(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0159772
(43) 공개일자 2024년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0071947
(22) 출원일자 2023년06월02일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
63/498,998 2023년04월28일 미국(US)

(71) 출원인
메디뮨 리미티드
영국 씨비2 0에이에이 케임브리지 케임브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프랜시스 크릭 애비뉴 1
(72) 발명자
파브리 줄리아
미국 델라웨어 19850-5437 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콘코드 파이크 1800 아스트라제네카 파마슈티컬스 엘피
바르가 안드레아
영국 씨비2 0에이에이 캠브리지 캠브리지 바이오메디컬 캠퍼스 프란시스 크릭 애비뉴 1 아스트라제네카 유케이 리미티드
(74) 대리인
장덕순, 류현경

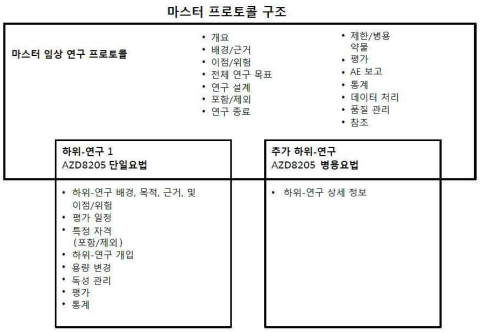
전체 청구항 수 : 총 86 항

(54) 발명의 명칭 **암 치료를 위한 B7-H4 치료 결합 분자**

(57) 요 약

본 개시내용은 대상체에게 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체 (ADC)를 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 양상들에서, 상기 ADC는 상기 대상체에게 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 투여된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6851 (2017.08)
A61K 47/6855 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
G01N 33/57484 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
G01N 2333/70532 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 상기 ADC는 다음을 포함하는, 방법:

i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

ii. 절단 가능한 링커; 및

iii. 세포독성제.

청구항 2

제1항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암인, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암인, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함하는, 방법:

i. 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

ii. 각각 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

iii. 각각 서열번호 43 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

iv. 각각 서열번호 46 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

v. 각각 서열번호 47 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

vi. 각각 서열번호 31 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

vii. 각각 서열번호 35 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

viii. 각각 서열번호 37 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

ix. 각각 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함하는 방법: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OVCAR4 세포주에 결합하는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 모노클로날 항체인, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

절단 가능한 링커는 mp-PEG8-val-ala 링커인, 방법.

청구항 25

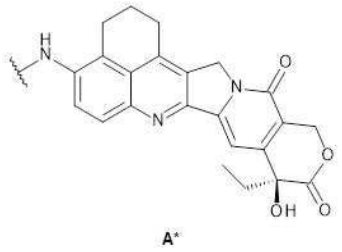
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

세포독성제는 국소이성질화효소 저해제인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,

국소이성질화효소 저해제는 식 A^*의 화합물인, 방법:

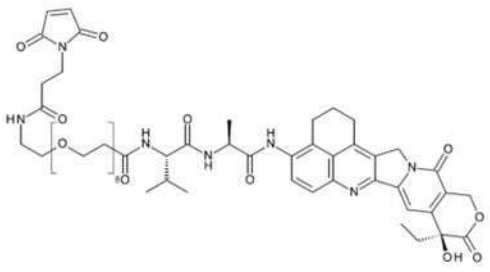


A^* .

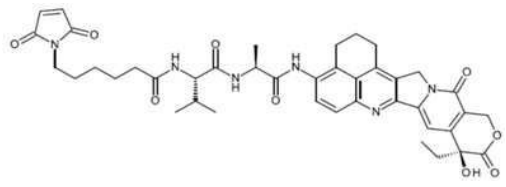
청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

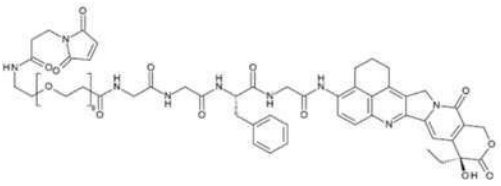
ii) 절단 가능한 링커 및 iii) 세포독성제가 함께 다음 화합물로부터 선택되는, 방법:



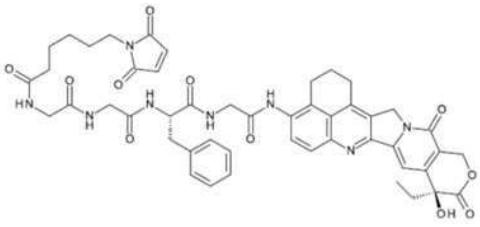
(SG3932);



(SG4010);



(SG4057); 및


(SG4052).

청구항 28

제27항에 있어서,

ii) 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 화합물 SG3932인, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 1 내지 약 8의 약물 대 항체 비(DAR)를 갖는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

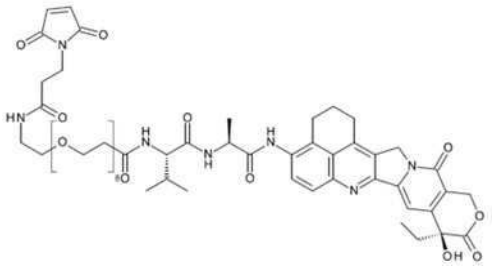
ADC는 약 8의 DAR을 갖는, 방법.

청구항 31

B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 상기 ADC는 다음을 포함하는, 방법:

i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및

ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:


(SG3932).

청구항 32

제31항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg인, 방법.

청구항 33

제31항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg인, 방법.

청구항 34

제31항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg인, 방법.

청구항 35

제31항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg인, 방법.

청구항 36

제31항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 37

제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함하는, 방법.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 39

제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

제31항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암인, 방법.

청구항 41

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암인, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서,

HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

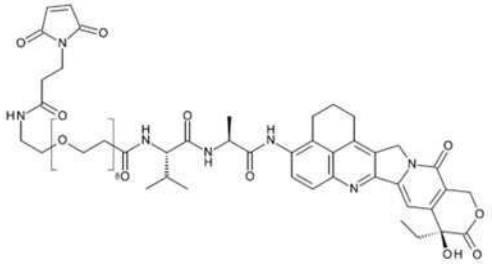
대상체의 암 세포의 적어도 약 25%는 B7-H4 양성 세포이고, 선택적으로 암 세포는 면역조직화학(IHC)을 사용하여 분석되는, 방법.

청구항 45

약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 투여되는, B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 ADC는 다음을 포함하는, 약제학적 조성물:

i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및

ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:



(SG3932).

청구항 46

제45항에 있어서,

약제학적 조성물은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg ADC의 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 47

제45항에 있어서,

약제학적 조성물은 약 1.6 mg/kg ADC의 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 48

제45항에 있어서,

약제학적 조성물은 약 2.4 mg/kg ADC의 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 49

제45항에 있어서,

약제학적 조성물은 약 3.2 mg/kg ADC의 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 51

약 25 mg 내지 약 900 mg 양으로 투여되는, B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 ADC는 다음을 포함하는, 약제학적 조성물:

i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

f) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

g) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

h) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

i) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

j) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

ii. 절단 가능한 링커; 및

iii. 세포독성제.

청구항 52

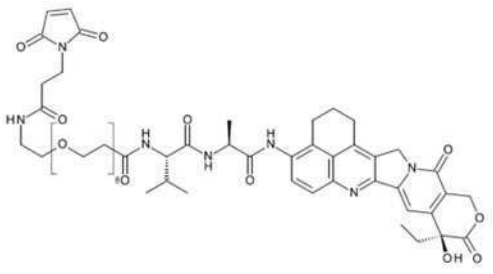
제51항에 있어서,

투여되는 ADC의 양은 약 25 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 또는 약 900 mg인, 약제학적 조성물.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서,

조합된 절단가능한 링커 및 세포독성제는 다음 화학식을 갖는 약제학적 조성물:


(SG3932).

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 55

제45항 내지 제54항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 포함하는, 키트.

청구항 56

제55항에 있어서,

약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 57

암 치료에 사용하기 위한, 제45항 내지 제54항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은, 약제학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서,

암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서,

ADC는 3주마다 1회 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 61

제57항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암인, 약제학적 조성물.

청구항 62

제57항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암인, 약제학적 조성물.

청구항 63

제57항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서,

HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 65

B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 상기 ADC는 다음을 포함하며:

i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

k) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

l) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

m) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

n) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

o) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

ii. 절단 가능한 링커; 및

iii. 세포독성제;

여기서 대상체의 암 세포의 적어도 약 25%는 B7-H4 양성 세포인, 방법.

청구항 66

암 샘플을 B7-H4 양성으로 진단하는 방법으로서,

세포의 적어도 25%가 막 B7-H4를 발현하는지 여부를 결정하기 위해 선택적으로 면역조직화학(IHC)을 사용하여 암 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 또한, 선택적으로 IHC는 항체 시약으로 수행되는, 방법.

청구항 67

제65항에 있어서,

B7-H4 양성 세포는 ADC 투여 전에 막 B7-H4 발현을 측정함으로써 결정되며, 선택적으로 여기서 B7-H4 발현은 면역조직화학(IHC)을 사용하여 결정되며, 추가로 IHC는 선택적으로 항체 시약으로 수행되는, 방법.

청구항 68

제65항에 있어서,

ADC는 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 69

제65항 또는 제67항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여되는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서,

대상체는 이전에 백금기반 화학요법제로 치료를 받은, 방법.

청구항 71

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 72

제65항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암인, 방법.

청구항 73

제65항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암인, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서,

암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함하는, 방법.

청구항 75

제73항에 있어서,

HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택되는, 방법.

청구항 76

제65항 또는 제67항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 방법.

청구항 77

제65항 또는 제67항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄; 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 78

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체인, 방법.

청구항 79

제65항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화 모노클로날 항체인, 방법.

청구항 80

제65항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

절단 가능한 링커는 mp-PEG8-val-ala 링커인, 방법.

청구항 81

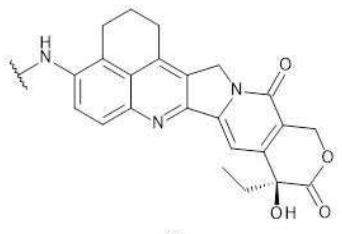
제65항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

세포독성제는 국소이성질화효소 저해제인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서,

국소이성질화효소 저해제는 식 A^*의 화합물인, 방법:



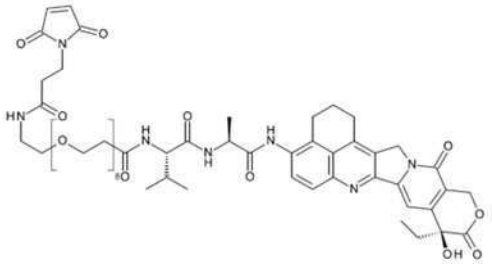
A*

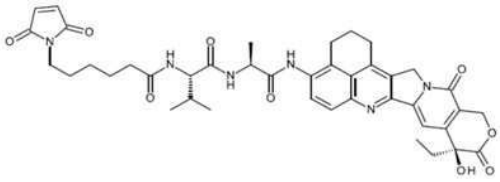
.

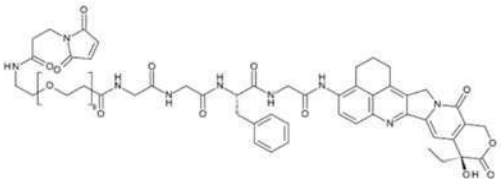
청구항 83

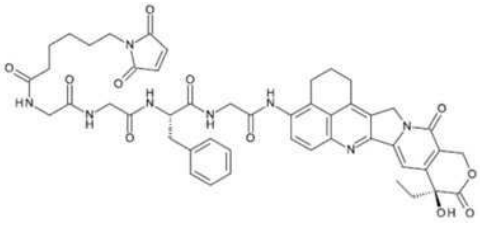
제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

ii) 절단 가능한 링커 및 iii) 세포독성제가 함께 다음 화합물로부터 선택되는, 방법:


(SG3932);


(SG4010);


(SG4057); 및


(SG4052).

청구항 84

제83항에 있어서,

ii) 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 화합물 SG3932인, 방법.

청구항 85

제65항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 1 내지 약 8의 약물 대 항체 비(DAR)를 갖는, 방법.

청구항 86

제65항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

ADC는 약 8의 DAR을 갖는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0002] 수술, 방사선 요법 및 화학요법은 단독 또는 병용하여, 가장 전통적이며 널리 사용되는 암 치료 방법이다. 이러한 치료 방법은 암세포를 제거하거나 사멸시키는 데 효과적이지만, 종종 치료받은 환자의 탈모, 빈혈, 심한 메스꺼움, 건강한 세포의 사멸과 같은 바람직하지 않은 부작용을 초래한다. 이러한 한계로 인해 혁신적이고 덜 해로운 암 치료 방법이 시급히 필요하다. 항체 기반 암 치료법은 암세포의 특정 단백질에 대한 항체-약물 접합체의 인식 및 결합에 의존한다. 항체 약물 접합체(ADC)는 접합체의 항체 부분의 특이성을 이용하여 독성이 강한 제제를 사멸시킬 세포에 직접 전달할 수 있다. 항체 또는 ADC 암 치료법을 단독으로 사용하거나 다른 소분자 기반 암 치료법과 함께 사용하면, 하나 이상의 방법으로 악성 세포 및 종양을 공격하여 치료 결과를 향상시킬 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공한다. ADC는 다음을 포함한다:

[0004] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

[0005] a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

[0006] b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0007] c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17, 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; (d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는 (e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29, 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0008] ii. 절단 가능한 링커; 및

[0009] iii. 세포독성제.

[0010] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0011] 일부 양태에서, 암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함한다.

[0012] 일부 양태에서, ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여된다.

[0013] 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다. 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0014] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0015] i. 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

[0016] ii. 각각 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

[0017] iii. 각각 서열번호 43 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

[0018] iv. 각각 서열번호 46 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

[0019] v. 각각 서열번호 47 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체;

[0020] vi. 각각 서열번호 31 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

[0021] vii. 각각 서열번호 35 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체;

[0022] viii. 각각 서열번호 37 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

[0023] ix. 각각 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체.

[0024] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체.

[0025] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0026] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OVCAR4 세포주에 결합한다.

[0027] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다.

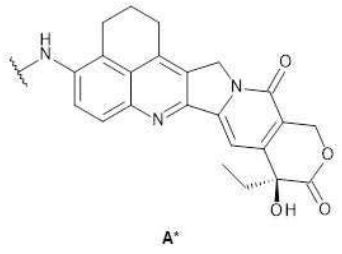
[0028] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0029] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 모노클로날 항체이다.

[0030] 일부 양태에서, 절단 가능한 링커는 mp-PEG8-val-ala 링커이다.

[0031] 일부 양태에서, 세포독성제는 국소이성질화효소 저해제이다.

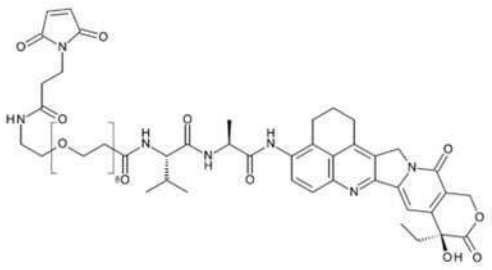
[0032] 일부 양태에서, 국소이성질화효소 저해제는 화학식 A^*의 화합물이다.

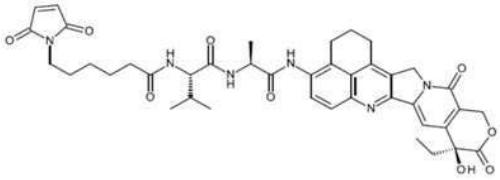
[0033] 

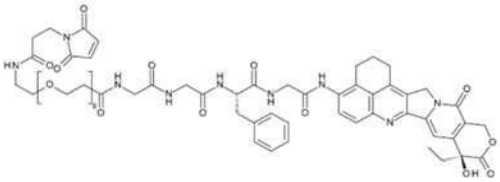
A*

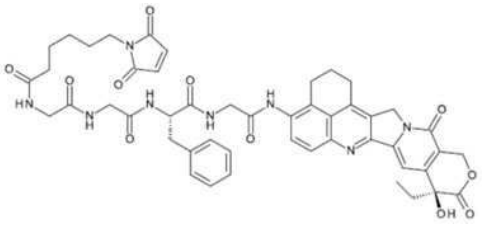
.

[0034] 일부 양태에서, ii) 절단 가능한 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 다음 화합물로부터 선택된다:

[0035]  (SG3932);

[0036]  (SG4010);

[0037]  (SG4057); 및

[0038]  (SG4052).

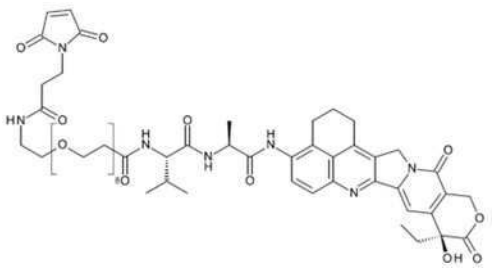
[0039] 일부 양태에서, ii) 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 화합물 SG3932이다.

[0040] 일부 양태에서, ADC는 약 1 내지 약 8의 약물 대 항체 비율(DAR)을 갖는다. 일부 양태에서, ADC는 약 8의 DAR을 갖는다.

[0041] 일부 양태에서, 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 ADC는 다음을 포함한다:

[0042] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및

[0043] ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:

[0044]  (SG3932).

[0045] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0046] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0047] 일부 양태에서, 암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함한다.

[0048] 일부 양태에서, ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여된다.

[0049] 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다.

[0050] 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다.

[0051] 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.

[0052] 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다.

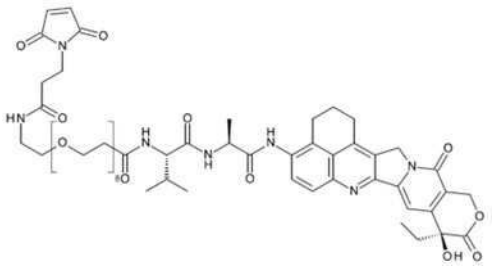
[0053] 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0054] 상기 방법의 일부 양태에서, 대상체의 암 세포의 적어도 약 25%가 B7-H4 양성 세포이다. 상기 방법의 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포는 면역조직화학(IHC)을 사용하여 분석된다.

[0055] 일부 양태에서, 본 개시내용은 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여되는, B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공하며, 상기 ADC는 다음을 포함한다:

[0056] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및

[0057] ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:



[0058] (SG3932).

[0059] 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg ADC의 양으로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 약 1.6 mg/kg ADC의 양으로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 약 2.4 mg/kg ADC의 양으로 투여된다. 일부 양태에서, 약제학적 조성물은 약 3.2 mg/kg ADC의 양으로 투여된다.

[0060] 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0061] 일부 양태에서, 본 개시내용은 약 25 mg 내지 약 900 mg의 양으로 투여되는, B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공하며, 상기 ADC는 다음을 포함한다:

[0062] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

[0063] a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

[0064] b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열

을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0065] c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0066] d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

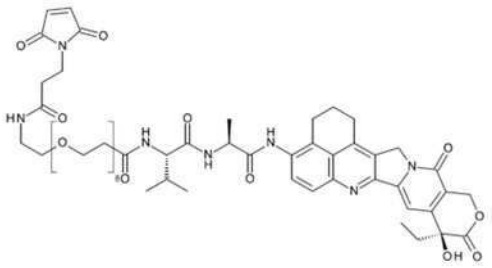
[0067] e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0068] ii. 절단 가능한 링커; 및

[0069] iii. 세포독성제.

[0070] 약제학적 조성물의 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 또는 약 900 mg이다.

[0071] 약제학적 조성물의 일부 양태에서, 조합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제는 다음 화학식을 갖는다:



[0072] (SG3932).

[0073] 약제학적 조성물의 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0074] 본 개시내용은 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 추가로 제공한다. 일부 양태에서, 키트는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 추가로 포함한다.

[0075] 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 일부 양태에서, 암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함한다.

[0076] 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.

[0077] 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0078] 일부 양태에서, 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 ADC는 다음을 포함한다:

[0079] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

[0080] a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

[0081] b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0082] c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노

산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0083] d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

[0084] e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

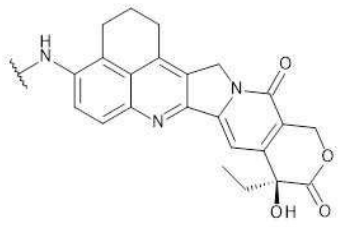
[0085] ii. 절단 가능한 링커; 및

[0086] iii. 세포독성제;

[0087] 여기서 대상체의 암 세포의 적어도 약 25%가 B7-H4 양성 세포이다.

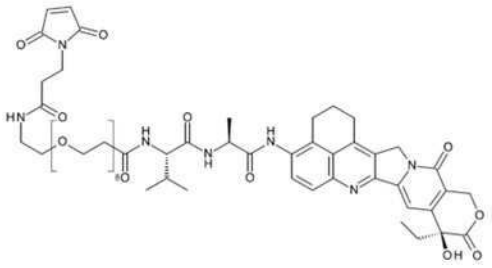
[0088] 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포는 ADC 투여 전에 막 B7-H4 발현을 측정함으로써 결정되며, 선택적으로 여기서 B7-H4 발현은 면역조직화학(IHC)을 사용하여 결정되며, 추가로 IHC는 선택적으로 항체 시약으로 수행된다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 암 샘플을 B7-H4 양성으로 진단하기 위한 방법에 관한 것이며, 이는 세포의 적어도 25%가 막 B7-H4를 발현하는지 여부를 결정하기 위해 선택적으로 면역조직화학(IHC)을 사용하여 암 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 또한, 선택적으로 IHC는 항체 시약으로 수행된다.

[0089] 일부 양태에서, ADC는 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 투여된다 일부 양태에서, ADC는 3주마다 1회 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 또 다른 화학요법제로 치료를 받았다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 백금기반 화학요법제로 치료를 받았다. 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다. 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 모노클로날 항체이다. 일부 양태에서, 절단 가능한 링커는 mp-PEG8-val-ala 링커이다. 일부 양태에서, 세포독성제는 국소이성질화효소 저해제이다. 일부 양태에서, 국소이성질화효소 저해제는 화학식 A^*의 화합물이다.

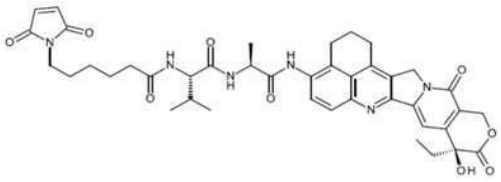


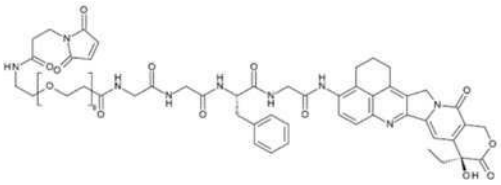
A^*

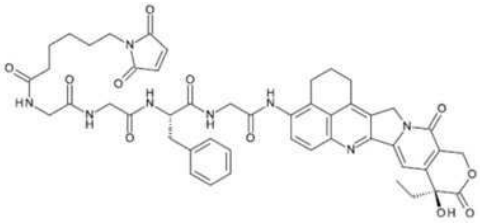
[0090] . 일부 양태에서, ii) 절단 가능한 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 다음 화합물로부터 선택된다:



[0091] (SG3932);

[0092]  (SG4010);

[0093]  (SG4057); 및

[0094]  (SG4052). 일부 양태에서, ii) 링커 및 iii) 세포독성제는 함께 화합물 SG3932이다. 일부 양태에서, ADC는 약 1 내지 약 8의 약물 대 항체 비율(DAR)을 갖는다. 일부 양태에서, ADC는 약 8의 DAR을 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0095] 다음의 도면은 본 명세서의 일부를 구성하며 본 개시내용의 예시적인 양태를 더 설명하기 위해 포함된다.

도 1은 실시예에 기재된 바와 같은 의 마스터 프로토콜 구조를 나타내는 개략도이다. 마스터 프로토콜 구조는 AZD8205 단일요법에 대한 하위-연구 1과 AZD8205를 다른 활성 약제와 함께 사용하는 하나 이상의 조합 하위-연구를 포함한다.

도 2는 실시예에 기재된 바와 같은 단일요법 용량 증량 단계(파트 A) 및 단일요법 용량 확대 단계(파트 B)를 포함하는 예시적인 치료 방법을 나타내는 개략도이다.

도 3은 각각 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.4 mg/kg, 및 3.2 mg/kg의 양으로의 AZD8205 치료에 대한 인간 난소 암종(OVCA) 대상체의 반응 차트이다. 반응은 대상체의 암 항원 125(CA-125) 수준을 감지하여 확인된다. 측정 가능한 CA-125 (> 2 x 정상 상한(ULN))가 있는 대상체가 표시된다. 순환 종양 DNA(ctDNA)는 분자 반응(MR)을 감지하는 데 사용되며, 여기서 P-MR은 부분 분자 반응(염기에서 ctDNA의 ≥50% 감소)을 나타내고, C-MR은 완전한 분자 반응(제거)을 나타내고, N-MR은 분자 반응이 없음(<50% 감소, 변화 없음 또는 ctDNA 증가)을 나타낸다.

도 4는 실시예 9에 기재된 바와 같은 마우스 이종이식편 연구에서 B7-H4를 발현하는 세포의 백분율에 대한 종양 성장의 백분율 변화에 의해 측정된 AZD8205 효율의 플롯을 나타낸다.

도 5는 실시예 9에 기재된 바와 같은 마우스 이종이식편 연구에 대한 B7-H4를 발현하는 세포의 백분율에 대한 Youden 통계의 플롯이다. 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, Youden 통계는 25% B7-H4에서 안정기를 시작한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0096] *정의*

[0097] 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용에서 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 달리 문맥에 의해 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함할 것이며, 복수의 용어는 단수를 포함할 것이다.

[0098] 본원에 사용되는 바와 같은 단수는 하나 이상을 의미할 수 있다. 단어 "포함하는"과 함께 사용되는 경우, 본원에서 사용되는 단수는 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같은 "또 다른" 또는 "추가의"는 적어도 제2의 또는 그 이상을 의미할 수 있다.

[0099] 본 청구범위에서 용어 "또는"의 사용은, 본 명세서에서 대안만을 지칭하는 정의 및 "및/또는"을 모두 뒷받침하

나, 대안만을 지칭하는 것으로 명시적으로 지시되거나 대안이 상호 배타적인 경우를 제외하고 "및/또는"을 의미하는 것으로 사용된다.

[0100] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "포함하는" (및 "포함하다" 및 "포함하다"와 같은 포함하는의 임의의 변형 또는 형태), "갖는" (및 "가지다" 및 "갖는다"와 같은 갖는의 임의의 변형 또는 형태), "포함하는" (및 "포함하다" 및 "포함하다"와 같은 포함하는의 임의의 변형 또는 형태) 또는 "함유하는" (및 "함유하다" 및 "함유하는"과 같은 함유하는의 임의의 변형 또는 형태)은 포괄적이거나 개방형이며, 추가의, 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다.

[0101] 본 출원 전반에 걸쳐, 용어 "약"은 값이, 해당 값을 측정하기 위해 사용되는 방법/장치에 대한 고유한 오차 변동을 포함한다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 통상적으로, 용어 "약"은 상황에 따라 대략 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 또는 20% 이상, 또는 이보다 적은 변동성(표시된 값보다 "크거나", "작음")을 포함하는 것으로 여겨진다. 일부 양태에서, 당업자는 용어 "약"이 본원에서 사용되는 문맥으로 인해 표시된 변동성 수준을 이해할 것이다. 용어 "약"의 사용은 또한 구체적으로 인용된 값을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0102] 용어 "예를 들어" 및 그의 상응하는 약어 "예를 들어"(이탤릭체 여부에 관계없이)의 사용은 인용된 특정 용어가 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 참조되거나 인용된 특정 예로 제한하려는 의도가 아닌 본 개시내용의 대표적인 예 및 양태임을 의미한다.

[0103] 임의의 유형의 본원에 제공된 범위는 기술된 특정 범위 내의 모든 값 및 특정 범위에 대한 종점에 대한 값을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같은 "사이"는 범위의 끝을 포함하는 범위이다. 예를 들어, x와 y 사이의 숫자에는 x와 y, 그리고 x와 y에 속하는 임의의 숫자가 명시적으로 포함된다.

[0104] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "항체"는 항원을 인식하고 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질을 지칭한다. 보통의 또는 통상적인 포유동물 항체는 전형적으로 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍으로 구성된 사량체를 포함하며, 각각의 쌍은 하나의 "경" 쇄(전형적으로 분자량이 약 25 kDa임) 및 하나의 "중" 쇄(전형적으로 분자량이 약 50 내지 70 kDa임)로 이루어진다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "중쇄" 및 "경쇄"는 표적 항원에 대한 특이성을 부여하는 충분한 가변 도메인 서열을 갖는 임의의 면역글로불린 폴리펩티드를 지칭한다. 각각의 경쇄 및 중쇄의 아미노-말단 부분은 전형적으로 항원 인식에 관여하는 약 100 내지 110개 이상의 아미노산의 가변 도메인을 전형적으로 포함한다. 각각의 쇄의 카복실-말단 부분은 전형적으로 효과기 기능에 관여하는 불변 도메인을 정한다. 따라서, 자연 발생적 항체에서, 전장 중쇄 면역글로불린 폴리펩티드는 가변 도메인(V_H) 및 3개의 불변 도메인(C_{H1}, C_{H2}, 및 C_{H3}) 및 C_{H1}과 C_{H2} 사이의 힌지 영역을 포함하며, 여기서 V_H 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 있고, C_{H3} 도메인은 카복실-말단에 있으며, 전장 경쇄 면역글로불린 폴리펩티드는 가변 도메인(V_L) 및 불변 도메인(C_L)을 포함하고, V_L 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단에 있으며, C_L 도메인은 카복실-말단에 있다. 그러나, 당업자는 자연 발생적 항체에서 도메인의 위치가 항원-결합 능력의 손실 없이 특정 항체-유사 결합 단백질 형태로 변형될 수 있음을 인식할 것이다. 인간 경쇄의 부류는 카파 및 람다 경쇄라고 한다.

[0105] 일부 양태에서, 경쇄 불변 영역은 카파 쇄이다. 일부 양태에서, 경쇄 불변 영역은 람다 쇄이다.

[0106] 전장 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 도메인 및 불변 도메인은 전형적으로 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 결합되며, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 전형적으로 항원-결합 부위를 형성한다. 자연 발생적 항체의 가변 도메인은 전형적으로 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3개의 초가변 영역에 의해 결합된 상대적으로 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반적 구조를 나타낸다. 각각의 쌍의 2개의 쇄로부터의 CDR은 전형적으로 특정 에피토프에 대한 결합을 가능하게 할 수 있는 프레임워크 영역에 의해 정렬된다. 아미노-말단으로부터 카복실-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두는 전형적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다.

[0107] 용어 "항체 단편"은 무손상 또는 전장 사슬 또는 항체의 일부, 일반적으로 표적 결합 또는 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 F_{ab}, $F_{ab'}$, $F_{(ab')2}$ 및 F_v 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "기능적 단편"은 일반적으로 "항체 단편"과 동의어이고, 항체와 관련하여 F_v, F_{ab}, $F_{(ab')2}$와 같은 항체 단편을 지칭할 수 있다.

[0108] 본원에 기재된 아미노산 잔기의 넘버링에 대한 언급은 EU 넘버링 시스템에 따라 수행된다(Kabat *et al*,

Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)에도 기재되어 있음).

[0109] 용어 "인간 항체"는, 본원에 사용되는 바와 같이, 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 실질적으로 상응하는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함한다. 일부 양태에서, 인간 항체는 마우스 및 래트와 같은 설치류, 및 토끼와 같은 토끼류를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 비인간 포유동물에서 생성된다. 다른 양태에서, 인간 항체는 하이브리도마 세포에서 생성된다. 또 다른 양태에서, 인간 항체는 재조합적으로 생성된다. 일부 양태에서, 이중특이적 결합 단백질은 인간 또는 인간화 항체이다.

[0110] 용어 "항원" 또는 "표적 항원"은, 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시내용의 결합 단백질에 의해 인식되고 결합될 수 있는 분자 또는 분자의 일부를 지칭한다. 표적 항원은 그 항원의 에피토프에 결합할 수 있는 항체를 생성하기 위해 동물에서 사용될 수 있다. 표적 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다.

[0111] 용어 "에피토프"는 본원에 사용되는 바와 같이, 본 개시내용의 결합 단백질에 의해 인식되고 결합되는 항원의 영역 또는 구조적 요소를 지칭한다. 보다 정확하게는, 에피토프는 결합 단백질의 CDR에 의해 결합되는 특정 구조이다. 에피토프는 단백질 구조적 요소, 탄수화물 또는 막에서 발견되는 지질 구조의 일부를 포함할 수 있다. 결합 단백질은 단백질 및/또는 거대분자의 복합 혼합물에서 그의 항원 표적을 우선적으로 인식할 때 항원에 특이적으로 결합한다고 한다. 용어 "특이적으로 결합한다"는 분자 또는 이의 단편(예를 들어, 항원)에 특이적으로 결합하는 결합 단백질을 지칭한다. 분자 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 결합 단백질은 예를 들어 면역분석, BIAcore 또는 당업계에 공지된 다른 분석에 의해 결정되는 바와 같이 더 낮은 친화도로 다른 분자에 결합할 수 있다. 특히, 적어도 하나의 분자 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 항체 또는 단편은 비특이적으로 결합하는 분자와 경쟁할 수 있다. 본 개시내용은 구체적으로 다중 특이성을 갖는 항체(예를 들어, 2개 이상의 개별 항원에 대한 특이성을 갖는 항체)를 포함한다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 단일 표적 항원 상의 2개의 인접한 에피토프에 결합할 수 있거나, 2개의 상이한 항원에 결합할 수 있다.

[0112] 용어 "천연 Fc"는, 본원에 사용되는 바와 같이, 항체의 분해로부터 생성되거나 다른 수단에 의해 생성된 비-항원 결합 단편의 서열을 포함하는 분자를 지칭하며, 이는 단량체 또는 다량체 형태이고 힌지 영역을 함유할 수 있다. 천연 Fc의 원래 면역글로불린 공급원은 바람직하게는 인간 기원이고, 임의의 면역글로불린일 수 있다. 천연 Fc 분자는 공유(즉, 이황화 결합) 및 비공유 회합에 의해 이량체 또는 다량체 형태로 연결될 수 있는 단량체 폴리펩티드로 구성된다. 천연 Fc 분자의 단량체 서브유닛 사이의 분자간 이황화 결합의 수는 클래스(예를 들어, IgG, IgA, 및 IgE) 또는 하위클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, 및 IgGA2)에 따라 1 내지 4의 범위이다. 천연 Fc의 한 예는 IgG의 파파인 분해로 인한 이황화-결합 이량체이다. 용어 "천연 Fc"는, 본원에 사용되는 바와 같이, 단량체, 이량체 및 다량체 형태에 대해 포괄적이다.

[0113] 용어 "Fc 변이체"는, 본원에 사용되는 바와 같이, 천연 Fc로부터 변형되지만 구제요법 수용체, FcRn(신생아 Fc 수용체)에 대한 결합 부위를 여전히 포함하는 분자 또는 서열을 지칭한다. 예시적인 Fc 변이체 및 구제요법 수용체와의 이들의 상호작용은 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 용어 "Fc 변이체"는 비-인간 천연 Fc로부터 인간화된 분자 또는 서열을 포함할 수 있다. 또한, 천연 Fc는 본 개시내용의 결합 단백질에 필요하지 않은 구조적 특징 또는 생물학적 활성을 제공하는 특정 잔기를 변경하기 위해 Fc 변이체를 생성하도록 제거되거나 돌연변이될 수 있는 영역을 포함한다. 따라서, 용어 "Fc 변이체"는 하나 이상의 천연 Fc 부위 또는 잔기가 결여되어 있거나, 하나 이상의 Fc 부위 또는 잔기가 변형된 분자 또는 서열을 포함하며, 이는: (1) 디설파이드 결합 형성, (2) 선택된 숙주 세포와의 부적합성, (3) 선택된 숙주 세포에서 발현시 N-말단 이종성, (4) 글리코실화, (5) 보체와의 상호작용, (6) 구제요법 수용체 이외의 Fc 수용체에 대한 결합, 또는 (7) 항체-의존성 세포독성(ADCC)에 영향을 주거나 관여한다.

[0114] 용어 "Fc 도메인"은, 본원에 사용되는 바와 같이, 상기 정의된 바와 같은 천연 Fc 및 Fc 변이체 및 서열을 포함한다. Fc 변이체 및 천연 Fc 분자와 마찬가지로, 용어 "Fc 도메인"은 전체 항체로부터 분해되거나 다른 수단에 의해 생성되든 간에 단량체 또는 다량체 형태의 분자를 포함한다.

[0115] 용어 "치료하는" 및 "치료"는 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태의 변경 또는 개선을 가져오기 위해 대상체에게 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여하는 것을 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 조치 둘 다를 지칭한다. 치료를 필요로 하는 자는 질환 또는 병태를 앓는 대상체뿐만 아니라 질환 또는 병태를 앓기 쉬운 대상체 또는 질환 또는 병태가 예방될 대상체를 포함한다.

[0116] 용어 "용량"은 단일 투여, 또는 특정 기간에 제공되는 화합물 또는 약제학적 제제의 특정 양을 의미한다. 일부

실시형태에서, 용량은 2회 이상의 볼루스, 정제, 또는 주사로 투여될 수 있다. 예를 들어, 피하 투여가 바람직한 일부 양태에서, 목적하는 용량은 단일 주사로 쉽게 수용되지 않는 부피를 필요로 할 수 있다. 이러한 양태에서, 원하는 용량을 달성하기 위해 2회 이상의 주사를 이용할 수 있다. 일부 양태에서, 용량은 개체에서 주사 부위 반응을 최소화하기 위해 2회 이상의 주사로 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 화합물 또는 약제학적 제제는 연장된 기간에 걸쳐 또는 연속적으로 주입에 의해 투여된다. 용량은 시간, 일, 주 또는 개월 당 약제학적 제제의 양으로 언급될 수 있다.

[0117] 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 포유동물 대상체를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 일 양태에서, "대상체"는 인간, 가축, 농장 동물, 스포츠 동물, 및 동물원 동물, 예를 들어 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 래트, 마우스, 말, 소 등이다. 일 양태에서, 대상체는 시노몰구스 원숭이(*마카카 파시쿨라리스*)이다. 바람직한 양태에서, 대상체는 인간이다. 본 발명의 방법에서, 대상체는 암을 앓는 것으로 이전에 진단된 적이 없을 수 있다. 대안적으로, 대상체는 암을 앓는 것으로 이전에 진단된 적이 있을 수 있다. 대상체는 또한 질환 위험 인자를 나타내는 대상체 또는 암에 대해 무증상인 대상체일 수 있다. 대상체는 또한 암을 앓고 있거나 암이 발생할 위험이 있는 대상체일 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에서 암의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 이전에 대체 수단으로 암 진단을 받았을 수 있다. 일 양태에서, 대상체는 암 치료법을 이전에 투여받은 적이 있다.

[0118] 용어 "효능"은 원하는 효과를 생성하는 능력을 의미한다. "치료적으로 유효한 용량" 또는 "치료적 용량"은 원하는 임상 결과를 달성하기에(즉, 치료 효능을 달성하기 위해) 충분한 양이다. 치료적으로 유효한 용량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0119] 용어 "부작용"은 원하는 효과가 아닌 치료로 인한 생리학적 질환 및/또는 병태를 의미한다. 일부 양태에서, 부작용은 주사 부위 반응, 간 기능 검사 이상, 신장 기능 이상, 간 독성, 신장 독성, 중추신경계 이상, 근질환 및 불안을 포함한다. 예를 들어, 혈청 중 증가된 아미노트랜스퍼라제 수준은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 증가된 빌리루빈은 간 독성 또는 간 기능 이상을 나타낼 수 있다. "질환" 또는 "병태"는 본 개시내용의 방법을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 임의의 병태를 지칭한다. "질환" 및 "병태"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 환자가 해당 장애에 걸리기 쉬운 병리학적 병태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다. 일부 양태에서, 질환은 종양이다. 일부 양태에서, 질환은 고형 종양이다. 일부 양태에서, 질환은 암이다. 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 방광암, 두경부암, 흑색종, 췌장암, 신세포암종 및 폐암 중 하나 이상이다.

[0120] 본원에서 사용되는 용어 "투여" 또는 "투여하는"은 요망되는 효과를 달성하기 위하여 임의의 적절한 경로에 의해 화합물 또는 화합물들을 제공하고/거나 접촉시키고/거나 전달하는 것을 지칭한다. 투여는 경구, 설하, 비경구(예를 들어, 정맥 내, 피하, 피내, 근육 내, 관절 내, 동맥 내, 활막 내, 흉골 내, 척수강 내, 병변 내 또는 두개 내 주사), 경피, 국소, 협측, 직장, 질, 비강, 안과적, 흡입 및 이식물을 통한 투여를 포함할 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다.

[0121] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적 조성물" 또는 "치료 조성물"은 대상체에게 적절하게 투여될 때 원하는 치료 효과를 유도할 수 있는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 치료적 유효량의 본 개시내용의 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0122] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "생리학적으로 허용 가능한 담체"는 본 개시내용의 하나 이상의 결합 단백질의 전달을 달성하거나 향상시키기에 적합한 하나 이상의 제형 물질을 지칭한다.

[0123] *암을 치료하는 방법*

[0124] 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 양태에서, ADC의 투여량은 대상체당 약 25 mg 내지 약 900 mg이다. 본 개시내용은 또한 이러한 ADC를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물 및 키트를 제공한다.

[0125] 일부 양태에서, ADC는 다음을 포함한다:

[0126] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

[0127] a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산

서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

[0128] b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0129] c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0130] d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

[0131] e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체;

[0132] ii. 절단 가능한 링커; 및

[0133] iii. 세포독성제.

[0134] B7-H4(V-세트 도메인 함유 T-세포 활성화 저해제 1로도 알려짐, *VTCN1* 유전자에 의해 암호화됨)는 공동자극 단백질의 B7 패밀리의 막관통 폴리펩티드이다. B7-H4는 면역 세포의 리간드(예를 들어, CD28이 잠재적인 리간드인 T-림프구)와의 상호작용을 위해 항원-제시 세포의 표면에서 발현되는 것으로 이해된다. B7-H4는 다양한 암 유형의 세포에서 고도로 발현되는 것으로 관찰되었으며, 종양-관련 항원으로 생각된다. 또한, B7-H4 발현은 특정 암 유형에 제한되지 않으므로, 이는 광범위한 암 유형을 치료하기 위한 표적 항원을 나타낸다.

[0135] "B7-H4 폴리펩티드"는 B7-H4의 전장 폴리펩티드 서열(예를 들어, 서열번호 55)을 포함할 수 있거나, 또는 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편에 결합할 수 있는(예를 들어, 이에 의해 결합될 수 있는) 에피토프를 포함하는, B7-H4의 전장 폴리펩티드 서열의 임의의 길이(예를 들어, B7-H4의 전장 폴리펩티드 서열의 5%, 15%, 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85% 또는 95%의 폴리펩티드 서열을 포함함)의 B7-H4의 단편을 포함할 수 있다. B7-H4 폴리펩티드는 서열번호 55의 서열과 75%, 80%, 85%, 90% 또는 90%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, B7-H4 폴리펩티드는 서열번호 55의 서열을 포함한다.

[0136] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 종을 가로질러 B7-H4 분자에 결합할 수 있고, 예를 들어 항체 또는 단편은 마우스 B7-H4, 랫트 B7-H4, 토끼, 인간 B7-H4 및/또는 시노몰구스 원숭이 B7-H4에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항체 또는 단편은 인간 B7-H4 및 시노몰구스 원숭이 B7-H4에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 또한 마우스 B7-H4에 결합할 수 있다.

[0137] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4, 예를 들어 인간 B7-H4 및 시노몰구스 원숭이 B7-H4에 특이적으로 결합할 수 있지만, 인간 B7-H1, B7-H2 및/또는 B7-H3에 특이적으로 결합하지 않는다.

[0138] 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 1 , 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2), 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 상기 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에서 "ZY0EQD-E02" 또는 "EQD-E02"로 지칭될 수 있다.

[0139] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체. 상기 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에서 "ZY0EPQ-E02" 또는 "EPQ-E02"로 지칭될 수 있다.

[0140] 일부 양태에서, ADC의 항체 및 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 상기 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에서 "ZY0EOB-F05" 또는 "EOB-F05"로 지칭될 수 있다.

[0141] 일부 양태에서, ADC의 항체 및 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 상기 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에서

"ZY0E05-E07" 또는 "E05-E07"로 지칭될 수 있다.

[0142] 일부 양태에서, ADC의 항체 및 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 상기 서열을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에서 "ZY0EP0-C07" 또는 "EP0-C07"로 지칭될 수 있다.

[0143] 일부 양태에서, 상기 개시된 아미노산 서열을 갖는 CDR을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 암 세포 표면 상의 B7-H4 펩티드에 대한 높은 표적화 특이성 또는 결합 활성과 같은 유익한 이점을 갖는다.

[0144] 추가로 또는 대안적으로, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL)에 의해 기재될 수 있다.

[0145] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL), 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 43 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 46 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 47 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 31 및 서열번호 32의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 35 및 서열번호 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 각각 서열번호 37 및 서열번호 38의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 또는 각각 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체.

[0146] 예를 들어, 일 양태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: (i) 서열번호 31, 33, 35, 37, 39, 43, 45, 46, 또는 47의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄, 또는 이의 기능적 변이체; 및 (ii) 서열번호 32, 34, 36, 38, 또는 40의 아미노산 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄, 또는 이의 기능적 변이체.

[0147] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체.

[0148] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 VH 쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 34의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 VL 쇄를 포함한다.

[0149] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 VH 및 VL 이외에도, 선택적으로 중쇄 불변 영역 또는 이의 단편, 경쇄 불변 영역 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 경쇄 불변 영역은 카파 람다 경쇄 불변 영역, 예를 들어, 인간 카파 불변 영역 또는 인간 람다 불변 영역이다.

[0150] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 41의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0151] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 52의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0152] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 42의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0153] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호

44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 51의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 44의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄를 포함한다.

[0154] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 48의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 44의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 48의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 중쇄를 포함한다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 44의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 경쇄를 포함한다.

[0155] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모노클로날 항체이다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 모노클로날 항체이다.

[0156] 유리하게는, 본 개시내용은 상기 기재된 것의 항체 또는 항원 결합 단편이 B7-H4를 표적으로 하는 것으로 보고된 기존의 (상업적으로) 입수 가능한 항체와 비교할 때 더 넓은 범위의 B7-H4 발현 세포를 표적으로 할 수 있음을 입증하였다. 따라서, 본 개시내용은 임상적으로 관련된 표적에 대한 친화도 및 특이성을 갖는 이의 항체(또는 항원 결합 단편)를 제공했을 뿐만 아니라 이와 관련된 독특한 이점(예를 들어, 예상치 못한 기술적 효과)을 입증하였다.

[0157] 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다.

[0158] 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다.

[0159] 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.

[0160] 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0161] 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OVCAR4 세포주에 결합한다. 일부 양태에서, 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OVCAR4 세포주 및/또는 CHO 세포주(예를 들어, B7-H4를 암호화하는 외인성 핵산이 결여될 수 있음)에 결합할 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 OVCAR4 세포주 및/또는 CHO 세포주(예를 들어, B7-H4를 암호화하는 외인성 핵산이 결여될 수 있음)의 B7-H4(예를 들어, B7-H4 에피토프)에 결합한다.

[0162] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 E Biosciences 14-5949 항-인간 B7H4 마우스 IgG, US biological B0000-35B 항 인간 B7H4 마우스 IgG, R 및 D systems AF2514 항-마우스 B7H4 염소 IgG1, Sigma SAB2500141 항 B7H4 염소 IgG1, 이소형 1 CAT004 SP06-003, 이소형 2 R 및 D 정상 염소 IgG 대조군(AB-108C), AdD serotec MCA2632, Epitomics 2516-1, eBiosciences, 145972-82, eBioscience 145970-85, 또는 이의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 항체와 비교할 때 더 높은 친화도로 OVCAR4 세포주 및/또는 CHO 세포주(예를 들어, B7-H4를 암호화하는 외인성 핵산이 결여될 수 있음)에 결합한다. 친화도(예를 들어, 결합 친화도)는 본원에 기재된 결합 친화도를 측정하는 임의의 적합한 방법에 의해 측정될 수 있다.

[0163] OVCAR4 세포주는 인간 난소 암종 세포주이며, CHO 세포주는 차이니즈 햄스터의 난소 유래 상피 세포주로 널리 입수 가능하다.

[0164] 일부 양태에서, 암세포의 적어도 약 25%는 B7-H4 양성 세포이다. 일부 양태에서, 암세포의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%는 B7-H4 양성 세포이다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포는 그의 세포 표면에서 B7-H4를 발현하는 세포이다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포의 백분율은 샘플, 예를 들어 대상체의 암 조직 생검을 분석하여 결정된다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포의 백분율은 B7-H4의 검출을 위한 항체를 사용하여 결정된다.

[0165] 일부 양태에서, B7-H4 양성인 암 세포의 백분율은 면역조직화학(IHC)에 의해 결정된다. IHC는 항체를 사용하여 조직 샘플내 항원(바이오마커)을 검출하는 실험실 방법이다. 양태에서, 항체는 효소 또는 형광 염료에 연결된다. 항체가 조직 샘플내 항원에 결합한 후, 효소 또는 염료가 활성화된 다음 현미경 또는 기타 시각화 장

치를 사용하여 항원이 검출될 수 있다.

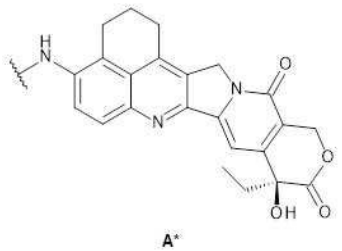
[0166] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커에 의해 세포독성제에 연결된다. 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 링커에 의해 세포독성제에 접합된다. 본원에 사용된 바와 같이, "접합된"은 공유 결합 또는 이온 결합을 통해 연결된 것을 의미한다. 일부 양태에서, 링커는 절단 가능한 방식으로 아미노 잔기, 예를 들어 ADC의 항체 또는 항원 결합 단편의 아미노산에 부착(예를 들어 접합)된다. 일부 양태에서, ADC의 절단 가능한 링커는 mp-PEG8-val-ala 링커이다.

[0167] 세포독성제는 본원에서 "작용제" 또는 "활성제"로 지칭될 수 있다. 일부 양태에서, 세포독성제는 약물이다. 세포독성제 또는 세포독소는 세포의 기능을 억제하거나 방해하고/하거나, 세포의 파괴(세포 사멸)을 야기하고/하거나, 항-신생물/항-증식 효과를 발휘하는 당업계에 공지된 임의의 분자일 수 있다. 여러 부류의 세포독성제들이 ADC 분자에서 잠재적인 유용성을 갖고 있다고 알려져 있다. 이들은 국소이성질화효소 I 저해제, 아마니틴, 아우리스타틴, 다우노마이신, 독소루비신, 듀오카르마이신, 돌라스타틴, 에네디인, 렉시트롭신, 탁산, 퓨로마이신, 메이탄시노이드, 빈카 알칼로이드, 튜불라이신 및 피롤로벤조디아제핀(PBD)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 이러한 세포독성제의 예는 AFP, MMAF, MMAE, AEB, AEVB, 아우리스타틴 E, 파클리탁셀, 도세탁셀, CC-1065, SN-38, 토포테칸, 모르폴리노-독소루비신, 리족신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 돌라스타틴-10, 에키노마이신, 콤브레타스타틴, 칼리케아미신, 메이탄신, DM-1, 빈블라스틴, 메토트렉세이트 및 네트롭신, 및 이의 유도체 및 유사체이다.

[0168] 일부 양태에서, 세포독성제는 약물이다. 일부 양태에서, ADC의 세포독성제는 국소이성질화효소 저해제, 튜불라이신 유도체, 피롤로벤조디아제핀 또는 이들의 조합이다. 일부 양태에서, 세포독성제는 미국 특허 출원 공개 번호 US 2022-0211863, 및 US 2017-0291955에 공개된 세포독성제 중 하나이며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0169] 바람직한 양태에서, 세포독성제는 국소이성질화효소 저해제이다. 국소이성질화효소 저해제는 정상 세포 주기 동안 DNA 가닥의 포스포디에스테르 백본의 파단 및 재결합에 촉매작용을 함으로써 DNA 구조의 변화를 제어하는 효소인 국소이성질화효소(국소이성질화효소 I 및 II)의 작용을 차단하는 화학적 화합물이다. 국소이성질화효소 I 저해제는 예를 들어, 다음 제공된 SG3932, SG4010, SG4057 또는 SG4052일 수 있다.

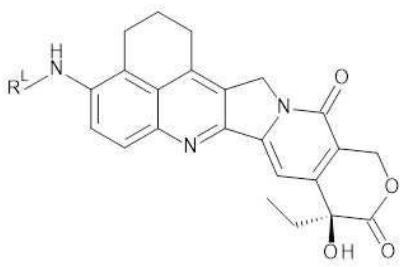
[0170] 본 개시내용은 상기 링커(링커 단위)를 통해 ADC의 리간드 단위에 연결된, ADC의 세포독성제(Dug 단위)를 제공한다. 리간드 단위는 바람직하게는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 다음 국소이성질화효소 저해제 유도체(A^*, 약물 단위)를 포함하는 접합제를 제공한다:



[0171] A^*

[0172] 일부 양태에서, 세포독성제는 국소이성질화효소 저해제이며, 여기서 ADC의 절단 가능한 링커 및 세포독성제는 함께 화학식 I의 화합물:

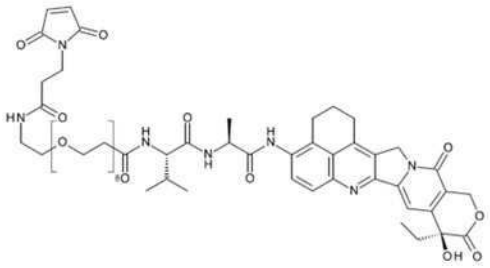
[0173] [화학식 I]

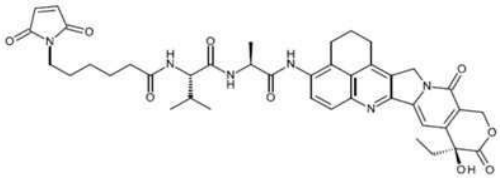


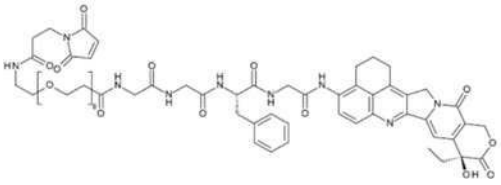
[0174]

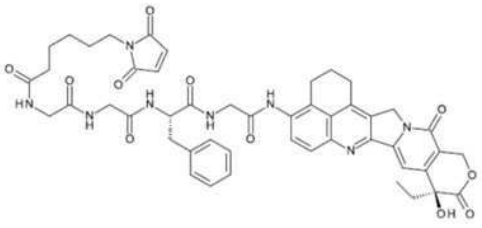
[0175] 및 이의 염 및 용매화물을 포함한다. R^L은 상기 기재된 절단 가능한 링커이다.

[0176] 일부 양태에서, 링커 및 세포독성제는 함께 다음 화합물들 중 하나를 포함한다:

[0177]  (SG3932);

[0178]  (SG4010);

[0179]  (SG4057); 또는

[0180]  (SG4052).

[0181] 일부 양태에서, 링커 및 세포독성제는 함께 화합물 SG3932이다.

[0182] 세포독성제는 전형적으로 항체 또는 항원 결합 단편에 연결되거나 "로딩"된다. 작용제 로딩 (p)는 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 리간드 단위)당 작용제(들)의 평균 수이다.

[0183] 접합 반응으로부터의 ADC 제제에서 항체당 약물의 평균 개수는 UV, 역상 HPLC, HIC, 질량 분광분석법, ELISA 분석 및 전기영동과 같은 통상의 수단에 의해 특성화될 수 있다. 또한 p의 측면에서 ADC의 정량적 분포가 결정될 수 있다. ELISA에 의해 ADC의 특정 제제에서 p의 평균값을 결정할 수 있다(문헌[Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852]). 그러나, p(약물) 값의 분포는 항체-항원 결합 및 ELISA의 검출 한계에 의해 식별 가능하지 않다. 또한, 항체-약물 접합체의 검출을 위한 ELISA 분석은 약물 모이어티가 중쇄 또는 경쇄 단편, 또는 특정 아미노산 잔기와 같은 항체에 부착되는 부위를 판단하지 못한다. 일부 예에서, p가 다른 약물 로딩을 갖는 ADC로부터의 특정한 값인 경우, 균질한 ADC의 분리, 정제, 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 이러한 기술은 또한 다른 유형의 접합체에도 적용될 수 있다.

[0184] 일반적으로, 이론적 최대치보다 적은 수의 약물 모이어티가 접합 반응 중에 항체에 접합된다. 항체는 예를 들어, 약물 링커와 반응하지 않는 다수의 라이신 잔기를 함유할 수 있다. 가장 반응성이 큰 라이신기만이 아민-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 또한, 가장 반응성이 큰 시스테인 티올기만이 티올-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 일반적으로, 항체는 약물 모이어티에 연결될 수 있는 유리 및 반응성 시스테인 티올기를 함유하더라도 많이 함유하지는 않는다. 화합물의 항체 내 대부분의 시스테인 티올 잔기는 이황화 브릿지로서 존재하며, 부분적 또는 완전한 환원 조건 하에서 디티오트레이톨(DTT) 또는 TCEP와 같은 환원제에 의해 환원되어야 한다. ADC의 로딩(약물/항체 비율)은 다음을 포함하는 여러 다른 방식으로 제어될 수 있다: (i) 항체에 대한 약물 링커의 몰 과량 제한, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도 제한, 및 (iii) 시스테인 티올 변형에 대한 부분

적 또는 제한적 환원 조건.

[0185] 특정 항체는 환원성 쇄간 이황화, 즉 시스테인 브릿지를 갖는다. 항체는 DTT(디티오트레이톨)와 같은 환원제를 이용한 처리에 의해 링커 시약과의 접합에 대해 반응성이 될 수 있다. 각 시스테인 브릿지는 따라서 이론적으로 2개의 반응성 티올 친핵체를 형성할 것이다. 리신을 2-이미노티올란(트라우트 시약)과 반응시킴으로써 추가의 친핵기를 항체들에 도입하여, 아민을 티올로 전환할 수 있다. 반응성 티올기는, 1, 2, 3, 4, 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 조작(예를 들어, 하나 이상의 비천연 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체를 제조)함으로써, 항체(또는 이의 단편)에 도입될 수 있다. US 7521541은 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의한 항체 조작에 대해 교시하고 있다.

[0186] 시스테인 아미노산은 항체 내의 반응성 부위에서 조작될 수 있고, 이것은 쇄간 또는 분자간 이황화 결합을 형성하지 않는다(문헌[Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932; Dornan et al (2009) Blood 114(13):2721-2729]; 미국 특허 제7521541호; 미국 특허 제7723485호; WO2009/052249호). 조작된 시스테인 티올은 말레이미드 또는 알파-할로 아미드와 같은 티올-반응성 친전자성기를 갖는 본 발명의 약물-링커와 반응하여 시스테인 조작된 항체를 갖는 ADC를 형성할 수 있다. 따라서, 약물 단위의 위치가 설계, 제어 및 공지될 수 있다. 조작된 시스테인 티올기는 일반적으로 약물-링커 시약과 높은 수율로 반응하기 때문에 약물 로딩이 제어될 수 있다. IgG 항체의 조작으로 중쇄 또는 경쇄 상의 단일 부위에서의 치환에 의해 시스테인 아미노산을 도입하는 것은 대칭 항체 상에 2개의 새로운 시스테인을 제공한다.

[0187] 일부 양태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 단편)당 작용제의 평균 수는 1 내지 20의 범위이다. 일부 양태에서 범위는 1 내지 10, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6 및 4 내지 10으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 단편)당 하나의 작용제가 있다. 일부 양태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 단편)당 작용제의 수는 작용제(즉, 약물) 대 항체의 비율로 표현될 수 있다. 이 비율은 약물 대 항체 비율(DAR)로 지칭된다. DAR은 각 항체에 연결된 약물(즉, 작용제)의 평균 수이다. 본 개시내용의 일부 양태에서, DAR은 1 내지 20의 범위이다. 일부 양태에서, DAR의 범위는 1 내지 10, 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6 및 4 내지 10으로부터 선택된다. 일부 양태에서, DAR은 약 1 내지 약 8이다. 본 개시내용의 특정 양태에서, DAR은 약 8이다. 본 개시내용의 특정 양태에서, DAR은 8이다.

[0188] 일부 양태에서, ADC는 AZD8205이다. AZD 8205는 국소이성질화효소 저해제 (TOPO) 탄두에 접합된 항-B7H4 Ab이다. 일부 양태에서, AZD 8205는 난소암 및 담관암종(CCA)으로 표적화된다. 일부 양태에서, AZD 8205는 삼중음성 유방암(TNBC)으로 표적화된다.

[0189] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg 내지 약 8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg 내지 약 3.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.4 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg 내지 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.8 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg이다.

[0190] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 또는 약 8 mg/kg이다.

[0191] 일부 실시형태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 또는 약 3.2 mg/kg이다.

[0192] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.0 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0193] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 40 mg 내지 약 600 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 60 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 100 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 140 mg 내지 약 180 mg이다.

[0194] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140

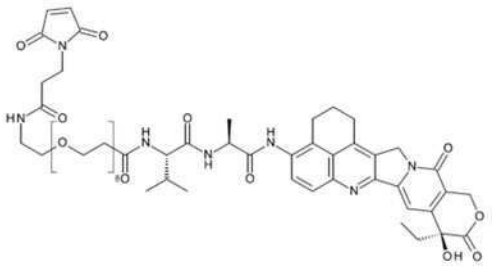
mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 또는 약 900 mg이다.

[0195] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 280 mg, 또는 약 320이다.

[0196] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 160 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 200 mg이다.

[0197] 일 실시형태에서, ADC는 3주마다 1회(Q3W) 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, ADC는 매주 1회(Q1W), 2주마다 1회(Q2W), 4주마다 1회(Q4W), 5주마다 1회(Q5W) 또는 6주마다 1회(Q6W) 대상체에 투여된다.

[0198] 일부 양태에서, 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 양태에서, ADC는 다음을 포함한다. i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및 ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:



[0199] (SG3932).

[0200] 일부 양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0201] 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다.

[0202] 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다.

[0203] 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0204] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg 내지 약 8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg 내지 약 3.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.4 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg 내지 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.8 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg이다.

[0205] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 또는 약 8 mg/kg이다.

[0206] 일부 실시형태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 또는 약 3.2 mg/kg이다.

[0207] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.0 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0208] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 40 mg 내지 약 600 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 60 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 100 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 140 mg 내지 약 180 mg이다.

[0209] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 또는 약 900 mg이다.

[0210] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 280 mg, 또는 약 320이다.

[0211] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 160 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 200 mg이다.

[0212] 일 실시형태에서, ADC는 3주마다 1회(Q3W) 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, ADC는 매주 1회(Q1W), 2주마다 1회(Q2W), 4주마다 1회(Q4W), 5주마다 1회(Q5W) 또는 6주마다 1회(Q6W) 대상체에 투여된다.

[0213] 일부 양태에서, 본 개시내용은 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체의 암을 치료하는 방법을 추가로 제공하며, 상기 ADC는 다음을 포함한다:

[0214] i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편:

[0215] a) 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체;

[0216] b) 각각 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5 및 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0217] c) 각각 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0218] d) 각각 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체; 또는

[0219] e) 각각 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 또는 이의 기능적 변이체);

[0220] ii. 절단 가능한 링커; 및

[0221] iii. 세포독성제;

[0222] 여기서 대상체의 암 세포의 적어도 약 25%가 B7-H4 양성 세포이다.

[0223] 이 방법에 사용하기 위한 ADC의 절단 가능한 링커 및 세포독성제는 본원에 기재되어 있다. 이 방법으로 치료할 수 있는 암은 본원에 기재되어 있다.

[0224] 일부 양태에서, 암세포의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%는 B7-H4 양성 세포이다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포는 그의 세포 표면에서 B7-H4를 발현하는 세포이다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포의 백분율은 샘플, 예를 들어 대상체의 암 조직 생검을 분석하여 결정된다. 일부 양태에서, B7-H4 양성 세포의 백분율은 B7-H4의 검출을 위한 항체를 사용하여 결정된다.

[0225] 방법의 양태에서, ADC는 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 투여된다. 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg 또는 약 4.8 mg/kg이다. 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0226] 방법의 다른 양태에서, ADC는 본원에 개시된 양으로 투여된다.

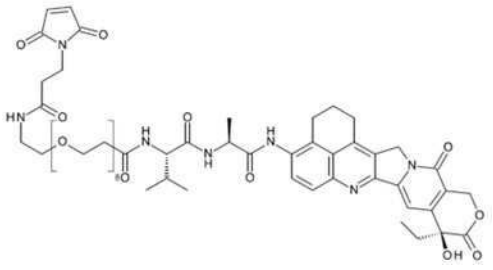
[0227] 일 실시형태에서, ADC는 3주마다 1회(Q3W) 대상체에 투여된다. 일부 양태에서, ADC는 매주 1회(Q1W), 2주마다 1

회(Q2W), 4주마다 1회(Q4W), 5주마다 1회(Q5W) 또는 6주마다 1회(Q6W) 대상체에 투여된다.

[0228] 본원에 기재된 임의의 방법 또는 용도의 양태에서, 대상체는 이전에 또 다른 화학요법제로 치료를 받은 적이 있다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 백금기반 화학요법제로 치료를 받았다. 일부 양태에서, 백금기반 화학요법제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴 또는 헵타플라틴이다.

[0229] *약제학적 조성물*

[0230] 일부 양태에서, 본 개시내용은 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg의 양으로 대상체에 투여되는, B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체-약물 접합체(ADC)를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 일부 양태에서, ADC는 다음을 포함한다. i. 다음을 포함하는 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편: 각각 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11 및 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1), 중쇄 CDR2(HCDR2), 중쇄 CDR3(HCDR3), 경쇄 CDR1(LCDR1), 경쇄 CDR2(LCDR2) 및 경쇄 CDR3(LCDR3), 또는 이의 기능적 변이체; 및 ii. 다음 화학식을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된 절단 가능한 링커 및 세포독성제:

[0231]  (SG3932).

[0232] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg 내지 약 8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.8 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg 내지 약 3.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.4 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg 내지 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.8 mg/kg 내지 약 2.2 mg/kg이다.

[0233] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 0.5 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 또는 약 8 mg/kg이다.

[0234] 일부 실시형태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.2 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 또는 약 3.2 mg/kg이다.

[0235] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 1.6 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.0 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 2.4 mg/kg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 3.2 mg/kg이다.

[0236] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg 내지 약 900 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 40 mg 내지 약 600 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 60 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 100 mg 내지 약 240 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 140 mg 내지 약 180 mg이다.

[0237] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 25 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 220 mg, 약 240 mg, 약 260 mg, 약 280 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 750 mg, 또는 약 900 mg이다.

[0238] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 80 mg, 약 100 mg, 약 120 mg, 약 140 mg, 약 160 mg, 약 180 mg, 약 200 mg, 약 240 mg, 약 280 mg, 또는 약 320이다.

[0239] 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 120 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 160 mg이다. 일부 양태에서, 투여되는 ADC의 양은 약 200 mg이다.

[0240] 암 치료를 위한 본원에 개시된 약제학적 조성물의 사용의 일부 양태에서, ADC는 3주마다 1회(Q3W) 대상체에 투여된다. 암 치료를 위한 본원에 개시된 약제학적 조성물의 사용의 일부 양태에서, ADC는 매주 1회(Q1W), 2주마다 1회(Q2W), 4주마다 1회(Q4W), 5주마다 1회(Q5W) 또는 6주마다 1회(Q6W) 대상체에 투여된다.

[0241] 암 치료를 위한 본원에 개시된 약제학적 조성물의 사용의 일부 양태에서, 암을 갖는 대상체는 이전에 또 다른 화학요법제로 치료를 받은 적이 있다. 일부 양태에서, 대상체는 이전에 백금기반 화학요법제로 치료를 받았다. 일부 양태에서, 백금기반 화학요법제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴, 로바플라틴 또는 헵타플라틴이다.

[0242] 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 각각 서열번호 45 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 VL 쇄, 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, ADC의 항체 또는 항원 결합 단편은 서열번호 45의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH 쇄 및 서열번호 34의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL 쇄를 포함한다.

[0243] 일부 양태에서, 본원에 개시된 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 안정화제와 함께 제형화될 수 있다. 특정 양태에서, 이러한 약제학적 조성물은 해당 분야에 알려져 있는 방법을 사용하여 임의의 하나 이상의 투여 경로를 통한 인간 또는 비-인간 동물로의 투여에 적합하다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"란, 활성 성분들의 생체 활성 효능을 방해하지 않는 1 개 이상의 무독성 물질을 의미한다. 이와 같은 제조물은 통상적으로 염, 완충제, 보존제, 혼화성 담체, 그리고 선택적으로는 기타 다른 치료제를 함유할 수 있다. 이와 같은 약제학적으로 허용 가능한 제조물은 또한 인간에의 투여에 적합한 혼화성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 함유할 수 있다. 본원에 기술된 제형에 사용될 수 있는 다른 고려되는 담체, 부형제 및/또는 첨가제는, 예를 들어 향미제, 항미생물제, 감미제, 항산화제, 대전방지제, 지질, 단백질 부형제, 예를 들어, 혈청 알부민, 젤라틴, 카세인, 염 형성 반대이온, 예를 들어, 나트륨 등을 포함한다. 본원에 기재된 제형에 사용하기에 적합한 이들 및 추가의 공지된 약제학적 담체, 부형제 및/또는 첨가제는 예를 들어, 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy," 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005), 및 in the "Physician's Desk Reference," 60th ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (2005)]에 열거되어 있는 바와 같이, 당업계에 알려져 있다. 요망되거나 요구되는 투여 방식, 용해도 및/또는 안정성에 적합한, 약제학적으로 허용 가능한 담체가 선택될 수 있다.

[0244] 본 개시내용은 암 치료에 사용하기 위한 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 추가로 제공한다. 일부 양태에서, 암은 B7-H4를 발현하는 암 세포를 포함한다. 일부 양태에서, 암은 난소암, 유방암, 췌장암, 전립선암, 혈액암, 자궁내막암, 담관암종, NSCLC(편평 및/또는 선암종), 위장암, 예컨대 위암 및 결장직장암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 암은 호르몬 수용체-양성(HR+) 유방암, 인간 표피 성장 인자 수용체 2 양성(HER2+) 유방암, 및 삼중 음성 유방암(TNBC)으로부터 선택되는 유방암이다. 일부 양태에서, 암은 상동성 재조합 결핍(HRD) 암이다. 일부 양태에서, 암은 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, 및 *RAD54L*로부터 선택되는 HRD 유전자에 돌연변이를 갖는 하나 이상의 세포를 포함한다. 일부 양태에서, HRD 유전자의 돌연변이는 *BRCA1*, *BRCA2*, 및 *ATM*으로부터 선택된다.

[0245] *키트*

[0246] 일부 양태에서, 본 개시내용은 상기 기재된 임의의 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 추가로 제공한다. 일부 양태에서, 키트는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 일부 양태에서, 키트는 본원에 기재된 추가 항암제를 포함한다.

[0247] *ADC의 항체 또는 항원 결합 단편 서열*

[0248] 본 개시내용의 양태는 다음 표 1의 서열을 사용하여 생성된 B7-H4 폴리펩티드에 결합하는 DuetMab 형식의 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 표 1의 CDR은 Kabat의 시스템을 기반으로 결정된다.

[0249] [표 1]

ADC의 항체 또는 항원 결합 단편의 서열

식별자	서열번호	서열
ZYOEPQ-BO2; CHDR1	1	GYYWN
ZYOEPQ-BO2; CHDR2	2	EINHSGSTNYNPSLKS
ZYOEPQ-BO2; CHDR3	3	NLYNWNLDS
ZYOEPQ-BO2; CLDR1	4	RASQGIRNDLG
ZYOEPQ-BO2; CLDR2	5	VASSLQS
ZYOEPQ-BO2; CLDR3	6	LQHNSYPRT
ZYOEQD-BO2; CHDR1	7	GYYWN
ZYOEQD-BO2; CHDR2	8	EINHSGSTSYNPSLKS
ZYOEQD-BO2; CHDR3	9	VLYNWNVDS
ZYOEQD-BO2; CLDR1	10	RASQDIRNDVG
ZYOEQD-BO2; CLDR2	11	AASRLQS
ZYOEQD-BO2; CLDR3	12	LQHNSYPRT
ZYOEOB-FO5; CHDR1	13	SGGYYWS
ZYOEOB-FO5; CHDR2	14	NIYYSGSTYYNPSLKS
ZYOEOB-FO5; CHDR3	15	EKALATVTPSGYFNYYYTVDV
ZYOEOB-FO5; CLDR1	16	WASQGISSYLA
ZYOEOB-FO5; CLDR2	17	AASTLQS
ZYOEOB-FO5; CLDR3	18	QHLNSYPLT
ZYOE05-BO7; CHDR1	19	SGGYYWS
ZYOE05-BO7; CHDR2	20.	NIYYSGSTYYNPSLKS
ZYOE05-BO7; CHDR3	21	EKALASVIPSGYFNYYYVVDV
ZYOE05-BO7; CLDR1	22	WASQGIAGYLA
ZYOE05-BO7; CLDR2	23	AASTLQS
ZYOE05-BO7; CLDR3	24	QHLNSYPLT
ZYOEPO-CO7; CHDR1	25	IYYMS
ZYOEPO-CO7; CHDR2	26	YISSSGSTIYYTISVKG
ZYOEPO-CO7; CHDR3	27	DGVGFDY
ZYOEPO-CO7; CLDR1	28	RASQSVSSSYLA
ZYOEPO-CO7; CLDR2	29	AASSRAT
ZYOEPO-CO7; CLDR3	30	QQYGSSPLYT
ZYOEPQ-BO2, 가변 중쇄	31	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTILVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARNLYNWNLDSWGQGTLVTVSS
ZYOEPQ-BO2, 가변 경쇄	32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGR APKRLIYVASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK
ZYOEQD-BO2, 가변 중쇄, 예를 들어, 사전-생식계열	33	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS

[0250]

ZYOEQD-B02, 가변 경쇄	34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDVGWYQQKPGK APKRLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK
ZYOEOB-F05, 가변 중쇄	35	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSDGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL NSVTAADTAVYYCATEKALATVTPSGYENYYYTVIVWGQGTTV TVSS
ZYOEOB-F05, 가변 경쇄	36	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCWASQGISSYLAWYQQKPGK APKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK
ZYOEO5-B07, 가변 중쇄	37	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQH PGKGLEWIGNIYYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKL SSVTAADTAVYYCAREKALASVIPSGYENYYYVVIVWGQGTTV TVSS
ZYOEO5-B07, 가변 경쇄	38	DIQLTQSPSFLSASVGGRVTITCWASQGIAGYLAWYQQKPGK APKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK
ZYOEPO-C07, 가변 중쇄	39	QVQLVESGGVLVKPGGSLRLSCAASGFTLSDYYMSWIRQAPG MGLEWVSYISSSGSTIYYTDSVKGRFTISRDSAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARDGVGFDYWGQGTLVTVSS
ZYOEPO-C07, 가변 경쇄	40	EIVLTQSPGTLSLFPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPG QSPRLLIYAASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF AVYYCQQYGSSPLYTFGQGTKLEIK
Maia 중쇄 불변 영역, 시스테인 삽입에 밑줄 표시	41	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
경쇄 불변 영역	42	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ZYOEQD-B02, 가변 중쇄, 예를 들어, 생식세포화 전, 예를 들어, 서열번호 33/서열번호 45의 변이체	43	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG RGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRITISIDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS
ZYOEQD-B02, 경쇄	44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRNDVGWYQQKPGK APKRLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFA TYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC

[0251]

[0252]

BQD-BD2_GL, 가변 중쇄, GL = 생식세포화됨	45	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS
BQD-BD2-GLY, 가변 중쇄, GLY = 생식세포화됨 + Y 치환	46	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEIYHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS
BQD-BD2-GLQ, 가변 중쇄, GLQ = 생식세포화됨 + Q 치환	47	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEIQHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS
BD2-GL-Maia-중쇄, 시스테인 삽입에 밑줄 표시	48	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
BD2-GLY-Maia-가변 중쇄, GLY = 생식세포화됨 + Y 치환	49	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEIYHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
BD2-GLQ-Maia-중쇄, GLQ = 생식세포화됨 + Q 치환	50	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEIQHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
BD2-GL-WT-중쇄	51	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPG KGLEWIGEINHSGSTSYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSS VTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVF

[0253]

		PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
중쇄 불변 영역	52	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
인간 B7H4 핵산 서열, 5' 및 3' UTR 포함	53	GCCACCatggcttccctggggcagatcctcttctggagcata attagcatcatcattattctggctggagcaattgcactcatc attggctttggtatttcagggagacactccatcacagtcact actgtcgcctcagctgggaacattggggaggatggaatcctg agctgcacttttgaacctgacatcaaactttctgatatcgtg atacaatggctgaaggaaggtgttttaggcttggtccatgag ttcaaagaaggcaaagatgagctgtcggagcaggatgaaatg ttcagaggccggacagcagtgtttgctgatcaagtgatagtt ggcaatgcctctttgcggctgaaaaacgtgcaactcacagat gctggcacctacaaatgttatatcatcacttctaaaggcaag gggaatgctaaccttgagtataaaactggagccttcagcatg ccggaagtgaatgtggactataatgccagctcagagaccttg cggtgtgaggctcccccgatggttcccccagcccacagtggtc tgggcatcccaagttgaccagggagccaacttctcggaagtc tccaataccagctttgagctgaactctgagaatgtgaccatg aaggttgtgtctgtgctctacaatgttacgatcaacaacaca tactcctgtatgattgaaaatgacattgccaaagcaacaggg gatatcaaagtgacagaatcggagatcaaaaggcggagtcac ctacagctgctaaactcaaaggcttctctgtgtgtctcttct ttctttgccatcagctgggcacttctgcctctcagcccttac ctgatgctaaaaTAATAA
인간 B7H4 핵산 서열, 암호화 서열	54	atggcttccctgggcagatcctcttctggagcataattagc atcatcattattctggctggagcaattgcactcatcattggc tttggtatttcagggagacactccatcacagtcactactgtc gcctcagctgggaacattggggaggatggaatcctgagctgc acttttgaacctgacatcaaactttctgatatcgtgatacaa tggctgaaggaaggtgttttaggcttggtccatgagttcaaa gaaggcaaagatgagctgtcggagcaggatgaaatgttcaga ggccggacagcagtgtttgctgatcaagtgatagttggcaat

[0254]

		gcctctttgcggctgaaaaacgtgcaactcacagatgctggc acctacaaatgttatatcatcacttctaaaggcaagggaat gctaaccttgagtataaaactggagccttcagcatgccggaa gtgaatgtggactataatgccagctcagagaccttgcggtgt gaggctcccccgatggttcccccagcccacagtggtctgggca tcccaagttgaccagggagccaacttctcggaagtctccaat accagctttgagctgaactctgagaatgtgaccatgaaggtt gtgtctgtgctctacaatgttacgatcaacaacacatactcc tgtatgattgaaaatgacattgccaaagcaacaggggatatc aaagtgacagaatcggagatcaaaaggcggagtcacctacag ctgctaaactcaaaggcttctctgtgtgtctcttctttcttt gccatcagctgggcacttctgcctctcagcccttacctgatg ctaaaa
인간 B7H4 폴리펩티드 서열; UniProt 수탁번호: Q7Z7D3	55	MASLGQILFWSIISIIIILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTV ASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFK EGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASLRLKNVQLTDAG TYKCYIITSKGKGNANLEYKTGAFSMPEVNVDYNASSETLRC EAPRWFPQPTVVWASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKV VSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQ LLNSKASLCVSSFFAISWALLPLSPYLMLK

[0255] 특허, 특허 출원, 논문, 교재 등을 포함하여 본원에서 인용된 모든 참조문헌 및 이들에 인용된 참조문헌은, 기존에 포함되지 않은 범위까지, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0256] 본 개시내용을 제한하지 않으면서, 본 개시내용의 다수의 양태를 예시의 목적을 위해 이하에 기재한다.

[0257] **실시예**

[0258] 다음의 실시예는 본 개시내용의 구체적인 양태 및 이의 다양한 용도의 예시이다. 이것은 단지 설명의 목적으로만 제공되는 것이며, 어떠한 방식으로도 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0259] AZD8205는 실시예에서 치료를 위해 제공된다. AZD8205는 절단 가능한 말레이미드-PEG8-발린-알라닌 링커를 통해 TOP1i 탄두("AZ14170132")에 접합된 인간 항-B7-H4 항체("INT016")로 이루어진 B7-H4(VTCN1)를 표적으로 하는 ADC이다. AZD8205의 DAR은 약 8이다. AZD8205의 항체 성분은 세포 표면의 B7-H4에 결합하여 ADC의 내재화와 리소좀으로의 그의 트래피킹을 촉진한다. 링커의 효소적 절단은 TOP1i 탄두를 방출하여, TOP1을 DNA에 트랩하여

이중-가닥 DNA 절단을 형성한다. 복구되지 않은 경우, 이중-가닥 절단은 궁극적으로 프로그램된 세포 사멸로 이어진다.

[0260] 전임상 약리학 연구는 AZD8205의 주요 작용 메커니즘이 B7-H4 양성 종양 세포로의 TOP1i 탄두의 세포내 전달임을 제안한다. 시험관 내 분석은 AZD8205가 B7-H4 음성 세포가 아닌 B7-H4 발현 종양 세포에 특이적으로 결합하고 세포독성임을 입증했다. 인간 종양 이종이식 마우스 모델을 사용한 생체 내 약력학 연구 결과는 AZD8205의 용량-의존적 축적과 γH2AX 병소(DNA 이중 가닥 절단의 지표)에 대한 양성 염색 증가, 절단된 카스파제-3 상승 및 시간 경과에 따른 상피 세포 밀도의 전반적인 감소를 보여주었으며, 이는 AZD8205가 종양 세포의 B7-H4에 결합하여, 그의 TOP1i 탄두의 작용 메커니즘과 일치하는 DNA 손상 및 아폽토틱 세포 사멸을 유발함을 시사한다.

[0261] 삼중-음성 유방암의 인간 종양 세포주-유래 이종이식편 및 환자-유래 이종이식편 모델에서 AZD8205의 후속 생체내 효능 연구는 추가로 AZD8205의 단일 IV 투여로 표적-의존적 및 용량-의존적 모두에서 항종양 효능이 있음을 입증했다. 삼중-음성 유방암의 환자-유래 이종이식 모델(N = 26)을 평가하는 연구에서, 1.25 mg/kg 또는 3.5 mg/kg의 단일 IV 투여로 효과적인 종양 퇴행(기준선으로부터 30% 이상의 종양 부피 감소)이 모델의 26개 중 12개(46%) 및 26개 중 18개(69%)에서 각각 나타났다. B7-H4 발현과 AZD8205 반응 사이의 관계를 설명하기 위해, 면역조직화학 및 이미지 분석 기술을 사용하여 각 환자-유래 이종이식 모델에서 B7-H4 발현을 정량화했다. 1.25 mg/kg AZD8205로 치료한 후 B7-H4 발현과 항종양 효능 사이에 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었으며, 이는 상승된 수준의 B7-H4가 AZD8205 반응과 관련이 있음을 시사한다.

[0262] **실시예 1: 시작 용량 정당화**

[0263] 하기 실시예에 기재된 바와 같이, AZD8205 단일요법은 정맥내로 0.8 mg/kg 내지 3.2 mg/kg Q3W 범위의 용량 수준에서 조사되고 있다. 0.8 mg/kg의 단일 제제 AZD8205에 대한 권장 시작 용량은 시노몰구스 원숭이에 대한 우수실험실관리기준(GLP) 독성 연구 결과, 시노몰구스 원숭이에서 인간에 대한 약동학(PK) 스케일링 및 FDA 규제 지침을 기반으로 한다. 용량 증분 및 임상적으로 효과적인 용량 범위(0.8~2.4 mg/kg)를 결정하고 모델링된 노출을 추정했다. AZD8205의 최대 경독성 용량(HNSTD)은 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 GLP 연구에서 총 2회 용량에 대해 3주마다(Q3W) 15 mg/kg으로 확인되었으며, 이 HNSTD에 대한 인체 등가 용량(HED)을 "산업을 위한 미국 FDA 지침: 건강한 성인 지원자를 대상으로 한 치료제의 초기 임상 시험에서 최대 안전 시작 용량 추정"에 근거하여 4.8 mg/kg인 것으로 계산되었다. 초기 임상1시험(FTIH) 연구를 위한 0.8 mg/kg Q3W의 임상 시작 용량 선택은 HED의 1/6인 4.8 mg/kg을 기반으로 한다. 0.8 mg/kg AZD8205 Q3W 용량에서 1시간 정맥내 주입으로 투여했을 때, AZD8205의 정상 상태 혈장 노출은 16 μg/mL의 C_{max} 및 77 μg.d/mL의 AUC_{0-21d}로 예측된다.

[0264] ADC에 대한 시작 용량의 확인을 위한 이러한 접근법은 일반적으로 FTIH 시험에서 안전성 및 효율적인 용량 증량의 허용 가능한 균형을 초래하는 것으로 나타났다. 0.8 mg/kg의 인간 시작 용량은 허용 가능한 HNSTD-기반 안전 한계: HED 기준 6.05, C_{max} 기준 20.4, AUC 기준 11.2를 가질 것으로 예상된다.

[0265] **실시예 2: 연구 설계 및 정의**

[0266] 이러한 초기 임상1시험(FTIH) 연구는 처음에 단일요법으로, 그리고 권장된 2상 용량(RP2D)을 정의한 후, 진행성 또는 전이성 고형 악성종양을 발현하는 B7-H4 대상체에서 다른 항암제와 병용하여, AZD8205의 안전성, 내약성 및 예비 효능을 평가하기 위해 마스터 프로토콜의 맥락 내에서 수행된다. 이 프로토콜은 또한 약동학(PK), 약력학(PDx), 탐색적 바이오마커 및 항종양 활성을 특성화하여 AZD8205의 잠재적인 생물학적 활성을 탐색한다.

[0267] 도 1은 마스터 프로토콜 설계를 보여준다. 도 1에 도시된 바와 같이, 모든 하위 연구에 공통되는 연구 목적, 이론적 근거, 일반적인 포함 및 제외 기준, 안전성 평가 및 부작용(AE) 보고를 포함하여, 전체 연구와 관련된 정보는 마스터 프로토콜에서 찾을 수 있다. 계획된 용량 수준 및 정당화, 독성 관리 및 용량 조정을 포함한 하위-연구-관련 정보는 관련 하위-연구에서 찾을 수 있다.

[0268] 마스터 프로토콜은 AZD8205를 평가하는 여러 하위-연구로 구성된다. 새로운 지원 전임상 및/또는 임상 데이터 및 과학적 근거를 기반으로 단일요법 권장 2상 용량(RP2D)을 정의한 후 조합 치료에 대한 하위-연구가 추가되었다. 각 하위-연구에는 용량 증량(예를 들어, 파트 A) 및 용량 확장(예를 들어, 파트 B)이 포함된다. 각 하위-연구의 용량 증량(파트 A)의 목적은 B7-H4 발현 종양이 있는 대상체에서 AZD8205의 안전성, 내약성, RP2D 및/또는 최대 내약 용량(MTD)을 결정하는 것이다. 이 연구를 위해 선택된 모든 대상체는 실시예 9에 기재된 바와 같이 그들의 종양 생검에서 세포의 적어도 25%가 B7-H4에 대해 양성인 종양을 가졌다. RP2D는 적절한 PK, PD, 효능, 안전성 및 내약성을 포함하는 모든 이용 가능한 데이터를 풀링하고 평가함으로써 선택된다. 각 하위-연구의 용

량 확장(파트 B)의 목적은 AZD8205의 항종양 활성을 평가하는 것이다. 각 하위-연구에 대한 파트 B의 시작은 파트 A의 안전성 결과 평가와 AZD8205 단일요법 및 각 조합에 대한 RP2D 결정에 따라 달라진다.

[0269] 도 2는 아래 실시예에 요약된 하위-연구 1의 연구 흐름을 보여준다. 하위-연구 1에서 AZD8205의 사전 스크리닝 선택 프로세스 및 시작 용량, 모든 하위-연구의 파트 A에 대한 용량 증량, 중단 기준 및 코호트 크기와 같은 연구의 주요 측면은 I/II상 종양학 연구에 대해 허용된 방법론을 기반으로 한다. 또한, 혈액 샘플을 수집하여 AZD8205 PK의 특성을 규명하고 적절한 경우 추가 대사산물을 조사할 수 있다.

[0270] AZD8205에 대한 임상 약물 개발 프로그램의 일부로서, PDx 및 탐색적 바이오마커(DNA, RNA, 단백질 또는 대사산물) 프로필을 조사하고, 약물 효과에 대한 이들의 관계를 연구한다. 이 탐색적 연구의 잠재적인 이점은 (1) 치료로부터 가장 이익을 얻을 가능성이 높은 대상체의 식별, (2) 대상체가 치료에 반응하지 않을 수 있는 예측, (3) 약물 노출과 관련된 부작용의 식별; 및 (4) 새로운 독성의 특성화를 포함한다.

[0271] 요약하면, 실시예는 B7-H4를 발현하는 종양을 가진 대상체에게 안전하고 효과적인 신약을 전달하는 데 필요한 정보와 이해를 제공한다.

[0272] 정의 - 다음 용어는 다음 실시예에 설명된 연구에서 사용된다.

[0273] **용량-제한 독성(DLT):** DLT는 파트 1(용량 증량) 동안 평가된다. DLT-평가 기간은 주기 1의 1일차에 AZD8205를 처음 투여한 날로부터 또는 대체 투약 일정을 탐색하는 경우 주기 1의 계획된 종료까지를 포함하여 21일이다. DLT는 수정 또는 예외가 있는 1차 질환 또는 질환-관련 과정 또는 병발성 질환에 기인하지 않고 DLT 평가 기간 동안 발생하는 3등급 이상의 치료-응급 AE로 정의된다.

[0274] **최대 용인 용량**(MTD). MTD는 목표 DLT 확률이 30%인 최고 용량으로 정의된다. MTD는 조정된 독성 확률 간격-2(mTPI-2) 방법(Guo et al 2017)을 사용하여, 용량-증량 단계 동안 관찰된 DLT 비율에 적용되는 등장성 회귀 분석에 의해 결정된다

[0275] **효능 평가.** 종양 반응은 일정에 따라 RECIST v1.1 (Eisenhauer et al, 2009)에 의해 평가된다.

[0276] **종양 평가**. 종양 평가는 흉부, 복부 및 골반의 컴퓨터 단층촬영(CT, 선호) 또는 자기공명영상(MRI)으로부터의 이미지를 사용하며, 개별 대상체의 징후 및 증상에 따라 관련될 수 있고, 스크리닝/기준선 동안 및 연구 중재 동안 정기적인(추적) 간격으로 수집될 수 있는 영역을 추가로 조사한다. 뇌 스캔(MRI 선호)은 이 연구의 모든 대상체에 대한 스크리닝/기준선에서 필수이다. 뇌의 기준선 후 MRI는 기준선에서 뇌 전이가 있는 대상체에서만 수행되어야 하는 반면, 뇌 전이가 없는 대상체는 임상적으로 지시되지 않는 한 후속 종양 평가를 위해 추가 뇌 스캔이 필요하지 않다. 기준선 종양 평가에 사용되는 이미징 양식은 가능한 경우 연구 전반에 걸쳐 각 후속 추적 평가에서 동일하게 일관되게 유지된다.

[0277] 스크리닝/기준선 이미징은 연구 개입 시작 전 28일 이내에 수행되며, 이상적으로는 연구 개입 시작 전에 가능한 한 가깝게 수행된다. 정보에 입각한 동의 이전에 표준 임상 실습의 일부로 획득한 스캔은 28일 이내에 허용가능하다. 종양 평가는 RECIST v1.1에 의해 정의되고 조사자가 평가한 객관적인 질환 진행, 또는 동의 철회까지 각 하위-연구의 일정에 따라 수행된다. 반응(완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR))은 첫 번째 반응 문서화 후 최소 4주 후에 반복적인 연속 스캔으로 확인된다.

[0278] 종양 마커는 RECIST v1.1에 따른 종양 반응 평가에 사용되지 않는다. 별도의 분석을 위해 종양 마커를 수집한다. 그러나 결과는 RECIST v1.1 평가에 기반한 종양 반응에 기여하지 않는다.

[0279] **동부 종양 협력 그룹(Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 수행 상태(PS).** 대상체의 수행 상태는 ECOG PS 척도를 사용하여 각 하위-연구의 일정에 자세히 설명된 대로 평가된다.

[0280] **부작용**. 부작용(AE)은 의약품이 투여된 대상체 또는 임상 연구대상체에서 발생하는 예상치 못한 의학적 발생이며, 반드시 이 치료와 반드시 인과 관계가 있는 것은 아니다. 따라서, AE는 의약품과 관련된 것으로 간주되는지 여부에 관계없이, 의약품 사용과 일시적으로 관련된 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후(예를 들어 비정상적인 실험실 소견), 증상(예를 들어 메스꺼움, 흉통), 또는 질환일 수 있다.

[0281] 용어 AE는 심각한 및 심각하지 않은 AE 모두를 포함하여 사용되며, 기존 의학적 발생의 악화를 포함할 수 있다. AE는 연구 개입이 시행되지 않은 경우에도 도입 또는 휴약 기간을 포함하여 언제든지 발생할 수 있다.

[0282] **심각한 부작용.** 심각한 부작용(SAE)은 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 임의의 연구 단계(즉, 도입, 치료, 휴약, 후속 조치) 동안 발생하는 AE이다: (1) 사망을 초래하는 경우; (2)) 즉시 생명을 위협하는 경우; (3) 대

상체의 입원 또는 기존 입원의 연장이 필요한 경우; (4) 지속적이거나 상당한 장애 또는 무능력을 초래하는 경우; (5) 선천적 기형 또는 선천적 결함인 경우; (6) 대상체를 위태롭게 할 수 있거나 위에 나열된 결과들 중 하나를 방지하기 위해 의학적 치료가 필요할 수 있는 중요한 의학적 이벤트인 경우.

[0283] **질환 진행**. 질환 진행은 연구 제품이 연구되고 있는 질환에 기인한 대상체의 병태 악화로 간주될 수 있다. 이는 연구 중인 질환의 중증도 증가 및/또는 질환 증상의 증가일 수 있다. 연구 중인 1차 암으로의 새로운 전이 또는 기존 전이의 진행은 AE가 아닌 질환 진행으로 간주되어야 한다. 명백히 질환 진행으로 인한 이벤트는 연구 동안 AE로 보고되어서는 안된다.

[0284] **새로운 암**. 새로운 암의 발달은 SAE로 간주되어야 한다. 새로운 원발성 암은 연구 중재의 투여에 대한 주된 이유가 아니며 본 연구에 대상체가 포함된 후에 확인된 암이다. 그들은 원래 암의 전이를 포함하지 않는다.

[0285] **실시예 3: AZD8205의 제형화 및 투여**

[0286] 본 예는 AZD8205의 제형화 및 투여를 보여준다. AZD8205는 동결건조 또는 액상 제품으로 파트 A 및 파트 B로 제공된다.

[0287] 동결건조된 AZD8205는 바이알당 100 mg AZD8205(공칭)를 함유하는 멸균 동결건조된 고체로서 20R 호박색 바이알에 공급된다. AZD8205 시험용 제품(IP)은 사용 전에 2℃ 내지 8℃(냉장)에 보관하고 빛 노출로부터 보호해야 한다. AZD8205 바이알은 냉동시키면 안된다.

[0288] 액상 AZD8205는 AZD8205와 IV 주입 성분 및 희석액의 호환성을 보장하기 위해 정맥내 백 보호제(Intravenous Bag Protectant, IVBP) 용액으로 공급된다. IVBP는 2℃ 내지 8℃(냉장)에서 보관된다. 동결 건조된 AZD8205는 IVBP 용액으로 재구성되어서는 안된다. 재구성을 위해 멸균 주사용수를 사용한다.

[0289] 모든 IP는 안전하고 건조한 장소에 보관해야 한다. 바이알은 2℃ 내지 8℃(냉장)에서 차광하여 보관해야 하며, 냉동시키면 안된다.

[0290] 체중-기반 용량은 다음 식을 사용하여 계산된다:

$$용량(mL) = \frac{대상체\ 체중(kg) \times 용량\ 수준\left(\frac{mg}{kg}\right)}{조사\ 생성물\ 농도\left(\frac{mg}{mL}\right)}$$

[0291]

[0292] **실시예 4: 초기 위험/이득 평가**

[0293] AZD8205 투여의 위험을 평가하고 파트 A 및 파트 B에 적절한 AZD8205 용량을 제공하기 위한 연구가 수행된다.

[0294] AZD8205의 안전성을 평가하는 전임상 독성학 연구에서는 시노몰구스 원숭이의 AZD8205에 예상되는 임상 효능 범위보다 높은 수준으로 노출되면 다른 시판 TOP1i ADC와 일치하는 변화가 유도되는 것으로 나타났다. 독성의 주요 표적 기관은 세포 교체가 빠른 기관(예를 들어, 골수 및 고환)이었다.

[0295] 비-GLP 용량 범위 찾기 연구에서, 수컷 시노몰구스 원숭이를 15, 20, 22.5, 및 25 mg/kg (IV Q3W x 2)의 용량 수준으로 AZD8205에 노출시켰다. 결과는 예상대로였으며, 세포독성 TOP1 저해제와 일치했다. 용량 수준 ≥ 20 mg/kg은 용인되지 않았다. 20 mg/kg 이상의 용량에서, 빈사 상태의 징후 외에도, 중등도 내지 현저한 골수 저세포성 및 기타 림프기관의 감소된 세포성이라는 조직학적 상관관계와 함께 조혈계(가장 현저하게 감소된 림프구, 호중구 및 망상적혈구)에 중등도 내지 현저한 영향이 있었으며; 위장관 독성은 대장 및 소장 점막(극소에서 현저한 변성 및 재생)에서 나타났고 동물의 빈사 상태에 대한 핵심 기여자로 간주되었다.

[0296] AZD8205 치료-관련 약리학적 효과를 나타내는 다른 기관에는 신장, 간, 췌도 및 고환에서 가역적인 경도 내지 중등도의 조직병리학적 결과가 포함되었다. 이러한 치료-관련 결과 중 일부는 스트레스/나쁨 및 악화되는 임상 상태를 나타내었다.

[0297] 경미하고 일시적인 간 효소의 증가(4일 내지 6일에만 대조군 ALT/AST 수준보다 2배 이상 높지만, 조직병리학적 상관관계는 없음)를 포함하여 간 및 신장에서 임상적인 화학적 변화가 주목되었고, 탈수의 임상적 관찰과 관련된 신장 효소가 현저하게 증가하였다. 모든 변화는 예정된 43일째 부검 전에 회복 가능했다. 생존 동물(22.5 mg/kg에서 2/3 및 15 mg/kg에서 3/3)에서, 중증도가 최소이거나 경증인 조혈계에 미치는 영향도 있었다. 유일한 치료-관련 현미경적 결과는 22.5 mg/kg IV Q3W x 2로 투여된 동물의 TOP1 저해제의 작용 메커니즘(MOA)과 다시

일치하는 테스트에서 기록되었다. 15 mg/kg에서, 검사한 모든 장기에서 조직병리학적 소견은 없었다.

[0298] 시노몰구스 원숭이에서 6주 회복 기간을 갖는 중추적인 GLP 6주 반복 용량(Q3W x 2) IV 연구에서, 최대 15 mg/kg의 용량 수준은 어떠한 부작용도 나타내지 않았다(최대 용량 테스트 및 HNSTD). 모든 주요 기관 및 기능(호흡기, 심혈관, 신장, 간 및 신경계)을 평가했으며, 생존, 국부(피부) 내성, 체중, 심전도, 혈압, 호흡수, 검안경 검사, 신경학적 종말점, 임상 화학, 요검사, 전신 사이토카인 방출 또는 응고 매개변수에 대한 AZD8205-관련 임상 징후 또는 효과는 확인되지 않았다. 유일한 치료-관련 변화는 10 mg/kg 이상의 용량 수준에서 관찰되었으며, 조혈계에 대한 AZD8205의 예상되는 약리학적 활성과 관련이 있었고, 6주 회복 단계 동안 가역적인 일부 적혈구 매개변수에 대한 최소 및 일시적 효과를 포함했다.

[0299] 수컷 및 암컷 시노몰구스 원숭이에서 중추적인 GLP AZD8205 독성 연구는 15 mg/kg 이하의 용량 수준에서 간 효소 상승, 과민성/아나필락시스 또는 주입-관련 반응의 증거를 발견하지 못했다(평균 남녀 결합 AUC의 전신 노출 963 μg.d/mL 및 C_{max} 323 μg/mL). 이러한 값은 본 연구에서 각각 시작 용량에서 최소 예상 임상 효능 AUC (77 μg.d/mL) 및 C_{max} (16 μg/mL) 수준에 대해 약 13배 및 20배의 안전 한계를 제공할 것으로 예상된다. 용량 범위 찾기 연구에서 간 효소 변화가 관찰된 경우, 이는 최소(약 2배), 일시적(일부 동물의 경우 1 또는 2일에 나타남)이었으며, 간세포 괴사와 관련되지 않았으며, 15 mg/kg AZD8205로 동물 투여 종료 시 완전히 회복 가능했다.

[0300] **실시예 5: 연구 대상체**

[0301] 본 실시예는 하위-연구 1의 파트 A 및 파트 B 연구를 위한 대상체를 선택하기 위한 기준을 제공한다.

[0302] 파트 A 및 파트 B에 대한 포함 기준:

[0303] 1. 연구에 등록할 때 18세 이상이어야 한다.

[0304] 2. 등록 시 0 또는 1의 동부협력종양학회(ECOG) 수행도.

[0305] 3. 재발성/전이성 고형 종양이 있는 대상체는 종양 유형 및 질환 단계에 대해 이전에 적절한 SoC 요법을 받았거나, 임상 시험이 이전 요법에 대한 반응 및/또는 내약성을 기반으로 다음 치료를 위한 최선의 선택인 경우여야 한다.

[0306] 4. 대상체는 CT 또는 MRI로 기준선에서 가장 긴 직경이 10 mm 이상으로 정확하게 측정될 수 있으며(단축이 15 mm 이상이어야 하는 림프절은 제외함), 정확한 반복 측정에 적합한, 최소 1개의 병변으로 정의된, RECIST v1.1에 따라 측정 가능한 질병이 있어야 한다. 이전에 조사된 병변 또는 방사선 영역의 병변은 병변(들)이 RECIST v1.1에 의해 명백한 질환 진행을 나타내지 않는 한 표적 병변으로 사용되어서는 안된다. 생검에 적합한 다른 병변이 없고 사전 결정된 요건을 충족하지 않는 한, 표적 병변은 기본 종양 생검에 사용해서는 안된다.

[0307] 5. 예상 수명 ≥ 12주.

[0308] 6. 표 2에 정의된 적절한 기관 기능.

[0309] [표 2]

적절한 기관 및 골수 기능에 대한 기준

유형	파라미터	값
혈액학적	헤모글로빈	≥ 9.0 g/dL (5.59 mmol/L), 첫 번째 투여 전 28일 이내에 수혈하지 않음
	절대 호중구 수	≥ 1.5 × 10^9/L (mm^3 당 1500)
	혈소판 수	≥ 100 × 10^9/L (mm^3 당 100000)
	프로트롬빈 시간-INR 및 aPTT	≤ 1.5 × 기관 ULN
간	총 빌리루빈	길버트 증후군이 없는 상태에서 ≤ 1.5 × 기관 ULN
		대상체가 길버트 증후군을 갖는 경우 ≤ 3 × 기관 ULN
	알라닌 아미노트랜스퍼라제 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제	≤ 3 × 기관 ULN, 간 전이가 존재하지 않는 한, ≤ 5 × ULN 이어야 함
신장	CrCl (Cockcroft 및 Gault 식(Cockcroft and Gault 1976)을 사용하여 계산됨	크레아티닌 ≤ 1·5 × ULN 또는 CrCl ≥ 60 mL/분 (Cockcroft-Gault 또는 24-시간 소변 수집에 의해)

aPTT = 부분 프로트롬빈 시간; CrCl = 크레아티닌 청소율; D1C1 = 1일 1주기;

[0310] INR = 국제 표준화 비율; ULN = 정상의 상한.

[0311] **실시예 6: 파트 A 용량 증량**

[0312] 이 예는 파트 B에 대한 AZD8205 용량을 결정하기 위한 파트 A 용량 증량 연구를 설명한다.

[0313] 이 하위-연구는 단일요법으로서 AZD8205의 안전성 및 내약성을 조사하고 유방암, 난소암, 자궁내막암 및 담도암에서 AZD8205의 항종양 활성을 평가하기 위해 수행되고 있다. AZD8205는 정맥 주사로 Q3W 투여된다. 이 연구는 파트 A와 B 모두에 적용가능한 다음 단계에서 수행된다:

[0314] 1. 사전-스크리닝 단계: 모든 대상체는 B7-H4 분석을 위한 기본 조직 샘플을 제공한다. B7-H4를 발현하는 종양을 갖는 대상체는 다음 단계에 들어간다.

[0315] 2. 스크리닝 단계: 연구 개입 적격성에 대해 대상체를 평가한다. 포함 기준 전부를 충족하고, 제외 기준 중 어느 것도 충족하지 않는 대상체만이 연구에 할당된다.

[0316] 3. 치료 단계: 대상체는 중단 기준 중 하나가 충족될 때까지 연구 개입을 계속 받으며, 여기에는 임의의 AE 금기사항 또는 AE, 또는 방사선학적 진행이 포함된다.

[0317] 4. 후속 단계: 생존에 대해 모든 대상체를 추적한다.

[0318] 파트 A(용량 증량)는 MTD 및/또는 RP2D를 결정하기 위해 양성 수준의 B7-H4 종양 발현을 갖는 대략 60명의 대상체에서 AZD8205를 평가한다. RP2D는 적절한 PK, PD, 효능, 안전성 및 내약성을 포함하는 모든 이용 가능한 데이터를 풀링하고 평가함으로써 선택된다. 안전성, PK 및 PDx 데이터를 기반으로, SRC는 중간 용량 수준 및/또는 대체 투여 일정 및 더 긴 치료 간격을 권장할 수 있다. 새로운 데이터를 기반으로, MTD를 초과하지 않는 모든 용량 수준은 추가로 최대 18명의 대상체까지 확장될 수 있다(PDx 백필 코호트라고 함, 총 36명의 대상체). PDx 백필 코호트에 등록된 대상체는 mTPI-2 알고리즘을 기반으로 SRC가 내린 용량 결정에 영향을 미치지 않는다. PDx 백필 코호트는 필수 전처리 및 치료 중 종양 생검을 통해 특정 종양 유형을 등록할 수 있다. 이러한 PDx 백필 코호트는 사용 가능한 데이터를 기반으로 확장을 위한 최적의 용량-수준 선택을 알릴 수 있는 추가 PDx 및 안전성 데이터를 제공한다.

[0319] 파트 A에서, 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 2.4 mg/kg 및 3.2 mg/kg의 4가지 용량 수준이 IV를 통해 Q3W 투여되었다.

[0320] 최대 28일의 초기 스크리닝 기간 후 파트 A 개입 기간이 계획되었다. 파트 A 개입 기간은 최대 20주기 이상을 포함하며, 각 주기는 21일 또는 28일이며, AZD8205는 3주마다(Q3W), 즉 21일 주기마다 또는 28일 주기마다 투여된다.

[0321] 적격 대상체는 20주기 이상 동안 1주기 1일에 시작하여 선택된 용량으로 정맥내(IV) 주입을 통해 Q3W 투여된 AZD8205를 받는다. 대상체는 질환 진행, 허용할 수 없는 독성, 조사자의 결정, 최대 치료 주기 완료 또는 동의 철회까지 연구 중재로 치료받는다. 모든 대상체를 연구 종료 시까지 생존에 대해 추적한다.

[0322] 본 발명 기간 후, 대상체는 질환 진행, 치료 종료 조건 및 후속 조건에 대해 추가로 평가된다.

[0323] **실시예 7: 파트 B 용량 확장**

[0324] 본 실시예의 파트 B 연구 단계는 용량 확장을 연구하기 위해 AZD8205의 2.4 mg/kg 용량을 사용하여 수행되었다.

[0325] 목적 및 종료점은 실시예 6에 기재되어 있다.

[0326] 파트 B(용량 확장)는 예비 효능을 조사하고 특정 모집단의 약 220명의 대상체에서 안전성 데이터를 구축하기 위해 시작된다. 4개의 확장 코호트가 파트 A로부터의 새로운 데이터 검토를 위해 계획되어 있다:

[0327] BTC 코호트의 약 40명의 대상체(코호트 B1)

[0328] 난소암 코호트의 약 60명의 대상체(코호트 B2)

[0329] - PRR이 있는 약 30명의 대상체 (코호트 B2A)

[0330] - PSR이 있는 약 30명의 대상체 (코호트 B2B)

[0331] HER2-음성(IHC: 0, 1+, 2+/ISH-, 가장 최근의 ASCO/CAP 가이드라인에 정의된 바와 같음) 유방암 코호트에 걸쳐 약 90명의 대상체(코호트 B3):

[0332] - HR+, HER2-음성 유방암이 있는 약 30명의 대상체(코호트 B3A)

[0333] - TNBC가 있는 약 30명의 대상체(코호트 B3B)

[0334] - 이전에 TOP1i ADC로 치료받은 적이 있는 HR±, HER2-음성 유방암이 있는 약 30명의 대상체(코호트 B3C)

[0335] 자궁내막 암종 코호트의 약 30명의 대상체(코호트 B4).

[0336] 각각의 확장 코호트는 새로운 데이터에 따라, 하나 이상의 용량 수준 또는 일정으로 개시될 수 있다. 확장 코호트는 병렬 또는 시차를 둔 접근방식으로 동시에 또는 독립적으로 오픈될 수 있다. 새로운 투약 일정이 탐색되면, 용량 변경에 동의하고 이전에 설정된 안전한 노출 범위를 기반으로 한다. 파트 B의 전체 샘플 크기는 확장 코호트 내에서 두 가지 용량 수준/일정을 조사하기로 결정한 경우 최대 440명의 대상체까지 증가할 수 있다. 그러한 경우, 대상체는 선택된 용량 수준/일정에 무작위 배정될 수 있으며; 할당이 블라인드되지 않는다. 무작위 배정은 1일차에 진행된다.

[0337] 모든 대상체에 대한 안전성 및 내약성 데이터를 정기적으로 평가하고, 대상체의 임상 반응 상태를 RECIST v1.1에 따라 분류한다.

[0338] **실시예 8: 예비 파트 A 및 파트 B 결과**

[0339] 상기 실시예에 기재된 연구의 파트 A 및 파트 B 부분에서 35명의 대상체가 평가되었고, 16명의 대상체에 대한 평가가 진행 중이다.

[0340] 표 3은 파트 A 및 파트 B에서 평가된 대상체의 인구통계를 보여준다.

[0341] [표 3]

[0342] 평가 대상체의 인구통계

		전체 ITT (N=31)
연령 중앙값		56 (24-88)
성별	여성	28
	남성	3

[0343] 예비 PK 데이터가 제공된다. 데이터는 n = 3 pts (0.8 mg/kg), n = 9 pts (1.6 mg/kg), n=9 (2.4 mg/Kg) 및 n=5 pts (3.2 mg/Kg)에서 사용가능하다. PK 데이터에 따르면, 총 AZD8205 ADC 및 총 항체 농도는 테스트한 모든 용량 수준에서 유사했으며, 이는 대상체에서 탄두 접합이 안정적임을 나타낸다. 특히, AZD8205 노출은 전임상 예측과 일치하며, 반감기 = 4.9 - 7.2로 용량에 비례하여 증가한다. 또한, 1.6 및 2.4 mg/kg (각각, AUC(0-21) 143.5 ± 39.2 및 190.9 ± 10.1 일*μg/mL)에서의 AZD8205 노출은 예상 효능 범위(80 - 230 일*μg/mL) 내에 있다. 플라즈마에서의 비접합 탄두 노출은 예측된 AUC의 1.2배 이내이다.

[0344] 컴퓨터 단층촬영 데이터는 AZD8205가 유방암(BC), 난소암(OC) 및 자궁내막암(EC)에서 활성을 가짐을 시사한다.

특히, 4명의 대상체는 표적 병변에서 종양 마커의 감소 + 수축(>30%)을 모두 나타내었다(1uPR & 3cPR). 18명의 대상체는 RECIST에 의해 SD가 BoR인 것으로 나타났다(종양 수축률이 20% 이상인 진행 중인 대상체 4명 포함). 종양 마커는 OC, BC 및 EC의 모든 용량 수준에서 10/24 평가 가능한 pts에서 >50% 감소했다. ctDNA 분자 측정은 N=14/21 평가 가능한 대상체(~67%) - 용량 수준 2(DL2)의 N=5/8 대상체(63%), 용량 수준 3(D13)의 N=6/9 대상체(67%), 용량 수준 4(D14)의 3/4 대상체(75%)에서의 반응을 나타내며, 패턴은 임상 반응 및 종양 마커와 대체로 일치한다.

[0345] 측정 가능한 CA125 (>2 x ULN)를 갖는 OvCa 대상체는 도 3에 플로팅되어 있으며, 여기서 1.6, 2.4, 및 3.2 mg/kg의 AZD8205에 대한 반응이 확인되었다. ctDNA 분자 반응은 1.6, 2.4, 및 3.2 mg/kg에서 약 67% 평가 가능한 대상체(n=14/21)에서 관찰되었다. ctDNA 변화는 혜택을 받는 대상체에서 관찰되는 더 큰 ctDNA 감소와 함께 임상 반응을 크게 반영한다. 새로운 전임상/임상 효능 결과는 표 6에 개시되어 있다.

[0346] [표 6]

BC 및 OvCA에서 관찰된 임상 AZD8205 활성, EC에서 활성의 예비 징후

	난소암	CCA	BC	EC
투여된 대상체(진행 중) 0.8 mpk 1.6 mpk 2.4 mpk 3.2 mpk	**15 (11)** 1 (0) 2 (1) 9 (3.2 로부터 7+2 용량 감소) 3 (1)	**8 (0)** 2 (0) 2 (0) 4 (0) 0 (0)	**9 (3)** 0 5 (1) 3 (3.2 로부터 1+1 용량 감소) 1 (0)	**3 (2)** 0 1 (0) 1 (1) 1 (1)
라인 Tx 이전의 중앙값	5 (3-8)	2.75 (2-4)	4.5 (2-7)	5 (5)
이전 Top1i 화학요법.	25% (3/12)	57% (4/7, 이리노)	0%	0%
이전 백금 %	100% (12/12)	87.5% (7/8)	22.2% (2/9)	100% (3/3)
평가 가능한 대상체의 종양 마커 / ctDNA 감소(평가)	CA125 ↓ (>50%): 7/9 평가 ctDNA: **3 cMR**, 3pMR, 2 nMR (n=8)	6 개의 평가 포인트에서 종양 마커 ↓ 없음 ctDNA: 1pMR, 2 nMR, (n=3)	4/5 개의 평가 포인트에서 CA15-3 ↓ ctDNA: HR^+ 3 pMR (n=3) HR^- 2 pMR 3 nMR (n=5)	2/2 개의 평가 포인트에서 CA125 ↓ ctDNA: 2pMR, (n=2)
ORR ((반응 평가가능한 대상체에서)	**18% (2PR/11)** **2 PR, 7 SD, 2 PD**	**0% (0/8)** **6 PD, 2 SD**	**22.2% (2PR/9)** **1 PR, 1 uPR/PD, 5 SD, 2 PD**	**ORR 0% (0/3)** **3 SD** (2 진행중 -27% 및 -17%)
Ph2 확장 설계	2-3L PRR / 2-4L PSR	2-3L BTC	≤ 3 이전 라인 화학요법	2-3L (단 1 라인 백금)

[0347]

[0348] **실시예 9: 선택된 대상체에 대한 B7-H4 컷오프의 결정**

[0349] 상기 실시예에 기재된 최초 인간 연구의 초기 단계 동안, 더 높은 수준의 B7-H4 발현을 갖는 종양을 갖는 대상체에서 더 높은 전체 반응률(ORR)이 관찰되었고 AZD8205 치료에 더 반응성이 있는 것으로 관찰되었다. 모든 대상체 대 B7-H4 발현 대상체에 대한 ORR은 다음 표 7에 요약되어 있다.

[0350] [표 7]

B7-H4 발현자와 비교한 모든 대상체에 대한 ORR

	담관암종(CCA)	난소암	삼중-음성 유방암(TNBC)
ORR - 모든 샘플	14%	47%	69%
ORR - B7-H4 발현자	21%	64%	79%

[0351]

[0352] 계속되는 인간 연구를 위한 B7-H4 발현 컷오프를 결정하기 위해, CCA, 난소암 및 TNBC에 대해 마우스 이종이식 연구를 수행하였다. 무흉선 누드 마우스($Fox1^{nu}$) 또는 NOD-SCID 마우스는 AZD8205 투여 21일 전에 종양으로 이종이식되었다. AZD8205는 0일에 단일 정맥내 투여로 투여되었다. 종양 성장의 변화를 치료 후 28일에 모니터링하였다. B7-H4를 발현하는 세포의 백분율에 대한 종양 성장 백분율의 변화의 플롯이 도 4에 제시되어 있다.

[0353] 수신자 작동 특성(ROC) 곡선은 각 용량에 대해 결정되었고, 곡선은 각 용량에서 Youden 통계를 계산하는 데 사용되었다. Youden 통계량은 도 5에 도시된 바와 같이 B7-H4 세포의 백분율에 대해 플로팅된다. 1의 Youden 통계는 완벽한 바이오마커를 나타내는 반면, 0의 통계는 바이오마커가 차별화되지 않음을 의미한다. 도 5에서 볼 수

있는 바와 같이, Youden 통계는 25% 이상의 B7-H4 백분율에서 안정 상태를 유지했다. 따라서, 사용되는 용량을 평가하기 위해 25% B7-H4 발현 컷오프를 사용하였다.

[0354] **실시예 10: 과도하게 사전치료된 대상체의 전체 반응률.**

[0355] 상기 실시예에 기술된 연구로부터 총 44명의 과도하게 사전치료된 대상체를 객관적 반응률(ORR)에 대해 평가하였다. 표 6에 비추어 두 번째 데이터 컷의 일부로서 표 8에 나타낸 바와 같이, 44명의 대상체는 난소암을 갖는 18명의 대상체, 담관암종(CCA)을 갖는 9명의 대상체, 유방암(BC)을 갖는 12명의 대상체 및 자궁내막암(EC)을 갖는 5명의 대상체를 포함한다. 이 44명의 대상체 중 40명은 ORR에 대해 평가할 수 있었다. 대상체 중 일부는 표 8에 나타낸 바와 같이 이전에 백금 화학요법으로 치료를 받았다. 표 8에 나타낸 바와 같이, 상당한 종양 마커 감소 및/또는 ctDNA 감소를 보이는 대상체의 경우 평균 ORR은 약 25%이다.

[0356] [표 8]

과도하게 사전치료된 대상체에 대한 ORR

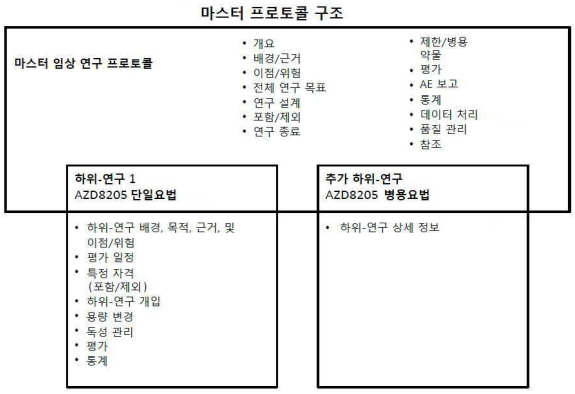
	전체	난소암	CCA	BC	EC
투여된 환자(진행 중) 0.8 mpk 1.6 mpk 2.4 mpk 3.2 mpk	**44 (17)** 3 (0) 17 (8) 19 5 (1)	**18 (8)** 1 (0) 3 (2) 11 3 (1)	**9 (1)** 2 (0) 3 (1) 4 (0) 0 (0)	**12 (4)** 0 8 (3) 3 (1) 1 (0)	**5 (4)** 0 3 (2) 2 1 (0)
라인 Tx 이전의 중앙값	4 (2-8)	5 (3-8)	2.75 (2-4)	4 (2-7)	4 (2-5)
이전 백금 %	75% (33/44)	100% (12/12)	87.5% (8/9)	18% (2/11)	100% (4/4)
평가 가능한 대상체의 종양 마커 감소	CA125/CA15-3↓: 58% (14/24)	>50% CA125↓: 54% (7/13)	CA199/CEA↓: 14% (1/7)	CA15-3↓: 50% (4/8)	CA125↓: 100% (3/3)
평가 가능한 대상체의 ctDNA 감소	75% (18/24)	89% (8/9) 4 cMR, 4pMR	50% (2/4) 2pMR	66.7% (6/9) HR^+ 3/3 pMR, HR^- 3 pMR	100% (2/2) 2pMR
반응 평가가능한 환자에서의 ORR	**25% (10/40) *** 7cPR, 3 uPR	**19% (3/16)** **3 PR, 10 SD, 3 PD**	**0% (0/9)** **7 PD, 2 SD**	**45% (5/11)**** **2 PR, 3 uPR, 5 SD, 2 PD**	**ORR 50% (2/4)** **1PR, 1uPR, 2 SD**

* TOP1i 경험이 없는 환자의 유효 용량 수준(1.6-3.2 mg/kg)에서의 ORR = 34% (10/29 환자).

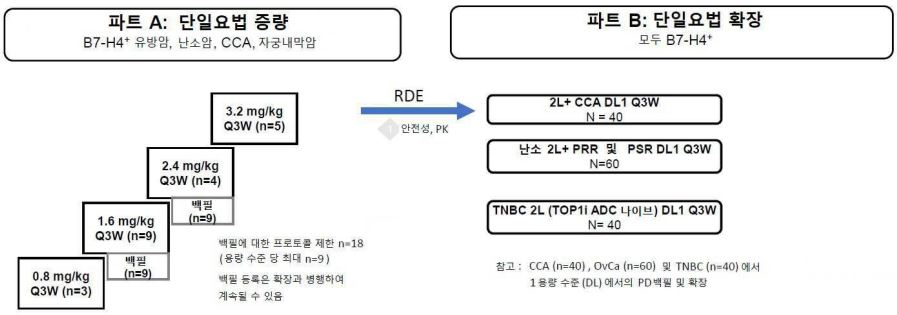
[0357] ** 하위집합별 BC ORR: HR+ 3 PR/4 평가가능, HR- 2 PR/7 평가가능

도면

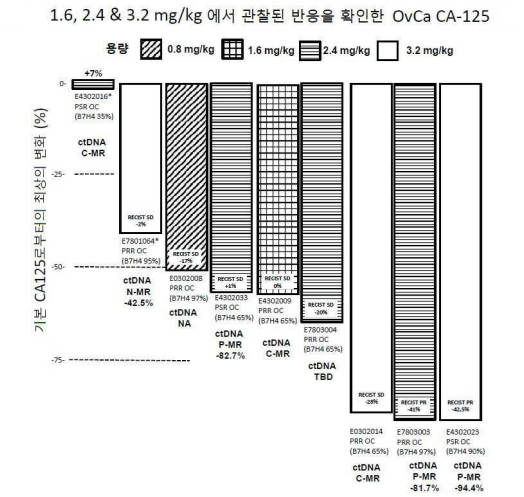
도면1



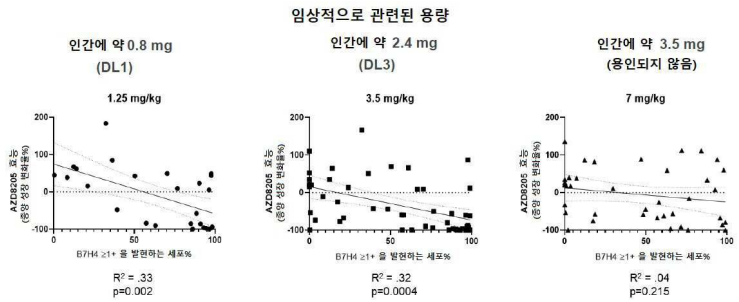
도면2



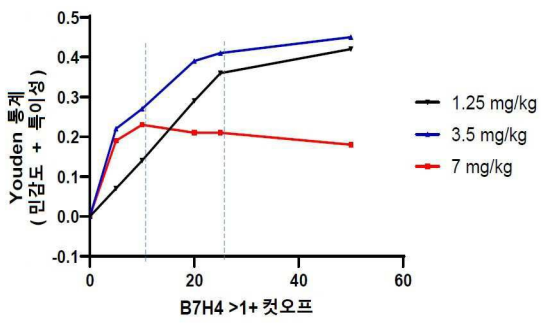
도면3



도면4



도면5



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.