg ttcacgagga 1956

gggctccacc aattgagtct ctcccacat gcatgcaggt cactgtgtgt gtgcatgtgt 2016  
 gcctgtgtga gtgttgactg actgtgtgtg tgtggagggg tgactgtccg tggaggggtg 2076  
 actgtgtccg tgggtgtgat tatgtgtca taccagagtc aagtgaactg tgggtgatgt 2136  
 gccacgggat ttgagtgttt gcgtgggcaa cactgtcagg gtttggcgtg tgtgtcatgt 2196  
 ggctgtgtgt gacctctgcc tgaaaaagca ggtattttct cagaccccag agcagtatta 2256  
 atgatgcaga ggttggagga gagaggtgga gactgtggct cagaccagg tgtgaggcca 2316  
 tagctggagc tggaatctgc ctccggtgtg agggaacctg tctctacca ctccggagcc 2376

atgggggcaa gtgtgaagca gccagtcctt gggtcagcca gaggcttgaa ctgttacaga 2436

agccctctgc cctctggigg cctctgggcc tgctgcatgt acatattttc tgtaaatata 2496

catgcgccgg gagcttcttg caggaatact gctccgaate acttttaatt tttttctttt 2556

tttttcttg ccctttccat tagttgtatt tttatttat tttattttt atttttttt 2616

agagatggag tctcactatg ttgctcaggc tggccttgaa ctctgggct caagcaatcc 2676

tctgctca gectccctag tagctgggac ttaagtga caccactgtg cctgcttga 2736

atcctttacg aagagaaaaa aaaaattaa gaaagccttt agatttatcc aatgtttact 2796

actgggattg cttaaagtga ggccctcca acaccagggg gttaattcct gtgatttga 2856

aaggggctac ttccaaggca tcttcatgca ggcagccct tgggagggca cctgagagct 2916

ggtagagtct gaaattaggg atgtgagcct cgtggttact gagtaaggta aaattgcatc 2976

caccattggt tgtgatacct tagggaattg cttggacctg gtgacaaggg ctctgttca 3036

atagtgggtg tggggagaga gagagcagtg attatagacc gagagagtag gagttgaggt 3096

gaggtgaagg aggtgctggg ggtgagaatg tcgccttcc ccctgggttt tggatcacta 3156

attcaaggct ctctgggatg tttctctggg ttgggctgg agttcaatga ggtttatttt 3216

tagctggccc acccagatac actcagccag aatacctaga tttagtacc aaactcttct 3276

tagtctgaaa tctgctggat ttctggccta agggagaggc tcccatcctt cgttccccag 3336

ccagcctagg acttcaaatg tggagcctga agatctaaga tcccaaatg tacattttat 3396

gtaaatatgt gcatatttgt acataaaatg atattctggt ttaataaaa cagacaaaac 3456

ttgaaaaa 3464

<210> 2

<211> 510

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(510)

<223> 191P4D12

<400> 2

Met Pro Leu Ser Leu Gly Ala Glu Met Trp Gly Pro Glu Ala Trp Leu

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Phe Thr Gly Arg Cys Pro Ala Gly



Glu Gly Gln Pro Pro Pro Ser Tyr Asn Trp Thr Arg Leu Asp Gly Pro  
 275 280 285

Leu Pro Ser Gly Val Arg Val Asp Gly Asp Thr Leu Gly Phe Pro Pro  
 290 295 300

Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Ile Tyr Val Cys His Val Ser Asn Glu  
 305 310 315 320

Phe Ser Ser Arg Asp Ser Gln Val Thr Val Asp Val Leu Asp Pro Gln  
 325 330 335

Glu Asp Ser Gly Lys Gln Val Asp Leu Val Ser Ala Ser Val Val Val  
 340 345 350

Val Gly Val Ile Ala Ala Leu Leu Phe Cys Leu Leu Val Val Val Val  
 355 360 365

Val Leu Met Ser Arg Tyr His Arg Arg Lys Ala Gln Gln Met Thr Gln  
 370 375 380

Lys Tyr Glu Glu Glu Leu Thr Leu Thr Arg Glu Asn Ser Ile Arg Arg  
 385 390 395 400

Leu His Ser His His Thr Asp Pro Arg Ser Gln Pro Glu Glu Ser Val  
 405 410 415

Gly Leu Arg Ala Glu Gly His Pro Asp Ser Leu Lys Asp Asn Ser Ser  
 420 425 430

Cys Ser Val Met Ser Glu Glu Pro Glu Gly Arg Ser Tyr Ser Thr Leu  
 435 440 445

Thr Thr Val Arg Glu Ile Glu Thr Gln Thr Glu Leu Leu Ser Pro Gly  
 450 455 460

Ser Gly Arg Ala Glu Glu Glu Glu Asp Gln Asp Glu Gly Ile Lys Gln  
 465 470 475 480

Ala Met Asn His Phe Val Gln Glu Asn Gly Thr Leu Arg Ala Lys Pro  
 485 490 495

Thr Gly Asn Gly Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Gly His Leu Val  
 500 505 510

<210> 3

<211> 1432

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (32)...(1432)

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(1432)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain

<400> 3

ggtgatcagc actgaacaca gaggactcac c atg gag ttg ggg ctg tgc tgg 52

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp

1 5

gtt ttc ctt gtt gct att tta gaa ggt gtc cag tgt gag gtg cag ctg 100

Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu

10 15 20

gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag cct ggg ggg tcc ctg aga etc 148

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

25 30 35

tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat aac atg aac tgg 196

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp

40 45 50 55

gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt tca tac att agt 244

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

60 65 70

agt agt agt agt acc ata tac tac gca gac tct gtg aag ggc cga ttc 292

Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe  
 75 80 85

acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tca ctg tct ctg caa atg aac 340  
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn  
 90 95 100

agc ctg aga gac gag gac acg gct gtg tat tac tgt gcg aga gca tac 388  
 Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr  
 105 110 115

tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc 436

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser  
 120 125 130 135

tca gcc tcc acc aag ggc cca tgc gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc 484  
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser  
 140 145 150

aag agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac 532  
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
 155 160 165

tac ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tgc tgg aac tca ggc gcc ctg acc 580  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 170 175 180

agc ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac 628  
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr  
 185 190 195

tcc ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag 676

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln  
 200 205 210 215

acc tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac 724  
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
 220 225 230

aag aga gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg 772  
 Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 235 240 245

tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc 820

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 250 255 260

cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca 868  
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 265 270 275

tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac 916  
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 280 285 290 295

tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg 964  
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 300 305 310

gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc 1012  
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 315 320 325

ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc 1060

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 330 335 340

aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa 1108  
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 345 350 355

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gag 1156  
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu  
 360 365 370 375

gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc 1204

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 380 385 390

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag 1252  
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 395 400 405

aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc 1300  
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 410 415 420

ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg 1348  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 425 430 435

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac 1396  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 440 445 450 455

acg cag aag agc ctc tcc ctg tcc ccg ggt aaa tga 1432

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

460

465

<210> 4

<211> 466

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(466)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain

<400> 4

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
 165 170 175  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
 180 185 190  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
 195 200 205  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys  
 210 215 220  
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp  
 225 230 235 240  
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 245 250 255  
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 260 265 270  
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 275 280 285  
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
 290 295 300  
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg  
 305 310 315 320  
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 325 330 335  
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 340 345 350  
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 355 360 365  
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 370 375 380  
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 385 390 395 400  
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val



acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc ggc tgg tta gcc tgg 195

Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp

45 50 55

tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ttc ctg atc tat gct gca 243

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala

60 65 70

tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc agt gga tct 291

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

75 80 85

ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agc ctg cag cct gaa gat ttt 339

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

90 95 100 105

gca act tac tat tgt caa cag gct aac agt ttc cct ccc act ttc ggc 387

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly

110 115 120

gga ggg acc aag gtg gag atc aaa cga act gtg gct gca cca tct gtc 435

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

125 130 135

ttc atc ttc ccg cca tct gat gag cag ttg aaa tct gga act gcc tct 483

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

140 145 150

gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc tat ccc aga gag gcc aaa gta cag 531

Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln

155 160 165

tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc 579  
 Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val  
 170 175 180 185

aca gag cag gac agc aag gac agc acc tac agc ctc agc agc acc ctg 627  
 Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu  
 190 195 200

acg ctg agc aaa gca gac tac gag aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa 675  
 Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu  
 205 210 215

gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg ccc gtc aca aag agc ttc aac agg 723  
 Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg  
 220 225 230

gga gag tgt tag 735  
 Gly Glu Cys  
 235

<210> 6

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(236)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 light chain

<400> 6

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp  
 1 5 10 15  
 Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30  
 Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
 35 40 45  
 Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 50 55 60  
 Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 85 90 95  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln  
 100 105 110  
 Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 115 120 125  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 130 135 140  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 145 150 155 160  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 165 170 175  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 180 185 190  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 195 200 205  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 210 215 220  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225 230 235  
 <210> 7  
 <211> 466  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(466)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 heavy chain

<400> 7

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly  
 1                    5                    10                    15  
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln  
                   20                    25                    30  
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
                   35                    40                    45  
 Ser Ser Tyr Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu  
  
                   50                    55                    60  
 Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn  
                   85                    90                    95  
 Ser Leu Ser Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val  
                   100                    105                    110  
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln  
  
                   115                    120                    125  
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
                   130                    135                    140  
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala  
 145                    150                    155                    160  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser  
                   165                    170                    175  
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val  
  
                   180                    185                    190  
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro  
                   195                    200                    205  
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys



Gly Lys

465

<210> 8

<211> 236

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> misc\_feature

<222> (1)...(236)

<223> Ha22-2(2,4)6.1 light chain

<400> 8

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Phe Pro Gly Ser Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu



Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR1 of light chain

<400> 12

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Gly Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR2 of light chain

<400> 13

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><223> CDR3 of light chain

<400> 14

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 15

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 15

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR1 according to IMGT

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn

1                    5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR2 according to IMGT

<400> 17

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile

1                    5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VH CDR3 according to IMGT

<400> 18

Ala Arg Ala Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5                    10

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR1 according to IMGT

<400> 19

Gln Gly Ile Ser Gly Trp

1                    5

<210> 20

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR2 according to IMGT

<400> 20

Ala Ala Ser

1

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> VL CDR3 according to IMGT

<400> 21

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Pro Thr

1                      5

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> heavy chain variable region (VH), the 20th amino acid (glutamic acid) to the 136th amino acid (serine) of SEQ ID NO:7

<400> 22

Glu Val Gln Leu Val 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 Ser Tyr

20                      25                      30

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

35                      40                      45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                      55                      60

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

65                      70                      75                      80

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

