(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0028574
(43) 공개일자 2023년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6851 (2017.08)
A61K 31/517 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005212(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년05월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7033500
원출원일자(국제) 2017년05월17일
심사청구일자 2022년10월26일
(85) 번역문제출일자 2023년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/033176
(87) 국제공개번호 WO 2017/201204
국제공개일자 2017년11월23일
(30) 우선권주장
62/337,796 2016년05월17일 미국(US)

(71) 출원인
애브비 바이오테라퓨틱스 인크.
미국 캘리포니아 94063 레드우드 시티 씨포트 블러바드 1500
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
라일리 에드워드 비.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 위너스 써클 1136
나우모프스키 루이
미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 제이 스트리트 570
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 137 항

(54) 발명의 명칭 **항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트 및 그들의 이용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 인간 cMET에 결합하는 항체 약물 컨쥬게이트, 이들의 제조 방법 및 암을 갖는 환자를 치료하기 위한 이들의 용도를 제공한다.

대 표 도 - 도1a

에미베투주맙(인간화 IgG4)
(US 8217148호로부터의 SEQ ID NO: 17 및 5)

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 101로 개시된 전장 서열):
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMHWVRQA PGQGLEWMGR 050
VNPNRRGTTY NQKFEGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARAN 100
WLDYWGQGTT VTVSS 115

경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 102로 개시된 전장 서열):
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSSVS SIYLHWYQQK PGKAPKLLIY 050
STSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ VYSGYPLTFG 100
GGTKVEIKR 109

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로,
각각 SEQ ID NO: 130 내지 135로 개시된 CDR 서열)

(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6857 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
(72) 발명자
앨런 크리스천 비.
미국 캘리포니아주 94403 샌 마테오 글렌도라 드라이브 3434
왕 지에이
미국 캘리포니아주 94002 벨몬트 헤이스팅스 드라이브 2317
앤더슨 마크 지.
미국 일리노이주 60030 그레이스레이크 소머셋 드라이브 410
아파르 다니엘 이.
미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 힐스 로블 베네노 레인 12682

명 세 서

청구범위

청구항 1

항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")를 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양 및 기간으로 cMet를 과발현하는 고형 종양 암을 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 cMet를 과발현하는 고형 종양 암의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 cMet 과발현 암은 cMet가 소정의 암 유형을 갖는 환자 집단의 적어도 약 10%에서 과발현되는 암 유형인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 대상체로부터의 cMet 과발현 종양 조직의 생검이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 2+의 IHC 점수 및/또는 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 대상체로부터의 cMet 과발현 종양 조직의 생검이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 3+의 IHC 점수 및/또는 225 초과의 H-점수를 갖는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 cMet 과발현 암이 비-소세포 폐암("NSCLC")인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 NSCLC가 비-편평 NSCLC인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 NSCLC가 편평 NSCLC인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 비-편평 NSCLC가 선암종인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 암이 대장암("CRC")인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 암이 두경부("H&N") 암인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 암이 췌장암인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 cMet 과발현 암이 표적화된 및/또는 비-표적화된 화학요법으로의 이전의 치료에 대하여 내성인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 cMet 과발현 암이 항-cMet 항체로의 이전의 치료에 대하여 내성인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되며, 상기 추가의 작용제가 이의 FDA-승인된 투여 용법에 따라 투여되는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 상피 성장 인자 수용체("EGFR")의 억제제인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 에를로티닙(erlotinib)인 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 PD1의 억제제인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 PD1의 억제제가 항-PD1 항체인 방법.

청구항 20

재19항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 니볼루맙(nivolumab)인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg 범위의 양으로 3주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 2.7 mg/kg의 양으로 투여되는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg의 범위의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1.6 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1.9 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 링커를 통해 세포증식억제 및/또는 세포독성제에 연결된 항-cMet 항체를 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 3개의 CDR, 즉, V_H CDR #1(SEQ ID NO:112), V_H CDR #2(SEQ ID NO:113)

및 V_H CDR #3(SEQ ID NO: 114)을 포함하는 V_H 쇄; 3개의 CDR, 즉, V_L CDR #1(SEQ ID NO: 115), V_L CDR #2(SEQ ID NO: 116) 및 V_L CDR #3(SEQ ID NO: 117)을 포함하는 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 78의 V_H 쇄; SEQ ID NO: 79의 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 IgG1인 방법.

청구항 31

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 86의 중쇄 및 SEQ ID NO: 87의 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 ABBV399인 방법.

청구항 33

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO: 172의 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 ABT-700(S238C)-PBD인 방법.

청구항 35

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 상기 항체 STI-D0602/STI-0602의 6개의 CDR을 포함하는 방법.

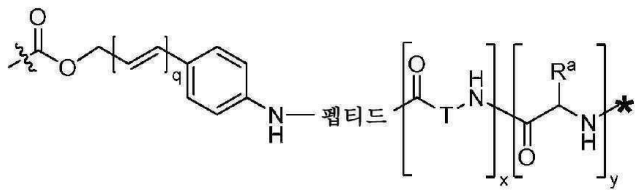
청구항 36

제26항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 STI-D0602/STI-0602의 V_H 쇄 및 STI-D0602/STI-0602의 V_L 쇄를 포함하는 방법.

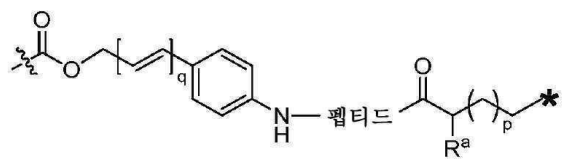
청구항 37

제26항에 있어서, 상기 링커가 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 및 (IVd) 중 하나 이상에 따른 세그먼트 또는 이의 염을 포함하는 방법:

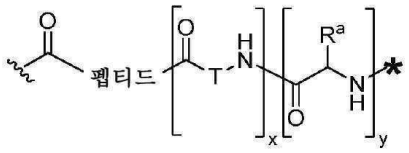
[구조식 IVa]



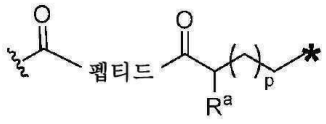
[구조식 IVb]



[구조식 IVc]



[구조식 IVd]



상기 식에서,

펩티드는 카텝신(Cathepsin) B에 의해 절단 가능한 펩티드(C→N으로 예시되며, 카복시 및 아미노 "말단"을 나타내지 않음)를 나타내며;

T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 폴리머 또는 알킬렌 쇄 또는 이의 조합을 나타내며;

R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

p는 0 내지 5 범위의 정수이며;

q는 0 또는 1이며;

x는 0 또는 1이며;

y는 0 또는 1이며;

$\sim\!\!\!

제41항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1:1 비의 E2 및 E4 ADC를 갖는 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 3.0의 DAR을 갖는 방법.

청구항 46

제26항에 있어서, 상기 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 미세소관 억제제인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 미세소관 억제제가 아우리스타틴(auristatin)인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 아우리스타틴이 MMAE 또는 MMAF인 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, 상기 아우리스타틴이 MMAE인 방법.

청구항 50

제26항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 구조식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염인 방법:

[구조식 I]

$$[D\text{-}L\text{-}XY\text{-}]_n\text{-}Ab$$

상기 식에서,

D는 세포독성 및/또는 세포증식억제제이며;

L은 링커이며;

Ab는 항-cMet 항체이며;

XY는 링커 L을 항체 Ab에 연결하는 공유 결합을 나타내며;

n은 2 내지 8 범위의 값을 갖는다.

청구항 51

제50항에 있어서, n이 2, 3 또는 4의 값을 갖는 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 아미노 기와 형성된 결합인 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, XY가 아미드 또는 티오우레아인 방법.

청구항 54

제50항에 있어서, XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 술프하이드릴 기와 형성된 결합인 방법.

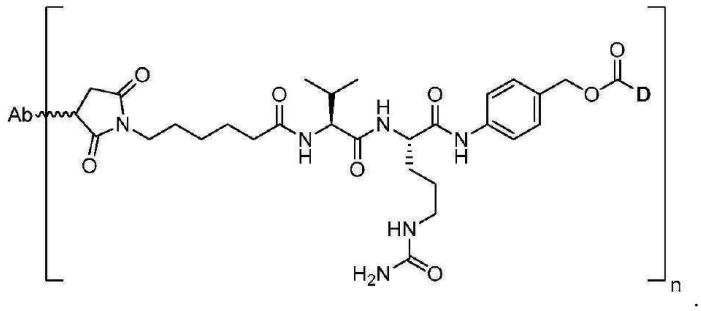
청구항 55

제50항에 있어서, XY가 티오에테르인 방법.

청구항 56

제50항에 있어서, 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 방법:

[화학식 IIa]



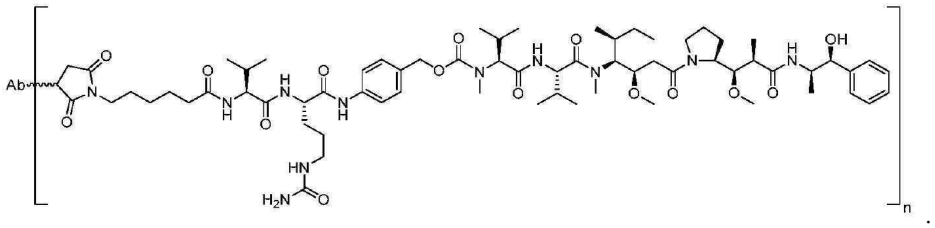
청구항 57

제56항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 58

제50항에 있어서, 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조를 갖는 방법:

[구조식 I]



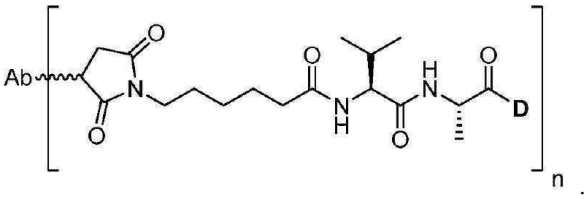
청구항 59

제58항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 60

제50항에 있어서, 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 방법:

[화학식 IIb]



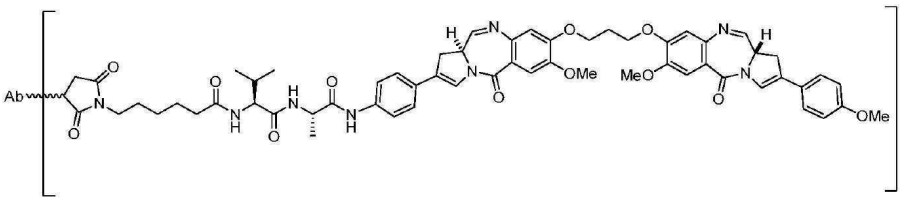
청구항 61

제60항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 62

제50항에 있어서, 상기 구조식 (I)에 따른 화합물이 하기의 구조를 갖는 방법:

[구조식 I]



청구항 63

제62항에 있어서, 항-cMet 항체 b가 ABT-700인 방법.

청구항 64

항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")를 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양 및 기간으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 비-소세포 폐암("NSCLC")으로 진단받은 인간 환자의 치료 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 150 이상의 면역조직화학("IHC") H-점수 또는 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 225 초과의 면역조직화학("IHC") H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, 상기 NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 2+의 IHC 점수 및/또는 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

청구항 68

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NSCLC가 비-편평 세포 암종인 방법.

청구항 69

제64항, 제65항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NSCLC가 편평 세포 암종인 방법.

청구항 70

제64항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 방법.

청구항 71

제64항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되며, 상기 추가의 작용제가 이의 FDA-승인된 투여 용법에 따라 투여되는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 상피 성장 인자 수용체("EGFR")의 억제제인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 에를로티닙이며, 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 PD1의 억제제인 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 PD1의 억제제가 항-PD1 항체인 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 항-PD1 항체가 니볼루맙인 방법.

청구항 77

제64항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg 범위의 양으로 3주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 2.7 mg/kg의 양으로 3주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 79

제64항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg의 범위의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1.6 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 81

제64항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1.9 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 방법.

청구항 82

제64항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 링커를 통해 세포증식억제 및/또는 세포독성제에 연결된 항-cMet 항체를 포함하는 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 전장 항체인 방법.

청구항 84

제82항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 3개의 CDR, 즉, V_H CDR #1(SEQ ID NO:112), V_H CDR #2(SEQ ID NO:113) 및 V_H CDR #3(SEQ ID NO: 114)을 포함하는 V_H 쇄; 3개의 CDR, 즉, V_L CDR #1(SEQ ID NO: 115), V_L CDR #2(SEQ ID NO: 116) 및 V_L CDR #3(SEQ ID NO: 117)을 포함하는 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 78의 V_H 쇄; SEQ ID NO: 79의 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 IgG1인 방법.

청구항 87

제84항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 86의 중쇄 및 SEQ ID NO: 87의 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 88

제84항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO: 172의 경쇄를 포함하는 방법

청구항 89

제82항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 상기 항체 STI-D0602/STI-0602의 6개의 CDR을 포함하는 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 IgG1인 방법.

청구항 91

제82항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 STI-D0602/STI-0602의 V_H 쇄 및 STI-D0602/STI-0602의 V_L 쇄를 포함하는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 IgG1인 방법.

청구항 93

제82항에 있어서, 상기 링커가 리소좀 효소에 의해 절단 가능한 방법.

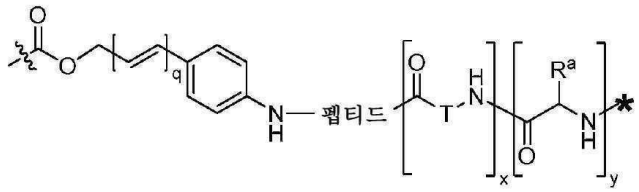
청구항 94

제93항에 있어서, 상기 리소좀 효소가 카텝신 B인 방법.

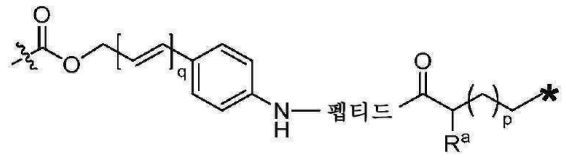
청구항 95

제94항에 있어서, 상기 링커가 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 및 (IVd) 중 하나 이상에 따른 세그먼트 또는 이의 염을 포함하는 방법:

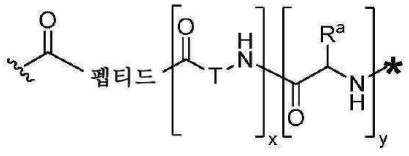
[구조식 IVa]



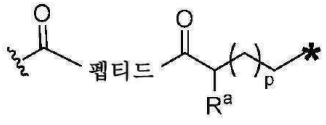
[구조식 IVb]



[구조식 IVc]



[구조식 IVd]



상기 식에서,

펩티드는 카텝신 B에 의해 절단 가능한 펩티드(C→N으로 예시되며, 카복시 및 아미노 "말단"을 나타내지 않음)를 나타내며;

T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 폴리머 또는 알킬렌 쇄 또는 이의 조합을 나타내며;

R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

p는 0 내지 5 범위의 정수이며;

q는 0 또는 1이며;

x는 0 또는 1이며;

y는 0 또는 1이며;

$\overset{\S}{\sim}$ 는 상기 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 상기 링커의 부착점을 나타내며;

*는 상기 링커의 나머지로의 부착점을 나타낸다.

청구항 96

제95항에 있어서, 펩티드가 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; 및 Val-Ala, 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 펩티드가 Val-Cit인 방법.

청구항 98

제82항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 0 내지 10의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 방법.

청구항 99

제82항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 1 내지 4의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 2 내지 4 범위의 DAR을 갖는 방법.

청구항 101

제99항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 3.1의 DAR을 갖는 방법.

청구항 102

제99항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 약 1:1 비의 E2 및 E4 ADC를 갖는 방법.

청구항 103

제99항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 3.0의 DAR을 갖는 방법.

청구항 104

제82항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 미세소관 억제제인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 미세소관 억제제가 아우리스타틴인 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 상기 아우리스타틴이 MMAE 또는 MMAF인 방법.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 아우리스타틴이 MMAE인 방법.

청구항 108

제82항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 구조식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염인 방법:

[구조식 I]

$[D\text{-}L\text{-}XY\text{-}]_n\text{-}Ab$

상기 식에서,

D는 세포독성 및/또는 세포증식억제제이며;

L은 링커이며;

Ab는 항-cMet 항체이며;

XY는 링커 L을 항체 Ab에 연결하는 공유 결합을 나타내며;

n은 2 내지 8 범위의 값을 갖는다.

청구항 109

제108항에 있어서, n이 2, 3 또는 4의 값을 갖는 방법.

청구항 110

제108항에 있어서, XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 아미노 기와 형성된 결합인 방법.

청구항 111

제108항에 있어서, XY가 아미드 또는 티오우레아인 방법.

청구항 112

제108항에 있어서, XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 술프하이드릴 기와 형성된 결합인 방법.

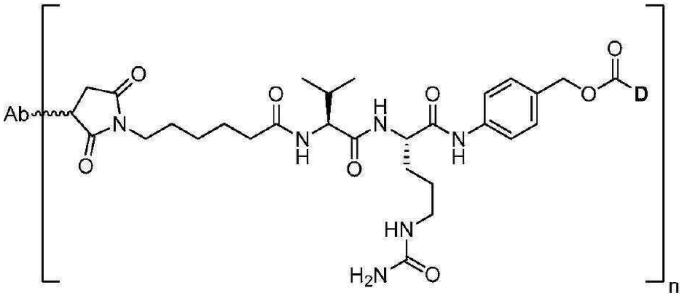
청구항 113

제108항에 있어서, XY가 티오에테르인 방법.

청구항 114

제108항에 있어서, 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 방법:

[화학식 IIa]



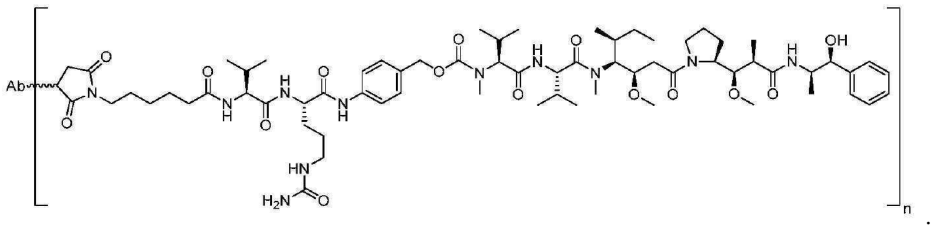
.

청구항 115

제114항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 116

제108항에 있어서, 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조를 갖는 방법:



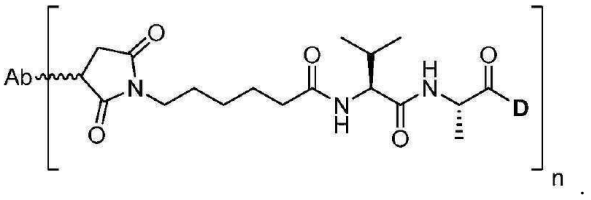
청구항 117

제116항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 118

제108항에 있어서, 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 방법:

[화학식 IIb]

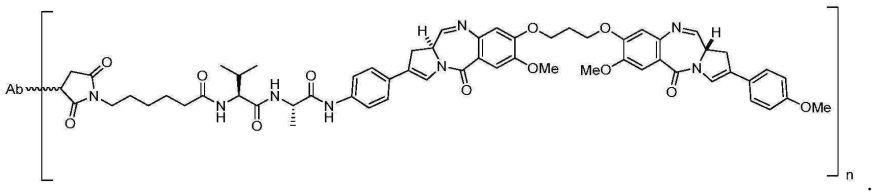


청구항 119

제118항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 120

제108항에 있어서, 상기 구조식 (I)에 따른 화합물이 하기의 구조를 갖는 방법:

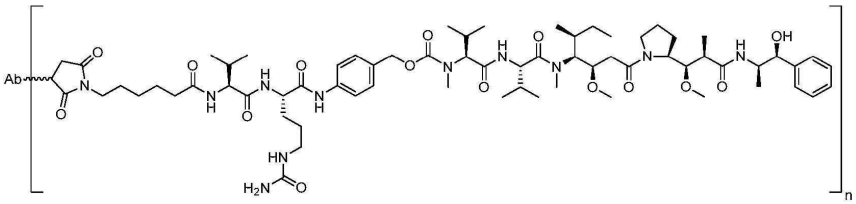


청구항 121

제120항에 있어서, 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 122

항-cMet ADC를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 또는 3주마다 1회 투여하는 단계로서, 상기 항-cMet ADC가 하기의 구조에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 단계를 포함하는 대상체로부터의 적어도 하나의 종양 생검에서 적어도 2+의 IHC 점수 또는 150 이상의 H 점수를 갖는 NSCLC 종양을 갖는 인간 대상체의 치료 방법:



상기 식에서,

n은 2 내지 4 범위의 값을 가지며, Ab는 전장 항-cMet 항체이다.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 항-cMet 항체가 ABT-700인 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 방법.

청구항 125

제122항에 있어서, 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되는 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 에를로티닙인 방법.

청구항 127

제125항에 있어서, 상기 추가의 항암제가 니볼루맙인 방법.

청구항 128

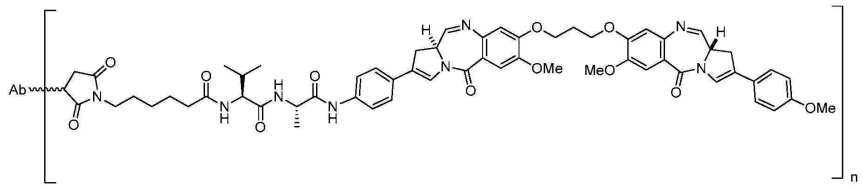
제50항에 있어서, 상기 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 PBD((S)-2-(4-아미노페닐)-7-메톡시-8-(3-(((S)-7-메톡시-2-(4-메톡시페닐)-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)프로폭시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온); SG2000(SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(7-메톡시-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온))(또는 SGD-1882)인 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 SGD-1882인 방법.

청구항 130

제50항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 하기의 구조를 갖는 방법:



상기 식에서,

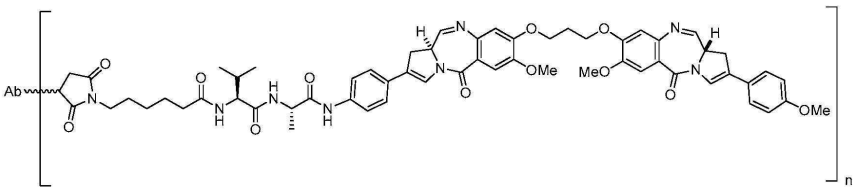
Ab는 항체이며, n은 2이다.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO:172의 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 132

제50항에 있어서, 상기 cMet ADC가 화학식



의 화합물이며, 상기 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO:172의 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 133

ABBV-399를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 상기 선암종이 적어도 225의 H-점수를 갖는 방법.

청구항 134

ABBV-399를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 상기 선암종이 3+의 IHC 점수를 갖는 방법.

청구항 135

제133항 또는 제134항에 있어서, ABBV-399가 에를로티닙에 부가하여 투여되며, 상기 에를로티닙이 150 mg으로 1일 1회 투여되는 방법.

청구항 136

ABBV-399를 약 1.6 mg/kg 또는 1.9 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 상기 편평 세포 암종이 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

청구항 137

ABBV-399를 약 1.6 또는 1.9 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 상기 편평 세포 암종이 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원과의 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2016년 5월 17일자 출원된 미국 가출원 제62/337,796호의 우선권의 이익을 주장하며, 이의 내용은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출되고, 이의 전체가 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2017년 5월 17일자 생성된 상기 ASCII 카피는 명칭이 12252_0206-00304_SL.TXT이며, 크기가 98,306 바이트이다.

[0005] **1. 분야**

[0006] 본 출원은 다른 것들 중 특히, 항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트("ADC"), ADC를 포함하는 조성물, ADC의 제조 방법, 항-cMet ADC를 이용한 암 치료를 위한 특정 환자 집단의 선택 방법 및 암을 치료하기 위한 ADC의 이용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0007] 2. 배경

[0008] 종양형성 단백질 키나제, 예를 들어, cMET는 암 중재를 위한 생물학적으로 중요한 표적의 부류를 나타낸다. MET 원-종양형성 유전자에 의해 인코딩되는 널리 특성화된 수용체 티로신 키나제인 cMet는 간세포 성장 인자(HGF)에 대한 세포 표면 수용체이다(문헌[Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress. Nat Rev Can. 2012;12:89-103]). cMet 과발현은 비-소세포 폐암(NSCLC), 대장암(CRC) 및 진행성 위식도암(AGEC)을 포함하는 고형 종양의 대략 30% 내지 50%에서 발생한다(문헌[Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. Randomized Phase II trial of onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(32):41054114]; 문헌[Resnick MB, Routhier J, Konkin T et al. Epidermal growth factor receptor, cMET, B-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. Clin Can Res. 2004;10:3069-3075]; 문헌[Lee HE, Kim MA, Lee HS, et al. MET in gastric carcinomas: comparison between protein express and gene copy number and impact on outcome. Br J Can. 2012;107(2):325-333]).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] cMet의 과발현은 불량한 환자 결과와 연관된다. 따라서, cMet의 과발현에 의해 특성화된 고형 종양 암을 표적화하는 암 치료법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0010] 3. 요약

[0011] 본원에 기재된 치료법은 고형 종양 암을 표적화하며, cMet는 상기 암을 갖는 환자 집단의 적어도 10%에서 과발현된다. cMet(세포 중간엽-상피 전이 인자)는 간세포 성장 인자/HGF 리간드에 결합함으로써 세포외 기질로부터 세포질로 신호를 전달하는 세포-표면 수용체 티로신 키나제이다. 이러한 세포 표면 수용체는 배아형성 및 성인기 둘 모두 동안 간, 췌장, 전립선, 신장, 근육 및 골수를 포함하는 많은 기관의 상피 세포에서 발현된다. cMet는 세포 증식 및 생존, 이동 및 분산(세포-세포 반발), 조직 형태형성, 기관 재생 및 조직 재형성을 포함하는 많은 생리학적 과정을 조절한다. 암 및 다른 병리학적 과정에서, cMet는 종종 돌연변이, 증폭 또는 단백질 과발현을 통해 비정상적으로 활성화된다.

[0012] cMet가 환자 집단의 적어도 10%에서 과발현되는 고형 종양 암은 폐암, 대장암, 두경부암, 췌장암, 위암, 교모세포종, 난소, 유방, 전립선, 자궁경부 및 식도암을 포함한다. 본원에 제시된 데이터에 의해, cMet 과발현을 특이적으로 표적화하는 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")가 비-소세포 폐암으로 진단받은 환자에서 항-종양 활성을 나타내는 것이 처음으로 입증된다. 단일요법으로서 또는 병용으로서 투여되는 항-cMet ADC의 생체 내 항-종양 효능을 입증하는 데이터는 실시예 10 내지 14 및 16, 및 도 8 내지 12 및 14 내지 18에 제공되어 있다.

[0013] cMet 과발현은 실시예 17의 검정에 따라 측정되는 경우, 150 이상의 면역조직화학(IHC) H-점수에 의해 정의될 수 있다. 약술하면, 벤타나(Ventana) cMet CONFIRM(SP44) 키트를 사용하는 cMet 과발현에 대한 IHC 염색 프로토콜이 개발되었다. 조직 시료를 벤타나 항체로 염색한 다음, 낮은 수준 내지 높은 수준의 다양한 세기로 염색되는 표적 조직 세포의 백분율을 결정함으로써 점수화한다. 도 20은 실시예 17에 기재된 검정을 사용한 대표적인 H-점수를 도시한 것이다.

[0014] 대안적으로, cMet 과발현 종양 조직은 실시예 17에 기재된 바와 같이 0 내지 3+의 IHC 점수를 사용한다. 도 19 및 21은 실시예 17에 기재된 검정을 사용한 대표적인 IHC 점수를 도시한 것이다.

[0015] 항-cMet ADC는 단일 치료제(단일요법)로서 또는 다른 항암 치료 및/또는 치료제, 전형적으로 치료되는 유형의 암을 치료하기 위해 사용되지만 반드시 그런 것은 아닌 것들과 함께 또는 이에 부가하여 투여될 수 있다. 실제로, 본원에 제시된 데이터에 의해, 다른 표적화된 또는 비-표적화된 화학요법에 대하여 내성을 나타내는 종양이 항-cMet ADC에 대한 감수성을 유지하는 것이 입증된다(예를 들어, 실시예 14 및 도 12a 내지 도 12c 참조). 따라서, 본원에 기재된 항-cMet ADC는 cMet를 과발현하는 고형 종양 암의 치료에 대한 현재의 표적화된 및 비-표적화된 방법에 비하여 유의미한 이익을 제공한다. 부가 치료법 및/또는 치료제는 전형적으로 그들의 승인된 용

량, 투여 경로 및 투여 빈도로 사용될 것이지만, 더 낮은 용량으로 및/또는 덜 빈번하게 사용될 수 있다. 단일 요법으로서 투여되는 경우, 항-cMet ADC는 전형적으로 치료적 이익을 제공하는 일정으로 투여될 것이다. 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회 또는 8주마다 1회 투여되는 항-cMet ADC가 치료적 이익을 제공할 것으로 고려되지만, 더 빈번하거나 덜 빈번한 투여가 유리할 수 있다. 또 다른 치료법 및/또는 작용제와 함께 또는 이에 부가하여 투여되는 경우, 항-cMet ADC는 다른 치료법 또는 작용제 이전에, 그 이후에 또는 그와 동시에 투여될 수 있다.

[0016] 항-cMet ADC는 정맥내 주입 및/또는 주사 및 피하 주사를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 투여 경로 또는 방식을 통해 투여될 수 있다. 투여되는 양은 해당 분야에 널리 알려져 있는 바와 같이, 투여 경로, 투여 일정, 치료되는 암의 유형, 치료되는 암의 병기 및 다른 파라미터, 예를 들어, 환자의 연령 및 체중에 좌우될 것이다. 치료적 이익을 제공하는 것으로 예상되는 구체적인 예시적 투여 일정은 상세한 설명에 제공되어 있다. 일반적으로, 주 1회부터 8주마다 1회까지 주 단위로 정맥내 투여되는 경우 약 0.005 내지 15 mg/kg의 범위의 항-cMet ADC의 양이 치료적 이익을 제공하는 것으로 예상된다.

[0017] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 cMet에 특이적으로 결합하는 ADC("항-cMet ADC")를 제공한다. 항-cMet ADC는 cMet에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모이어티에 링커를 통해 연결되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 항체 및/또는 항원 결합 단편이다.

[0018] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 및/또는 결합 단편은 일반적으로 본원에서 (N→C 순서로) V_H CDR#1, V_H CDR#2 및 V_H CDR#3으로 지칭되는 3개의 상보성 결정 영역("CDR")을 갖는 가변 영역(V_H)을 포함하는 중쇄, 및 본원에서 (N→C 순서로) V_L CDR#1, V_L CDR#2 및 V_L CDR#3으로 지칭되는 3개의 상보성 결정 영역을 갖는 가변 영역(V_L)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 예시적인 CDR의 아미노산 서열 및 항-cMet ADC를 구성할 수 있는 예시적인 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편의 중쇄 및 경쇄의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열이 본원에 제공된다. 항-cMet ADC의 구체적인 구현예는 ABT-700 및 STI-0602를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0019] 치료적 이용을 위하여, 적어도 100 nM의 친화성으로 cMet에 결합하는 항-cMet ADC를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 항-cMet ADC는 적어도 약 100 nM 또는 훨씬 더 높은, 예를 들어, 적어도 약 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.1 nM, 0.01 nM 또는 그 이상의 친화성으로 cMet에 결합하는 항-cMet 및/또는 항-cMet 결합 단편을 포함한다. 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편의 친화성은 해당 분야에 널리 알려져 있거나 본원에 기재된 기법, 예를 들어, ELISA, 등온적정형열량계(ITC), 표면 플라스몬 공명, 유세포분석 또는 형광 편광 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 구현예에서, 친화성은 실시예 5에 따라 측정되는 겉보기 친화성 EC_{50} 값을 지칭한다. 일 구현예에서, 항체는 실시예 5에 따라 결정시, 약 10 나노몰/ℓ 미만, 바람직하게는 약 1 피코몰/ℓ 내지 10 나노몰/ℓ, 바람직하게는 약 0.3 나노몰/ℓ의 겉보기 친화성 EC_{50} 값을 갖는다.

[0020] 항체는 전장 항체, 이중특이적 항체, 이중 가변 도메인 항체, 다중 쇄 또는 단쇄 항체, 서로바디(surrobody)(대리(surrogate) 경쇄 작제물 포함), 단일 도메인 항체, 낙타화 항체, scFv-Fc 항체 등의 형태로 존재할 수 있다. 이들은 예를 들어, IgA(예를 들어, IgA_1 또는 IgA_2), IgD, IgE, IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4), IgM 또는 IgY를 포함하는 임의의 아이소타입의 것이거나, 이로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4)이다. 항체는 인간 또는 비-인간 기원의 것일 수 있다. 비-인간 기원의 예는 포유류 기원(예를 들어, 유인원, 설치류, 염소 및 토끼) 또는 조류 기원(예를 들어, 닭)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항체는 인간으로의 투여에 적합하며, 예를 들어, 인간화 항체 및/또는 완전 인간 항체이다.

[0021] 항-cMet ADC를 구성하는 항원 결합 단편은 cMet에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 임의의 단편을 포함할 수 있다. 항-cMet ADC에 포함될 수 있는 항체 결합 단편의 구체적인 예는 Fab, Fab', $(Fab')_2$, Fv 및 scFv를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0022] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 및/또는 결합 단편은 항체 및/또는 단편의 특성을 변경시키는 변형 및/또는 돌연변이, 예를 들어, 해당 분야에 알려져 있는 바와 같이, 반감기를 증가시키거나, ADCC를 증가시키거나 감소시키는 것들 등을 포함할 수 있다.

[0023] 항-cMet ADC를 구성하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포의 성장 및/또는 복제를 억제하고/억제하거나

세포를 사멸시키는 것으로 알려져 있는 임의의 작용제일 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제 특성을 갖는 수많은 작용제가 문헌에 공지되어 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 부류의 비-제한적인 예는 예를 들어, 비제한적으로, 세포 주기 조절제, 아폽토시스 조절제, 키나제 억제제, 단백질 합성 억제제, 알킬화제, DNA 가교제, 끼어들기(intercalating) 작용제, 미토콘드리아 억제제, 핵 유출 억제제, 국소이성질화효소 I 억제제, 국소이성질화효소 II 억제제, RNA/DNA 항대사물질 및 항유사분열제를 포함한다.

[0024] 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과 항유사분열제, 예컨대, 아우리스타틴(auristatin)이다. 세포-투과 아우리스타틴의 구체적인 예는 돌라스타틴(dolastatin)-10 및 모노메틸 아우리스타틴 E("MMAE")를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또 다른 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과 DNA 가교제, 예를 들어, 세포-투과 좁은 홈(minor groove)-결합 DNA 가교제이다. 세포-투과 DNA 좁은 홈-결합제의 구체적인 예는 피롤로벤조디아제핀("PBD") 및 PBD 이량체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0025] 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결하는 링커는 길거나, 짧거나, 유연성이거나, 경성이거나, 친수성 또는 소수성 성질이거나, 상이한 특징을 갖는 세그먼트, 예를 들어, 유연성의 세그먼트, 경성의 세그먼트 등을 포함할 수 있다. 링커는 세포외 환경에 대해 화학적으로 안정할 수 있으며, 예를 들어, 혈류에서 화학적으로 안정하거나, 세포외 환경에서 안정하지 않고, 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 방출하는 결합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 세포 내의 항-cMet ADC의 내재화 시에 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 방출시키도록 설계된 결합을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 링커는 세포 내측에서 특이적으로 또는 비-특이적으로 절단하고/절단하거나 파괴하거나 다르게는 파단하도록 설계된 결합을 포함한다. ADC의 맥락에서 항원 결합 모이어티, 예컨대 항체에 약물을 연결하기에 유용한 매우 다양한 링커가 해당 분야에 공지되어 있다. 이들 링커 및 다른 링커 중 임의의 것을 사용하여 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 본원에 기재된 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결시킬 수 있다.

[0026] 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수는 달라질 수 있으며("약물-대-항체 비" 또는 "DAR"로 지칭), 오직 항원 결합 모이어티 상의 이용 가능한 부착 부위의 수 및 단일의 링커에 연결된 작용제의 수에 의해서만 제한될 것이다. 전형적으로, 링커는 단일의 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결할 것이다. 단일 초과의 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함하는 항-cMet ADC의 구현예에서, 각 작용제는 동일하거나 상이할 수 있다. 항-cMet ADC가 사용 및/또는 보관 조건 하에서 허용 가능하지 않은 응집 수준을 나타내지 않는 한, 20 또는 훨씬 더 높은 DAR을 갖는 항-cMet ADC가 고려된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-cMet ADC는 약 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4의 범위의 DAR을 가질 수 있다. 특정 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 2, 3 또는 4의 DAR을 가질 수 있다. 다른 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 3.1의 평균 DAR을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0027] **4. 도면의 간단한 설명**

특허 또는 출원 파일은 컬러로 작성한 적어도 하나의 도면을 포함된다. 컬러 도면(들)과 함께 이러한 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 요금의 지불 시에 특허청이 제공할 것이다.

도 1a 내지 도 1e는 몇몇의 cMet 항체의 아미노산 서열을 보여준다.

도 2a 및 도 2b는 ABBV-399 과정 1을 예시한 것이다.

도 3a 및 도 3b는 ABBV-399 과정 2를 예시한 것이다.

도 4a 및 도 4b는 cMet 발현 세포주에서의 ABBV-399 세포독성을 도시한 것이다.

도 5는 ABBV-399 및 ABT-700 PBD를 사용한 증식 억제 결과를 제공한다.

도 6a 및 도 6b는 대장암 세포주에서의 ABT-700 PBD의 시험관 내 활성을 보여준다.

도 7은 뇌암 세포주에서의 ABT-700 PBD의 시험관 내 활성을 보여준다.

도 8은 SW48 이종이식편에서의 ABT-700 PBD 활성을 보여준다.

도 9a 내지 도 9c는 NSCLC 환자 이종이식편에서의 ABT-700 PBD 및 ABBV-399의 활성을 보여준다.

도 10a 및 도 10b는 카플란-마이어 플롯(Kaplan-Meier plot)을 사용하여 NSCLC 환자 이종이식편에서의 ABBV-

399의 활성을 보여준다.

도 11a 및 도 11b는 인간 종양 이종이식편에서의 ABT-700 대 ABBV-399의 활성을 비교한 것이며, 도 11c는 단독의 또는 FOLFIRI와 병용되는 ABBV-339의 활성을 보여준다.

도 12a 내지 도 12c는 ABT-700에 불응성인 인간 이종이식편 모델에서의 ABBV-399의 활성을 도시한 것이다.

도 13은 단일요법 단계 I 시험을 위한 ABBV-399 용량 증량 계획을 제공한 것이다.

도 14는 표적 병변 내의 최적의 변화 백분율을 보여주는 워터풀 플롯(waterfall plot)을 제공한다.

도 15는 ABBV-399 단일요법을 사용한 표적 병변/cMet 수준의 최적의 변화 백분율을 보여주는 워터풀 플롯을 제공한다.

도 16은 ABBV-399로 처치된 16명의 환자에서의 임상 진행 이전의 주수를 보여준다.

도 17은 에를로티닙(erlotinib)과 병용되는 ABBV-399의 표적 병변에서의 최적의 변화 백분율을 보여주는 워터풀 플롯이다.

도 18은 ABBV-399 및 에를로티닙으로 처치된 6명의 환자에서의 임상 진행 이전의 주수를 보여준다.

도 19는 벤타나(Ventana)의 SP44 점수화 지침을 예시한 것이다.

도 20은 cMet 과발현에 기초한 환자 선택을 예시한 것이다.

도 21은 실시예 17의 방법을 사용한 예시적인 IHC 점수를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] **5. 상세한 설명**

[0029] **5.1. 약어**

[0030] 본원에 기재된 항체, 결합 단편, ADC 및 폴리뉴클레오티드는 많은 구현예에서, 이들 각각의 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 통해 기재된다. 달리 나타내지 않는 한, 폴리펩티드 서열은 N→C 배향으로 제공되며; 폴리뉴클레오티드 서열은 5'→3' 배향으로 제공된다. 폴리펩티드 서열에 있어서, 유전학적으로 인코딩된 아미노산에 대하여 하기 표 1에 언급된 바와 같은 관례적인 3 또는 1-문자 약어가 사용될 수 있다.

[0031] [표 1]

인코딩된 아미노산 약어		
아미노산	3 문자 약어	1-문자 약어
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르트산	Asp	D
시스테인	Cys	C
글루탐산	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글리신	Gly	G
히스티딘	His	H
이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
라이신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
티로신	Tyr	Y
발린	Val	V

[0032]

[0033] 특정 서열은 특정 부류(예를 들어, 지방족, 소수성 등)에 속하는 아미노산 잔기를 특정하는 구조식에 의해 정의된다. 본원에 사용된 바와 같이 유전학적으로 인코딩된 아미노산이 속하는 다양한 부류가 하기 표 2에 기재되어 있다. 일부 아미노산은 1가지 초과의 부류에 속할 수 있다. 술프하이드릴기를 함유하는 시스테인 및 입체형태적으로 구속된 프롤린에는 부류가 지정되지 않는다.

[0034] [표 2]

인코딩된 아미노산 부류	
부류	아미노산
지방족	A, I, L,V
방향족	F, Y, W
비-극성	M, A, I, L, V
극성	N, Q, S, T
염기성	H, K, R
산성	D, E
소형	A, G

[0035]

[0036] 5.2. 정의

[0037] 본원에서 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용되는 과학 및 기술 용어는 해당 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다.

[0038] **5.3. cMet에 결합하는 항체 약물 컨쥬게이트 및 cMet 과발현 검정**

[0039] 본 발명은 인간 cMet에 특이적으로 결합하는 항체 약물 컨쥬게이트, ADC를 포함하는 조성물, ADC를 구성할 수 있는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편, ADC를 구성하는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 항체 및/또는 결합 단편을 생성할 수 있는 숙주 세포, 항체, 결합 단편 및 ADC의 제조에 유용한 방법 및 조성물, 및 암 치료에서의 ADC의 다양한 이용 방법에 관한 것이다.

[0040] 본원에 제공된 데이터는 cMet를 특이적으로 표적화하는 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")가 단독으로, 그리고 다른 표적화된 및 비-표적화된 항종양 치료법과 병용하여 둘 모두 cMet가 과발현되는 고형 종양, 특히 SP44 항체를 사용하여 면역조직화학에 의해 측정하는 경우 2+ 및 3+의 IHC-점수를 갖는 고형 종양에 대하여 강력한 항종양 효과를 나타내는 것을 처음으로 보여준다. 단일요법으로서 투여되는 ABBV-399의 생체 내 항-종양 효능을 보여주는 데이터는 실시예에 제공되어 있다.

[0041] 청구범위를 포함하는 본 출원의 목적을 위하여, 본원에 기재된 연구에 사용되는 특정 검정은 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 지칭된다. 이러한 프로토콜은 실시예 17에 상세히 기재되며, 결과는 H-점수에 관하여 표현되며, 또한 IHC 점수 또는 해당 분야에 널리 알려져 있는 다른 점수화 시스템에 관하여 표현될 수도 있다.

[0042] H-점수 접근법은 종양 유형 내에서 그리고 그 중에서 염색의 세기 및 종양 백분율의 변이를 결정하기 위한 최적의 데이터 분해능을 제공한다. 이는 또한, 양성 염색에 대한 역치를 결정하기 위한 우수한 도구를 제공한다. 이러한 방법에서, 0 내지 3+ 범위의 염색 세기를 갖는 종양 내의 세포의 백분율(0 내지 100)이 제공된다. 이러한 프로토콜은 세포질 및 세포 표면/막 둘 모두 내의 cMet 단백질의 염색을 초래한다. 고정 시야(전형적으로, 100개의 세포)에서 처리된 종양 생검의 각 세포에 대한 염색 세기를 결정하고, 개별 값은 세포 표면/막 염색에 따라 하기와 같이 각 세포에 부여한다:

[0043] 0 = 염색 부재

[0044] 1+ = 약한 염색

[0045] 2+ = 중등의 염색

[0046] 3+ = 강한 염색

[0047] H-점수를 수득하기 위하여, 종양 세포의 백분율을 각 세기와 곱하고, 함께 더한다. 종양 세포의 100%가 3+ 세기로 표지되면, 최대 H-점수는 300이다. H-점수를 하기와 같이 계산한다:

[0048] H-점수 = [1 x (1+ 세포%) + 2 x (2+ 세포%) + 3 x (3+ 세포%)]

[0049] 이러한 프로토콜은 세포질 및 막 cMet 염색 둘 모두를 초래한다. 본원에 언급되는 H-점수 계산을 위하여, 막 염색을 사용하였다. 최종 종양 H-점수(0-300) 점수는 더 큰 세기의 막 염색에 상대적으로 더 큰 가중치를 제공한다(3+ 세포 > 2+ 세포 > 1+ 세포). 도 20은 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 수득되는 다양한 종양 H-점수(15, 90, 180 및 290)에 대한 예시적인 염색 결과를 보여준다.

[0050] 각 종양에는 또한, IHC 0, IHC 1+, IHC 2+ 또는 IHC 3+의 IHC 점수가 제공될 수 있다. IHC 및 H 점수 둘 모두가 0, 1+, 2+ 및 3+ 값을 포함하지만, 이들은 혼동되어서는 안된다. H-점수에 있어서, 0, 1+, 2+ 및 3+ 값은 개별 세포의 염색의 세기를 나타낸다. IHC 점수에 있어서, 0, 1+, 2+ 및 3+ 값은 종양 시료의 특정 영역의 전체 염색을 나타낸다. 도 21은 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 수득되는 다양한 종양 IHC0/1+/2+/3+ 점수에 대한 예시적인 염색 결과를 보여준다.

[0051] 본 발명에서의 목적을 위하여, 그리고 본원에 기재된 프로토콜에 따라, 고정 시야에서 세포 중 어느 것도 염색되지 않는다면, 종양에 부여되는 값은 IHC 0이다. 고정 시야에서의 전체 염색 수준이 낮다면, 부여되는 값은 IHC 1+이다. 고정 시야에서 세포의 대부분이 중등의 염색을 나타낸다면, 부여되는 값은 IHC 2+이다. 고정 시야에서 세포의 대부분이 강한 염색을 나타낸다면, 부여되는 값은 IHC 3+이다.

[0052] 또 다른 구현예에서, 그리고 본 발명에서의 목적을 위하여, 본원에 기재된 프로토콜에 따라, 고정 시야에서 세포 중 어느 것도 염색되지 않는다면, 종양에 부여되는 값은 IHC 0이다. 고정 시야에서의 전체 염색 수준이 낮다면, 부여되는 값은 IHC 1+이다. 고정 시야에서 세포의 적어도 15%가 중등의 염색을 나타낸다면, 부여되는 값은

IHC 2+이다. 고정 시야에서 세포의 적어도 15%가 강한 염색을 나타낸다면, 부여되는 값은 IHC 3+이다.

[0053] 본 발명의 목적을 위하여, 150 내지 224의 H-점수는 2+의 IHC 점수와 동등하며, 225 이상의 H-점수는 3+의 IHC 점수와 동등하다.

[0054] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 cMet에 특이적으로 결합하는 ADC("항-cMet ADC")를 제공한다. 항-cMet ADC는 cMet에 특이적으로 결합하는 항원 결합 모이어티에 링커를 통하여 연결된 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함한다. ABBV-399의 경우에, 항원 결합 모이어티(ABT-700)는 인간 cMet의 IPT 도메인 1에서 cMet에 결합한다. 다른 항-cMet ADC에서, 항원 결합 모이어티는 cMet에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 모이어티일 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 항체 및/또는 항체 결합 단편이다.

[0055] 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과 항유사분열제, 예를 들어, 아우리스타틴이다. 세포-투과 아우리스타틴의 구체적인 예는 돌라스타틴(dolastatin)-10 및 모노메틸 아우리스타틴 E("MMAE")를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또 다른 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과 DNA 가교제, 예컨대 세포-투과 좁은 홈-결합 DNA 가교제이다. 세포-투과 DNA 좁은 홈-결합제의 구체적인 예는 피롤로벤조디아제핀("PBD") 및 PBD 이량체를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0056] 숙련자에 의해 인식될 바와 같이, 항체 및/또는 결합 단편은 성질이 "모듈식"이다. 본 발명 전체에 걸쳐, 항체 및/또는 결합 단편을 구성하는 다양한 "모듈"의 다양한 구체적인 구현예가 기재된다. 구체적인 비-제한적인 예로서, V_H CDR, V_H 쇄, V_L CDR 및 V_L 쇄의 다양한 구체적인 구현예가 기재된다. 구체적인 구현예의 모두가 각각의 구체적인 조합이 개별적으로 명시적으로 기재된 것처럼, 서로 조합될 수 있는 것으로 의도된다.

[0057] 본원에 개시된 ADC는 또한 성질이 "모듈식"이다. 본 발명 전체에 걸쳐, ADC를 구성하는 "모듈"의 다양한 구체적인 구현예가 기재된다. 비-제한적인 예로서, ADC를 구성할 수 있는 항체, 링커 및 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 구체적인 구현예가 기재된다. 기재된 구체적인 구현예의 전부가 각각의 구체적인 조합이 개별적으로 명시적으로 기재된 것처럼 서로 조합될 수 있는 것으로 의도된다.

[0058] 또한, 본원에 기재된 다양한 ADC가 염, 일부 구체적인 구현예에서, 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있는 것이 숙련자에 의해 인지될 것이다. 충분히 산성, 충분히 염기성, 또는 둘 모두의 작용기를 갖는 본 발명의 ADC는 수많은 무기 염기, 및 무기 및 유기 산 중 임의의 것과 반응하여, 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 본질적으로 하전된 화합물, 예를 들면, 4급 질소를 갖는 화합물은, 적합한 반대 이온, 예를 들어, 할라이드, 예컨대 브로마이드, 클로라이드 또는 플루오라이드와 염을 형성할 수 있다.

[0059] 산 부가 염을 형성하는 데 통상 사용되는 산은 무기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐-술폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산 등이다. 염기 부가 염은 무기 염기, 예를 들면, 암모늄 및 알칼리 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등으로부터 유도된 것들을 포함한다.

[0060] **5.4. cMet에 대한 항체**

[0061] 구체적인 예시적 구현예에서, 항원 결합 모이어티는 항체 또는 항원 결합 단편이다.

[0062] 본원에 사용되는 용어 "항체"(Ab)는 특정 항원, 본원에서 cMet에 특이적으로 결합하거나 이와 면역학적으로 반응성인 면역글로불린 분자를 지칭한다. 항체는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두에, 초가변 영역으로도 알려져 있는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 가변 도메인의 더욱 고도로 보존된 부분은 프레임워크(FR)로 지칭된다. 해당 분야에 알려져 있는 바와 같이, 항체의 초가변 영역을 기술하는 아미노산 위치/경계는 맥락 및 해당 분야에 공지된 다양한 정의에 따라 달라질 수 있다. 가변 도메인 내의 일부 위치는, 이들 위치가 하나의 기준 세트 하에서 초가변 영역 내에 존재하는 것으로 간주될 수 있는 반면, 상이한 기준 세트 하에서 초가변 영역 밖에 존재하는 것으로 간주될 수 있다는 점에서, 하이브리드 초가변 위치로 여겨질 수 있다. 이들 위치 중 하나 이상은 또한 연장된 초가변 영역에서 발견할 수 있다. 각각의 고유 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 주로 β-시트 구조를 연결하고, 일부 경우에 이의 일부를 형성하는 루프를 형성하는, 3개의 CDR에 의해 연결된, β-시트 입체형태를 채용함으로써 4개의 FR 영역을 포함한다. 각 쇄 내의 CDR은 FR 영역에 매우 근접하게 결합되며, 다른 쇄로부터의 CDR과 함께, 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institute of Health, Bethesda, Md. 1987)]을 참조한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 면역글로불린 아미노산 잔기의 넘버링은 달리 명시되지 않는 한, 카바트(Kabat) 등의

면역글로불린 아미노산 잔기 넘버링 시스템에 따라 행해진다.

[0063] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 및/또는 결합 단편은 일반적으로 본원에서 (N→C 순서로) V_H CDR#1, V_H CDR#2 및 V_H CDR#3으로 지칭되는 3개의 상보성 결정 영역("CDR")을 갖는 가변 영역(V_H)을 포함하는 중쇄, 및 본원에서 (N→C 순서로) V_L CDR#1, V_L CDR#2 및 V_L CDR#3으로 지칭되는 3개의 상보성 결정 영역을 갖는 가변 영역(V_L)을 포함하는 경쇄를 포함한다. 예시적인 CDR의 아미노산 서열 및 항-cMet ADC를 구성하는 항원 결합 모이어티에 포함될 수 있는 예시적인 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편의 중쇄 및 경쇄의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열이 본원에 제공된다. 항-cMet ADC의 구체적인 구현예는 이들 예시적인 CDR 및/또는 V_H 및/또는 V_L 서열을 포함하는 항체 및/또는 결합 단편, 및 cMet에 결합하기 위하여 이러한 항체 및/또는 결합 단편과 경쟁하는 항체 및/또는 결합 단편을 포함하는 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0064] 항체는 전장 항체, 이중특이적 항체, 이중 가변 도메인 항체, 다중 쇄 또는 단쇄 항체, 서로바디(대리 경쇄 작제물 포함), 단일 도메인 항체, 낙타화 항체, scFv-Fc 항체 등의 형태로 존재할 수 있다. 이들은 예를 들어, IgA(예를 들어, IgA_1 또는 IgA_2), IgD, IgE, IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4), IgM 또는 IgY를 포함하는 임의의 아이소타입의 것이거나, 이로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4)이다. 항체는 인간 또는 비-인간 기원의 것일 수 있다. 비-인간 기원의 예는 포유류 기원(예를 들어, 유인원, 설치류, 염소 및 토끼) 또는 조류 기원(예를 들어, 닭)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항체는 인간으로의 투여에 적합하며, 예컨대, 인간화 항체 및/또는 완전 인간 항체이다.

[0065] 항-cMet ADC를 구성하는 항체는 폴리클로널이고/폴리클로널이거나, 모노클로널이고/모노클로널이거나, 유전자 조작되고/조작되거나 성질이 다르게 변형될 수 있으며, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 영장류화 항체, 단쇄 항체, 이중특이적 항체, 이중-가변 도메인 항체 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 다양한 구현예에서, 항체는 항체의 불변 영역의 전부 또는 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 불변 영역은 IgA(예를 들어, IgA_1 또는 IgA_2), IgD, IgE, IgG(예를 들어, IgG_1, IgG_2, IgG_3 또는 IgG_4), IgM 및 IgY로부터 선택되는 아이소타입이다. 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항체는 IgG_1 불변 영역 아이소타입을 포함한다.

[0066] 본원에 사용되는 용어 "모노클로널 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생성되는 항체에 제한되지 않는다. 모노클로널 항체는 해당 분야에 이용 가능하거나 알려져 있는 임의의 수단에 의해 임의의 진핵, 원핵 또는 파지 클론을 포함하는 단일의 클론으로부터 유도된다. 본 발명에 유용한 모노클로널 항체는 하이브리도마의 이용, 재조합 및 파지 디스플레이 기술 또는 이의 조합을 포함하는 해당 분야에 알려져 있는 매우 다양한 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 항-cMet 항체를 포함하는 ADC의 인간에서의 생체 내 이용을 포함하는 본 발명의 많은 용도에서, 키메라, 영장류화, 인간화 또는 인간 항체가 적합하게 사용될 수 있다.

[0067] 본원에 사용되는 용어 "키메라" 항체는 비-인간 면역글로불린, 예컨대 랫트 또는 마우스 항체로부터 유도된 가변 서열, 및 전형적으로 인간 면역글로불린 주형으로부터 선택된 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 항체를 나타낸다. 키메라 항체의 생성 방법은 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Morrison, 1985, Science 229(4719):1202-7]; 문헌[Oi *et al.*, 1986, BioTechniques 4:214-221]; 문헌[Gillies *et al.*, 1985, J. Immunol. Methods 125:191-202]; 미국 특허 제5,807,715호; 제4,816,567호; 및 제4,816,397호를 참조하며, 이는 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0068] 비-인간(예를 들어, 쥣과) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유도된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역글로불린이다. 일반적으로, 인간화 항체는 실질적으로 모든 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인을 포함할 것이며, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린의 것들에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것들이다. 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린 공통 서열의 적어도 일부를 포함할 수 있다. 항체 인간화 방법은 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-7]; 미국 특허 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,761호; 제5,693,762호; 및 제6,180,370호(Queen 등); EP239400호; PCT 공개 WO 91/09967호; 미국 특허 제5,225,539호; EP592106호; EP519596호; 문헌[Padlan, 1991, Mol. Immunol., 28:489-498]; 문헌[Studnicka *et al.*, 1994, Prot. Eng. 7:805-814]; 문헌[Roguska *et al.*, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. 91:969-973]; 및 미국 특허 제5,565,332호를 참조하며, 이의 모두는 그들 전체가 본원에 참

조로 포함된다.

[0069] "인간 항체"는 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 항체이며, 인간 면역글로불린 라이브러리로부터 또는 내인성 면역글로불린을 발현하지 않는 하나 이상의 인간 면역글로불린에 대한 트랜스제닉 동물로부터 단리된 항체를 포함한다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유도된 항체 라이브러리를 사용하는 파지 디스플레이 방법을 포함하는 해당 분야에 알려져 있는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제4,444,887호 및 제4,716,111호; 및 PCT 공개 WO 98/46645호; WO 98/50433호; WO 98/24893호; WO 98/16654호; WO 96/34096호; WO 96/33735호; 및 WO 91/10741호를 참조하며, 이의 각각은 이의 전체가 본원에 참조로 포함된다. 인간 항체는 또한 기능적 내인성 면역글로불린을 발현할 수 없지만, 인간 면역글로불린 유전자를 발현할 수 있는 트랜스제닉 마우스를 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, PCT 공개 WO 98/24893호; WO 92/01047호; WO 96/34096호; WO 96/33735호; 미국 특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 제5,885,793호; 제5,916,771호; 및 제5,939,598호를 참조하며, 이는 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 또한, 메다렉스(Medarex)(미국 뉴저지주 프린스턴 소재), 아스텔라스 파마(Astellas Pharma)(미국 일리노이주 디어필드 소재), 암젠(Amgen)(미국 캘리포니아주 사우전드 오크스 소재) 및 리제너론(Regeneron)(미국 뉴욕주 태리타운 소재)과 같은 회사는 상기 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 선택된 항원에 대해 유도된 인간 항체를 제공하기 위하여 참여할 수 있다. 선택된 에피토프를 인식하는 완전 인간 항체는 "안내된 선택"으로 지칭되는 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 이러한 접근법에서, 선택된 비-인간 모노클로널 항체, 예를 들어, 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인식하는 완전 인간 항체의 선택을 안내하기 위하여 사용된다(문헌[Jespers *et al.*, 1988, Biotechnology 12:899-903] 참조).

[0070] "영장류화 항체"는 원숭이 가변 영역 및 인간 불변 영역을 포함한다. 영장류화 항체의 생성 방법은 해당 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,658,570호; 제5,681,722호; 및 제5,693,780호를 참조하며, 이는 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0071] 항-cMet ADC는 전장(온전한) 항체 분자, 및 cMet에 특이적으로 결합할 수 있는 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 항체 결합 단편의 예는 예를 들어, 제한 없이, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv 단편, 단쇄 Fv 단편 및 단일 도메인 단편을 포함한다.

[0072] Fab 단편은 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(CH_2)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터 하나 이상의 시스테인을 포함하는, 중쇄 CH_2 도메인의 카복실 말단의 소수의 잔기의 부가가 Fab 단편과 상이하다. F(ab') 단편은 $F(ab')_2$ 펩신 분해 생성물의 힌지 시스테인에서의 이황화 결합의 절단에 의해 생성된다. 항체 단편의 추가의 화학적 커플링은 해당 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. Fab 및 $F(ab')_2$ 단편에는 온전한 항체의 Fc 단편이 결여되어 있으며, 동물의 순환계로부터 더욱 신속하게 제거되며, 온전한 항체보다 더 적은 비-특이적인 조직 결합을 가질 수 있다(예를 들어, 문헌[Wahl *et al.*, 1983, J. Nucl. Med. 24:316] 참조).

[0073] "Fv" 단편은 완전한 표적 인식 및 결합 부위를 함유하는 항체의 최소 단편이다. 이러한 영역은 단단하게 비-공유적으로 회합된 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체(V_H-V_L 이량체)로 이루어진다. 이러한 입체형태에서, 각 가변 도메인의 3개의 CDR은 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상에 항원 결합 부위를 한정한다. 종종, 6개의 CDR은 항체에 항원 결합 특이성을 부여한다. 그러나, 일부 예에서, 심지어 단일의 가변 도메인(또는 표적에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화성일지라도, 항원을 인식하고, 이에 결합하는 능력을 가질 수 있다.

[0074] "단쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 결합 단편은 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하며, 이들 도메인은 단일의 폴리펩티드 쇄에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 V_H와 V_L 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함하며, 이는 scFv가 항원 결합을 위해 원하는 구조를 형성하게 한다.

[0075] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 및/또는 결합 단편은 항체 및/또는 단편의 특성을 변경시키는 변형 및/또는 돌연변이, 예컨대, 해당 분야에 알려져 있는 바와 같이, 반감기를 증가시키거나, ADCC를 증가시키거나, 감소시키는 등의 것들을 포함할 수 있다.

[0076] "단일 도메인 항체"는 cMet에 대하여 충분한 친화성을 나타내는 단일의 V_H 또는 V_L 도메인으로 이루어진다. 구체적인 구현예에서, 단일 도메인 항체는 낙타화 항체이다(예를 들어, 문헌[Riechmann, 1999, Journal of

Immunological Methods 231:25-38] 참조).

[0077] 항-cMet ADC를 구성하는 항체는 또한 이중특이적 항체일 수 있다. 이중특이적 항체는 동일하거나 상이한 항원 상의 2개의 상이한 에피토프에 대하여 결합 특이성을 갖는 모노클로널, 종종 인간 또는 인간화 항체로 이루어진다. 본 발명에서, 결합 특이성 중 하나는 cMet에 대해 유도될 수 있고, 다른 것은 임의의 다른 항원에 대해, 예를 들어, 세포-표면 단백질, 수용체, 수용체 서브유닛, 조직-특이적 항원, 바이러스 유래 단백질, 바이러스 인코딩된 외피 단백질, 박테리아 유래 단백질 또는 박테리아 표면 단백질 등에 대하여 유도될 수 있다.

[0078] 항-cMet ADC를 구성하는 항체가 유도체화될 수 있다. 유도체화된 항체는 전형적으로 글리코실화, 아세틸화, peg화, 인산화, 아미드화, 알려져 있는 보호/블로킹 기에 의한 유도체화, 단백질 가수분해적 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질로의 결합에 의해 변형된다. 수많은 화학적 변형 중 임의의 것은 특정 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 투니카마이신(tunicamycin)의 대사적 합성 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 알려져 있는 기법에 의해 수행될 수 있다. 또한, 유도체는 예를 들어, ambrx 기술을 이용하여 하나 이상의 비-천연 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Wolfson, 2006, Chem. Biol. 13(10):1011-2]을 참조한다.

[0079] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 또는 결합 단편은 적어도 하나의 불변 영역-매개의 생물학적 이펙터 기능을 변경시키도록 서열이 변형된 항체 또는 단편일 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 변형되지 않은 항체에 비하여 적어도 하나의 불변 영역-매개의 생물학적 이펙터 기능을 감소시키도록 변형될 수 있으며, 예를 들어, Fc 수용체(FcγR)로의 결합을 감소시킬 수 있다. FcγR 결합은 FcγR 상호작용에 필요한 특정 영역에서 항체의 면역글로불린 불변 영역 세그먼트를 돌연변이시킴으로써 감소될 수 있다(예를 들어, 문헌[Canfield and Morrison, 1991, J. Exp. Med. 173:1483-1491]; 및 문헌[Lund *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:2657-2662] 참조). FcγR 결합의 감소는 또한 FcγR 상호작용에 의존하는 다른 이펙터 기능, 예를 들어, 옵소닌화, 식세포작용 및 항원-의존성 세포독성("ADCC")을 감소시킬 수 있다.

[0080] 항-cMet ADC에 포함되는 항체는 낮은 수준의 푸코스를 갖거나, 푸코스가 결여될 수 있다. 푸코스가 결여된 항체는 특히 낮은 용량의 항체에서 향상된 ADCC 활성과 상호관련된다. 문헌[Shields *et al.*, 2002, J. Biol. Chem. 277:26733-26740]; 문헌[Shinkawa *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:3466-73]을 참조한다. 푸코스가 적은 항체의 제조 방법은 랫트 골수종 YB2/0 세포(ATCC CRL 1662)에서의 성장을 포함한다. YB2/0 세포는 α-1,6-푸코실트랜스퍼라제, 폴리펩티드의 푸코실화에 필요한 효소를 인코딩하는 FUT8 mRNA를 낮은 수준으로 발현한다.

[0081] 항-cMet ADC를 구성하는 항체 또는 결합 단편은 예를 들어, FcRn 상호작용에 수반되는 특정 영역에서 면역글로불린 불변 영역 세그먼트를 돌연변이시킴으로써 신생아 Fc 수용체, 즉 FcRn에 대한 이들의 결합 친화성을 증가시키거나 감소시키는 변형을 포함할 수 있다(예를 들어, WO 2005/123780호 참조). 특정 구현예에서, IgG 부류의 항-cMet 항체는 중쇄 불변 영역의 아미노산 잔기 250, 314 및 428 중 적어도 하나가 단독으로 또는 이의 임의의 조합으로, 예컨대, 위치 250 및 428, 또는 위치 250 및 314, 또는 위치 314 및 428, 또는 위치 250, 314 및 428에서 치환되도록 돌연변이되며, 위치 250 및 428에서의 치환이 구체적인 조합이다. 위치 250에 있어서, 치환하는 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 라이신, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 발린, 트립토판 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지 않는 트레오닌 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 위치 314에 있어서, 치환하는 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 라이신, 메티오닌, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지 않는 류신 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 위치 428에 있어서, 치환하는 아미노산 잔기는 알라닌, 시스테인, 아스파르트산, 글루탐산, 페닐알라닌, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 라이신, 류신, 아스파라긴, 프롤린, 글루타민, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판 또는 티로신을 포함하나 이에 제한되지 않는 메티오닌 이외의 임의의 아미노산 잔기일 수 있다. 적합한 아미노산 치환의 구체적인 조합은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 제7,217,797호의 표 1에서 확인된다. 이러한 돌연변이는 FcRn으로의 결합을 증가시키며, 이는 항체를 분해로부터 보호하고, 이의 반감기를 증가시킨다.

[0082] 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 예를 들어, 문헌[Jung & Plueckthun, 1997, Protein Engineering 10:9, 959-966]; 문헌[Yazaki et al., 2004, Protein Eng. Des Sel. 17(5):481-9]; 및 미국 특허 출원 제2007/0280931호에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 아미노산이 이의 초가변 영역 중 하나 이상으로 삽입될 수 있다.

[0083] cMet에 대하여 높은 친화성을 갖는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 치료적 이용에 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 cMet에 대하여 높은 결합 친화성을 갖는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편을 포함하는 ADC를

고려한다. 구체적인 구현예에서, 항체 및/또는 결합 단편은 적어도 약 100 nM의 친화성으로 cMet에 결합하지만, 더 큰 친화성, 예를 들어, 적어도 약 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM, 7 nM, 6 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.1 nM, 0.01 nM 또는 훨씬 더 높은 친화성을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 약 1 pM 내지 약 100 nM 범위의 친화성 또는 상기 값 중 임의의 값 사이의 범위의 친화성으로 cMet에 결합한다.

[0084] cMet에 대한 항체 및/또는 결합 단편의 친화성은 해당 분야에 널리 알려져 있거나 본원에 기재된 기법, 예컨대, 제한 없이, ELISA, 등온적정형열량계(ITC), 표면 플라스몬 공명, 유세포분석 또는 형광 편광 검정을 사용하여 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 친화성은 실시예 5에 따라 측정된 겉보기 친화도 EC50 값을 나타낸다.

[0085] 본 발명의 맥락에서, 항-cMet 항체는 적어도 2가지의 상이한 목적으로 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 진단을 위하여, 환자 선택의 보조 및 지침을 위해 사용된다. 예를 들어, 이들 항-cMet 항체는 치료할 또는 치료 하의 환자로부터 수득되는 종양 생검의 면역조직화학 검정을 위해 사용될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 진단 목적을 위하여 특정 항체를 선택하여 종양 생검에서 cMet 단백질 발현의 수준에 대하여 검정하는 기법이 익숙하다. 전형적으로, 0/1+/2+/3+의 IHC 점수 또는 H-점수를 포함하는 하나 이상의 점수화 지침 하에 시료를 점수화한다. 본 발명은 벤타나로부터 구매 가능한 이러한 진단 검정의 하나의 예를 상세히 기재한다. 벤타나 항체 SP44, 및 유사한 특성을 갖는 항체를 제조하거나, 다른 판매사, 및 방법이 벤타나 검정과 동일하거나 더 나은 진단력을 갖도록 조정된 프로토콜로부터 획득할 수 있다. 또한, SP44 이외의 항-cMet 항체도 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 cMet 발현 수준에 대한 진단 시험을 수득하기 위하여 새로운 항체에 대하여 프로토콜을 적절하게 조정하는 방법을 알 것이다. 다양한 다른 FDA 승인된 암 치료를 위한 동반 진단이 존재하며, 통상의 기술의 수준 내이다. FDA는 예를 들어, www.fda.gov/에서 FDA-승인된 동반 진단 시험의 목록을 보유한다.

[0086] 사용될 수 있는 항-cMet 항체의 예는 예를 들어, 미국 특허 제8,673,302호(224D10 및 221C9) 및 미국 특허 제9,120,852호(227D3 및 205A5)에 개시된 진단 항체를 포함한다. CDR, 중쇄(전체 및 가변 영역) 및 경쇄(전체 및 가변 영역)에 대한 아미노산 서열을 포함하는, 이들 특허의 각각의 개시내용은 본원에 참조로 완전히 포함된다. 일 구현예에서, 항체는 227D3이다.

[0087] 227D3은 2009년 11월 18일에 번호 I-4247 하에 CNCM에 기탁된 하이브리도마에 의해 분비된다.

[0088]

항체	CDR 넘버링	중쇄	경쇄	SEQ ID NO.
227D3	IMGT		CDR-L1	159
			CDR-L2	160
			CDR-L3	161
		CDR-H1		162
		CDR-H2		163
		CDR-H3		164

[0089]

항체	CDR 넘버링	중쇄	경쇄	SEQ ID NO.
227D3	카바트		CDR-L1	165
			CDR-L2	166
			CDR-L3	161
		CDR-H1		167
		CDR-H2		168
		CDR-H3		169

[0090] 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)의 성분으로서 또는 ADC의 투여 이전/이후/동시에 치료 목적을 위하여 투여된다.

[0091] **5.6.1 치료 목적을 위한 ABT-700 및 관련 항체**

[0092] 이러한 섹션의 항체의 목적을 위하여, IMGT 넘버링 시스템에 따라 CDR을 확인한다.

[0093] ABBV-399는 발린 시트룰린(vc) 링커를 통해 강력한 세포독소 MMAE에 컨쥬게이트된 cMet 표적화 항체 ABT-700(PR-1266688, h224G11)으로 이루어진 ADC이다. ADC는 종양 세포의 표면 상의 cMet에 결합하며, 내재화된 다음, MMAE를 방출시켜, 미세소관 기능의 억제 및 중요한 세포 과정의 붕괴 및 사멸을 야기한다. ABBV-399는 cMet를 과발현하거나 MET가 증폭된 암 세포에 강력하게 세포 독성이며, 인간 종양 이종이식편에서 항종양 활성을 보인다. ABT-700-불응성 종양에 대한 ABBV-399의 활성도 또한 입증되었다(예를 들어, 실시예 14 참조).

[0094] **ABT-700**

[0095] ABT-700은 마우스 모노클로널 항체 224G11의 인간화 버전이며, 이는 미국 특허 제8,329,173호에서 처음 개시되고 구현되었다. ABT-700은 면역글로불린-플렉신-전사 인자 상동성(IPT) 도메인 1 내에 위치한 cMet의 독특한 에피토프를 표적화하여, HGF-의존적 및 HGF-독립적 cMet 신호전달의 차단을 초래하는 "인간화" 재조합 IgG1κ이다(미국 특허 제8,741,290호에 224G11[TH7 Hz3]로서 개시). ABT-700은 cMet로의 결합을 위하여 SEMA 블레이드(blade) 5에 대해 유도된 항체와 경쟁하지만(그리고 그 역도 그러하지만), 블레이드 1-3 또는 IPT 2-3에 대해 유도된 항체와는 경쟁하지 않는다. 대조적으로, 5D5(1-아암의 오나투주맙(onartuzumab)의 2가 전구체, 하기 논의)는 SEMA 도메인의 블레이드 5에 결합한다.

[0096] 본 발명의 cMet-ADC는 미국 특허 제8,741,290호에 따라 각각 아미노산 서열 SEQ ID NO: 1, 2 및 3을 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄; 및 각각 아미노산 서열 SEQ ID NO: 5, 6 및 7을 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함하는 임의의 항체를 포함한다. 이들은 IMGT 넘버링 시스템에 기초하여 정의된 바와 같은 원래의 쥣과 224G11 항체의 CDR이다.

[0097] IMGT 명명법 하에 정의된 바와 같이, ABT-700의 CDR 서열은 하기의 서열을 포함한다:

[0098] CDR-H1: GYIFTAYT (SEQ ID NO: 72)

[0099] CDR-H2: IKPNNGLA (SEQ ID NO: 73)

[0100] CDR-H3: ARSEITTEFDY (SEQ ID NO: 74)

[0101] CDR-L1: ESVDSYANSF (SEQ ID NO: 75)

[0102] CDR-L2: RAS (SEQ ID NO: 76)

[0103] CDR-L3: QQSKEDPLT (SEQ ID NO: 77)

[0104] 일 구현예에서, 224G11[TH7 Hz3]의 중쇄 가변 영역은 미국 특허 제8,741,290호의 SEQ ID NO: 4:

[0105] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSEITTEFDYWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)
를 포함하며;

[0106] 경쇄 가변 영역은 미국 특허 제8,741,290호의 SEQ ID NO: 10:

[0107] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIKR
(SEQ ID NO: 79)
를 포함한다.

[0108] 또 다른 구현예에서, 224G11[TH7 Hz3]의 중쇄 가변 영역은

[0109] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 80)
를 포함하며;

[0110] 경쇄 가변 영역은

[0111] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 81)
를 포함한다.

[0112] 또 다른 구현예에서, 항체 [224G11] [TH7 Hz3]는 미국 특허 제8,741,290호의 아미노산 서열 SEQ ID NO: 37을

포함하는 완전한 중쇄 및 미국 특허 제8,741,290호의 아미노산 서열 SEQ ID NO: 40을 포함하는 완전한 경쇄를 포함한다. 변형된 힌지 영역은 SEQ ID NO: 170의 서열을 갖는다.

[0113] 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 임의의 중쇄 불변 영역에 연결된 미국 특허 제8,741,290호의 SEQ ID NO: 4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 78)

[0114] 를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0115] 임의의 경쇄 불변 영역에 연결된 미국 특허 제8,741,290호의 SEQ ID NO: 10:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIKR
(SEQ ID NO: 79)

[0116] 를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 적합한 중쇄 및 경쇄 불변 영역의 예는 하기에 제공된다.

[0117] 일부 구현예에서, 항-cMet 항체는 임의의 중쇄 불변 영역에 연결된 미국 특허 제8,741,290호의 SEQ ID NO: 4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFTAYTMHWVRQAPGQGLEWMG
WIKPNNGLANYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR
SEITTEFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 80)

[0118] 를 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

[0119] 임의의 경쇄 불변 영역에 연결된

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSESVDSYANSFLHWYQQKPGQPPK
LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSKED PLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 81)

[0120] 를 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 적합한 중쇄 및 경쇄 불변 영역의 예는 하기에 제공되어 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 IgG_1이다.

[0122] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체는

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELL
GGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 82)

[0123] 를 포함하거나 이로 이루어진 불변 영역을 갖는 중쇄를 포함한다.

[0124] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체는

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 83)

[0125] 를 포함하거나 이로 이루어진 불변 영역을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0126] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체는

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDCHCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

[0127] 를 포함하거나 이로 이루어진 불변 영역을 갖는 중쇄, 및

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO: 85)

[0128] 를 포함하거나 이로 이루어진 불변 영역을 갖는 경쇄를 포함한다.

[0129] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체(ABT-700)의 중쇄는

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 050
IKPNNGLANY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSS**AS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150**
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG 445
(SEQ ID NO: 86으로 개시된 전장 서열)

[0130] 를 포함하거나 이로 이루어지며(불변 영역은 **볼드체**이며; CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 112 내지 114로 개시된 카바트-넘버링된 CDR 서열)),

[0131] 경쇄는

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 050
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKVEI K**RTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150**

[0132]

QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
(SEQ ID NO: 87로 개시된 전장 서열)

[0133] 를 포함하거나 이로 이루어진다(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 115 내지 117로 개시된 CDR 서열).

[0134] 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체의 중쇄는 가변 영역(SEQ ID NO: 88의 아미노산 1 내지 118), 불변 영역(**볼드체**로 나타냄) 및 CDR(밑줄; 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 118 내지 120으로 개시된 CDR 서열):

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 050
IKPNNGLANY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSS**AS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150**
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPSVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPGK 446
(SEQ ID NO: 88로 개시된 전장 중쇄 서열)

[0135] 를 포함하거나 이로 이루어지며,

[0136] 경쇄는 가변 영역(SEQ ID NO: 89에서 아미노산 1 내지 110), 불변 영역(**볼드체**로 나타냄) 및 CDR 서열(밑줄 및 출현 순서로, 각각 SEQ ID NO: 121 내지 123으로 개시됨):

DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 050
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKVEI K**RTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150**
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC 218
(SEQ ID NO: 89로 개시된 전장 경쇄 서열)

[0137] 를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0138] 일 구현예에서, 항체는 ABT-700이며, 중쇄는 하기의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 90으로 개시된 전장 서열)에 의해 인코딩된다:

[0139] **ATGGGATGGTCTTGGATCTTTCTGCTGTTTCTGTCTGGTACTGCTGGTGTGCTGAGC**
caggtccagctggtgcaatccggcgcagaggtgaagaagccaggcgcttccgtgaaggtgagctgtaaggcctctggctacatcttcacagcata
caccatgcactgggtgaggcaagctcctgggcagggactggagtggatgggatggattaaacccaacaatgggctggccaactacgcccagaa
attccagggtagggtcactatgacaagggataccagcatcagcaccgcatatatggagctgagcaggctgaggtctgacgacactgctgtctattat
tgcgccaggagcgaaattacaacagaattcgattactgggggcagggcaccctggtgaccgtgtcctct**gccagcaccaagggcccaagcgtg**
ttcccccctggcccccagcagcaagagcaccagcggcggcacagccgccctgggctgcctggtgaaggactacttccccgagcccgtgacc
gtgtcctggaacagcggagccctcacttctggagttcatacctttcccagcagtattgcagagcagtggcctgtattcactgtcttccgtcgta
acagttccatcctccagcctcgggacacagacttacatttgtaacgtgaatcacaagcctagcaacaccaaggtcgacaagagagttgaaa
ccaaagagttgtgattgccactgtcctccctgcccagctcctgagctgcttggcggtcccagtgtcttcttgtttccccctaaacccaaagaca
ccctgatgatctcaaggactcccgaggtgacatgcgtggtggtggatgtgtctcatgaggacccagaggtgaagttcaactggtacgtgga
cggcgtggaggtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggagcagtacaacagcacctacagggtggtgtccgtgctgaccgtgctg

[0140] **caccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctgccagccccaatcgaaaagaccatcagcaagg**
ccaagggccagccaagagagccccaggtgtacaccctgccacccagcagggaggagatgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtct
ggtgaagggcttctacccaagcgacatcgccgtggagtgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccccagtg
ctggacagcgacggcagcttcttcctgtacagcaagctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgctccgtg
atgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagagcctgagcctgtccccaggctga

[0141] **볼드체 대문자**의 분비 신호 펩티드.

[0142] 최종 종결 코돈(TGA) 포함.

[0143] 불변 영역은 **볼드체**이다.

[0144] CDR은 밑줄 표시된다(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 124 내지 126으로 개시된 CDR 서열).

[0145] 일 구현예에서, 항체는 ABT-700이며, 경쇄는 하기의 뉴클레오티드 서열(SEQ ID NO: 91로 개시된 전장 서열)에 의해 인코딩된다:

ATGGAAACTGATACACTGCTGCTGTGGGTCCTGCTGCTGTGGGTCCC
TGGAAGCACAGGGgacattgtgatgacccagtctcccgatagcctggccgtgtccctgggcgagagggctaccatcaactgtaaaa
gctccgaatctgtggactcttacgcaaacagctttctgcactggtatcagcaaaagccaggccaacctccaaagctgctgatttacagggcttctacc
agggagagcggcgtgcccgataggttcagcggatctggcagcggcaccgactttacactgaccatctccagcctgcaggccgaagatgtggcag
tctattactgccagcagtccaaggaggacccccctgacttttcgggggtggtactaaagtggagatcaag**cgtacggtggccgctcccagcgtgttc**
atcttcccccaagcgacgagcagctgaagagcggcaccgccagcgtggtgtgtctgctgaacaacttctaccccagggaggccaaggtg
cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggagagcgtcaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctg
agcagcaccctgaccctgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgtgaggtgacccaccagggcctgtccagccccgt
gaccaagagcttcaacaggggcgagtgctga

[0146]

[0147] **볼드체 대문자**의 분비 신호 펩티드.

[0148] 최종 종결 코돈(tga) 포함.

[0149] 불변 영역은 **볼드체**이다.

[0150] CDR은 밑줄 표시된다(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 127 내지 129로 개시된 CDR 서열).

[0151] 일 구현예에서, 본원에 ABBV399로 지칭되며, 항체 중쇄 서열은 SEQ ID NO: 88로 나타나 있으며, 경쇄 서열은 SEQ ID NO:89로 나타나 있으며, 발린 시트룰린(vc) 링커를 통해 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 컨쥬게이트된다.

[0152] 카바트 넘버링에 따라 S238C 돌연변이를 지니는 ABT-700의 서열을 포함하는 ABT-700 PBD(본원에 ABT-700(S238C)-PBD로도 지칭)의 서열은 하기와 같다(CDR은 밑줄 표시되어 있으며; 넘버링 시스템은 카바트이며; S238C 돌연변이는 *C*(볼드체, 이탤릭체 및 밑줄)로 표시되어 있다):

[0153] **아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)**

[0154] 중쇄(SEQ ID NO: 171)(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 173 내지 175로 개시된 밑줄 표시된 CDR 서열):

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 50
IKPNNGLANY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPCVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG       445
```

[0155]

[0156] 경쇄(SEQ ID NO: 172)(출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 176 내지 178로 개시된 밑줄 표시된 CDR 서열:

```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 50
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

[0157]

[0158] 따라서, 항체 ABT-700 PBD는 cys 조작된 mAb ABT-700(S238C)에 컨쥬게이트된 2개의 PBD 약물-링커 분자를 포함하며, SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO: 172의 경쇄를 갖는다.

[0159] 일 구현예에서, 224G11[TH7 Hz3]의 중쇄 상의 C-말단 라이신 아미노산이 없도록 조작하여, 라이신의 불완전한 절단으로 인한 C-말단에서의 불균질성을 제거하였다. ABT-700에서, 중쇄는 아스파라긴-296으로의 N-연결된 글리칸의 부가에 의해 번역후 변형된다. 주요 글리칸은 0, 1 또는 2개의 갈락토스 잔기를 함유하는 푸코실화된 바이안테너리(biantennary) 올리고당류이다. 또한, 중쇄의 N-말단은 글루타민 잔기이며, 이는 자발적 환화를 겪어 피로글루타메이트 잔기를 형성할 수 있다.

[0160] 원래의 쥣과 224G11 항체는 추가로 키메라화 및 인간화된다. 키메라화 및 인간화 과정은 미국 특허 제8,741,290호에 상세히 기재되어 있으며, 이들 과정은 상기 문헌에 기재된 모든 항체의 생물학적 및 구조적 특성의 설명과 같이, 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 쥣과 224G11 항체의 인간화 과정 동안, 인간 불변 도메인 IgG1/카파와 조합된 m224G11로부터의 가변 도메인(VH+VL)을 의미하는 224G11 Mab의 키메라 형태(224G11chim/IgG1)는 감소된 길항제 효능(HGF 최대 효과의 75% 억제를 제공하는 m224G11에 비하여 HGF 최대 효과의 54% 억제)과 연관된 강력한(최대 HGF 효과의 17%) 효능제 활성을 제공하였다. 또한, 인간 IgG1/카파 백본 상에 작제된 3가지 인간화 형태의 224G11 Mab, [224G11]Hz1/IgG1, [224G11]Hz2/IgG1 및 [224G11]Hz3/IgG1은 마우스 224G11에 비하여 감소된 길항제 효능 및 유의미한 효능제 활성(최대 HGF 수준의 11% 내지 24%)을 제공하였다.

[0161] 224G11 항체의 인간화 형태의 일부의 힌지를 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제8,741,290호에 상세히 기재된 바와 같이 변형시켰다. ADC가 또한 본 발명의 범주 내에 있는 생성된 항체는 224G11[TH7Hz3]을 포함하였다.

[0162] 항체 h224G11/ABT-700은 인간화 형태 224G11[TH7 Hz3]을 지칭한다. 이러한 항체는 본 발명의 ABBV-399의 일부인 ABT-700 항체를 나타낸다. 항체 ABT-700 또는 h224G11의 생물학적 활성은 미국 특허 제8,741,290호에서 광범위하게 특성화되어 있다. 상기 문헌에서의 이의 생물학적 특성화는 본원에 이들 전체가 참조로 포함된다. 미국 특허 제8,741,290호의 전체 설명은 본원에 참조로 포함된다.

[0163] 본 발명의 범주 내에 속하는 다른 키메라화 및 인간화 버전의 224G11 항체 약물 컨쥬게이트의 예시적인 버전은 미국 특허 제8,741,290호에 항체 [224G11][IgG2Hz1], [224G11][IgG2Hz2]; [224G11][IgG2Hz3]; [224G11][TH7Hz1]; [224G11][TH7z2]; [224G11][TH7Hz3]; [224G11][IgG2chim]; [224G11][TH7chim]; [224G11][C1]; [224G11][C2]; [224G11][C3]; [224G11][C5]; [224G11][C6]; [224G11][C7]; [224G11][C8]; 및 [224G11][C9]로 언급되어 있는 것들이다.

[0164] 다른 예는 항체 [224G11][Δ1-3]; [224G11][C7Δ6]; [224G11][C6Δ9]; [224G11][C2Δ5-7]; [224G11][C5Δ2-6]; [224G11][C9Δ2-7]; [224G11][Δ5-6-7-8]; [224G11][IgG1/IgG2]; [224G11][IgG2Hz1]; [224G11][IgG2Hz2]; [224G11][IgG2Hz3]; [224G11][TH7Hz1]; [224G11][TH7Hz2]; [224G11][TH7Hz3]; [224G11][TH7chim]; [224G11][MHchim]; [224G11][MUP9Hchim]; 및 [224G11][MMCHchim]를 포함한다.

[0165] 이들 일련의 항체 둘 모두에서, 처음의 괄호는 변형된 항체의 명칭(즉, 224G11)을 지칭하며, 두번째 괄호는 항체의 구체적인 변형을 식별하며, 이의 대부분은 C-도메인에 대한 IMGT 특유의 넘버링에 따른 힌지 영역에 대한 변화에 상응한다. 기호 Δ는 결실을 의미한다. 각각의 변형의 구체적인 상세사항은 미국 특허 제8,741,290호에

서 찾을 수 있다.

[0166] 따라서, 일부 구현예에서, 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 인간으로의 투여에 적합하다. 구체적인 구현예에서, 항-cMet 항체는 인간화된다.

[0167] 일부 구현예에서, 항-항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 cMet를 발현하는 세포 상의 cMet 또는 인간 cMet의 면역글로불린-플렉신-전사 인자 상동성(IPT), 또는 시험관 내 검정에서 고체상의 Met-Fc 또는 조작된/재조합 cMet에 결합하기 위하여 참조 항체와 경쟁한다. 참조 항체는 인간 cMet의 면역글로불린-플렉신-전사 인자 상동성(IPT)에 특이적으로 결합하는 임의의 항체일 수 있다. 하나의 구체적인 구현예에서, 참조 항체는 마우스 224G11이다. 또 다른 구체적인 구현예에서, 참조 항체는 ABT-700이다.

[0168] 경쟁을 위한 검정은 방사성 물질 표지된 면역검정(RIA), 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA), 샌드위치 ELISA, 유세포 검정 및 표면 플라스몬 공명 검정을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직한 방법은 문헌[Basilico C, Hultberg A, Blanchetot C, de Jonge N, Festjens E, Hanssens V, Osepa SI, De Boeck G, Mira A, Cazzanti M, Morello V, Dreier T, Saunders M, de Haard H, Michieli P. Four individually druggable MET hotspots mediate HGF-driven tumor progression. J Clin Invest. 2014 Jul;124(7):3172-86. doi: 10.1172/JCI72316. Epub 2014 May 27]에 기재된 방법이다.

[0169] (종 또는 아이소타입과 관계없이) 참조 항체와 시험 항체 간의 항체 경쟁 검정을 행하는 예시적인 일 구현예에서, 먼저 참조물질을 검출 가능한 표지, 예를 들어, 형광단, 비오틴 또는 효소 또는 방사성 표지로 표지하여, 이후의 검출을 가능하게 할 수 있다. 이러한 경우에, cMet 또는 cMet의 세포외 도메인(또는 이의 하위부분)을 발현하는 세포를 표지되지 않은 시험 항체와 인큐베이션시키고, 표지된 참조 항체를 첨가하고, 결합된 표지의 세기를 측정한다. 시험 항체가 동일한, 근접한 또는 중첩된 에피토프로의 결합에 의하여 표지된 참조 항체와 경쟁한다면, 검출 신호의 세기는 시험 항체 없이 수행되는 대조군 반응에 비하여 감소될 것이다.

[0170] 이러한 검정의 구체적인 구현예에서, 검정 조건(예를 들어, 특정 밀도의 세포 또는 특정 농도의 cMet/cMet 세포외 도메인 또는 이의 하위부분) 하에 최대 결합의 80%를 제공하는 표지된 참조 항체의 농도("$conc_{80\%}$")를 먼저 결정하며, 10× 농도$_{80\%}$의 표지되지 않은 시험 항체 및 $conc_{80\%}$의 표지된 참조 항체를 사용하여 경쟁 검정을 수행한다.

[0171] 유세포분석 경쟁 검정을 행하는 것의 또 다른 예시적인 구현예에서, cMet를 발현하는 세포를 형광 표지된 항-cMet 참조 항체에 비한 표지되지 않은 시험 항체의 농도 증가를 포함하는 일련의 적정의 항체와 인큐베이션시킨다. 표지된 참조 항-cMet 항체를 고정 농도 X(예를 들어, X = 1 ㎍/㎖)로 사용하고, 표지되지 않은 시험 항체를 소정의 범위(예를 들어, 10^{-4}X 내지 100X)의 농도로 사용한다. 세포 또는 cMet/cMet 세포외 도메인 또는 이의 하위부분을 표지되지 않은 시험 항체 및 표지된 참조 항체 둘 모두와 동시에 인큐베이션시킨다. 유세포분석 데이터를 단독의 형광 표지된 참조 항체에 대하여 정규화시키며, 여기서, 표지되지 않은 시험 항체 없이 수행되는 시료의 형광 세기는 100% 결합이 지정된다. 시험 항체가 cMet에 결합하기 위하여 표지된 참조 항체와 경쟁한다면, 각각 동일한 농도(예를 들어, 1 ㎍/㎖의 표지되지 않은 시험 항체 및 1 ㎍/㎖의 표지된 참조 항체)로 수행되는 검정은 100% 대조군에 비하여 형광 세기의 대략 50% 감소를 제공할 것이며, 이는 대략 50%의 결합을 나타낸다. X의 농도의 표지된 참조 항체 및 cMet에 결합하기 위하여 경쟁하는 10X의 농도의 표지되지 않은 시험 항체의 이용은 100% 대조군에 비하여 결합의 대략 90% 감소를 제공할 것이며, 이는 대략 10%의 결합을 나타낸다.

[0172] 억제는 하기의 식에 따라 계산되는 억제 상수 또는 K_i로서 표현될 수 있다:

[0173] $$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{참조 Ab 농도}]/K_d)$$

[0174] 상기 식에서,

[0175] IC_{50}은 참조 항체의 결합의 50% 감소를 제공하는 시험 항체의 농도이며, K_d는 참조 항체의 해리 상수, cMet에 대한 그의 친화성의 척도이다. 참조 cMet 항체와 경쟁하는 항체는 본원에 기재된 검정 조건 하에서 10 pM 내지 100 nM의 K_i를 가질 수 있다.

[0176] 다양한 구현예에서, 시험 항체는 사용되는 특정 검정 조건 하에서 최대 결합의 80%인 참조 항체 농도 및 참조 항체 농도보다 10배 더 높은 시험 항체 농도에서 그것이 cMet를 발현하는 세포 또는 cMet/cMet 세포외 도메인 또는 이의 하위부분으로의 참조 항체의 결합을 적어도 약 20% 이상, 예를 들어, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%,

60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 훨씬 더 높은 값, 또는 상기 값 중 임의의 값 사이의 범위의 백분율로 감소시킨다면, 참조 항체와 경쟁하는 것으로 간주된다.

[0177] 유세포분석 경쟁 검정의 다양한 구현예에서, 시험 항체는 참조 항체 농도보다 10배 더 높은 시험 항체 농도에서 그것이 cMet를 발현하는 세포로의 참조 항체의 결합을 적어도 약 20% 이상, 예를 들어, 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 훨씬 더 높은 값, 또는 상기 값 중 임의의 값 사이의 범위의 백분율로 감소시킨다면, 참조 항체와 경쟁하는 것으로 간주된다.

[0178] cMet의 발현의 검출은 일반적으로 생물학적 시료(개체의 세포, 조직 또는 유체)를 (임의로 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이트된) 하나 이상의 항-cMet 항체와 접촉시키는 것 및 시료가 cMet 발현에 대하여 양성인지 여부 또는 시료가 대조군 시료에 비하여 발현이 변경(예를 들어, 감소 또는 증가)되는지 여부를 검출하는 것을 포함한다. 이를 행하기 위한 방법은 실시예에 기재된 것들을 포함하여 해당 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있다.

[0179] **5.6.2. 몇몇의 다른 예시적인 cMet 항체**

[0180] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 또 다른 항-cMet 항체는 227H1로 명명되며, 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID No: 4, 5 및 6을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄; 및 아미노산 서열 SEQ ID No: 13, 11 및 14를 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 본 출원의 SEQ ID NO: 4, 5, 6, 13, 11 및 14). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 출원과 동시에 제출되는 서열 목록은 미국 특허 제8,329,173호로부터의 SEQ ID NO: 1 내지 71을 SEQ ID NO: 1 내지 71로서 포함한다.

[0181] 일 구현예에서, 항체 227H1은 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID NO: 19를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열 SEQ ID NO: 22를 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 본 출원의 SEQ ID NO: 19 및 20). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0182] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 또 다른 항-cMet 항체는 223C4로 명명되며, 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID No: 7, 8 및 9를 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄; 및 아미노산 서열 SEQ ID No: 15, 16 및 17을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 본 출원의 SEQ ID NO: 7, 8, 9, 15, 16 및 17). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0183] 일 구현예에서, 항체 223C4는 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID No: 20을 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열 SEQ ID No: 23을 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 SEQ ID NO: 20 및 23). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0184] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 또 다른 항-cMet 항체는 11E1로 명명되며, 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID No: 56, 57 및 58을 각각 포함하는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 중쇄; 및 아미노산 서열 SEQ ID No: 59, 60 및 61을 각각 포함하는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 SEQ ID NO: 56, 57, 58, 59, 60 및 61). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0185] 일 구현예에서, 항체 11E1은 미국 특허 제8,329,173호의 아미노산 서열 SEQ ID No: 62를 포함하는 중쇄 및 아미노산 서열 SEQ ID No: 63을 포함하는 경쇄를 포함한다(각각 SEQ ID NO: 62 및 63). 이들 항체는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0186] 상기 개시된 이들 제1 모노클로널 항체 또는 이들의 기능성 단편 또는 유도체 중 하나는 상기 항체가 2007년 3월 14일에 번호 CNCM I-3724(11E1에 상응), I-3731(224G11에 상응), I-3732(227H1에 상응) 하에, 그리고 2007년 7월 6일에 번호 I-3786(223C4에 상응) 하에 CNCM(Collection Nationale de Cultures de Microorganismes, 국립 미생물 배양물 은행(National Collection of Microorganism Cultures))(프랑스 파리 소재의 인스티튜트 파스퇴르(Institut Pasteur))에 기탁된 하이브리도마에 의해 분비되는 것을 특징으로 한다. 이들 하이브리도마는 쥣과 하이브리도마로 이루어져, 면역화된 마우스 비장세포와 골수종 세포주의 세포 융합을 초래한다(Sp20 Ag14).

[0187] 이에 따라, 전부가 원래 미국 특허 제8,329,173호에 개시되었으며, 몇몇의 특허에 의해 포함되는 이들 제1 항체는 하기와 같이 요약된다(SEQ ID NO는 '173 특허 및 본 출원에서 동일함):

[0188]

	224G11 I-3731		227H1 I-3732		223C4 I-3786		11E1 I-3724	
	단백질 SEQ ID NO:	뉴클레오티드 SEQ ID NO:	단백질 SEQ ID NO:	뉴클레오티드 SEQ ID NO:	단백질 SEQ ID NO:	뉴클레오티드 SEQ ID NO:	단백질 SEQ ID NO:	뉴클레오티드 SEQ ID NO:
CDR-H1	1	24	4	27	7	30	56	64
CDR-H2	2	25	5	28	8	31	57	65
CDR-H3	3	26	6	29	9	32	58	66
중쇄	18	41	19	42	20	43	62	70
CDR-L1	10	33	13	36	15	38	59	67
CDR-L2	11	34	11	34	16	39	60	68
CDR-L3	12	35	14	37	17	40	61	69
경쇄	21	44	22	45	23	46	63	71

[0189] 항체 224G11, 227H1 및 223C4는 cMet 수용체의 SEMA 도메인에 결합하지 않는다. 11E1은 SEMA 도메인에 결합할 수 있다.

[0190] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 STI-D0602 또는 STI-0602(소렌토 테라퓨틱스(Sorrento Therapeutics))의 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 문헌[Lingna Li, Cathrine Fells, Julia Guo, Pia Muyot, Edwige Gros, Yanliang Zhang, Yingqing Sun, Hong, Zhang, Yanwen Fu, Tong Zhu, Jian Cao, Gunnar Kaufmann, Gang Chen, Zhenwei Miao, A novel cMet targeting antibody drug conjugate for NSCLC, Abstract No. 3897, AACR Annual Meeting, April 16-20, New Orleans, USA]에 기재된 바와 같은 STI-D0602 또는 STI-0602이다.

[0191] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 5D5(제넨테크(Genentech)) 또는 1-아암의(1가) 유도체 오나투주맙의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 5D5(제넨테크) 또는 1-아암의(1가) 유도체 오나투주맙이다(도 1b). 오나투주맙에 대한 추가의 정보는 하기와 같다:

[0192] **중쇄(SEQ ID NO: 92):**

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGL

EWVGMIDPSNSDTRFNPNFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED

TAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK

STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG

LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT

HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH

EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW

LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM

TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS

[0193] FFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0194] **경쇄(SEQ ID NO: 93):**

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQK

PGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA

TYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT

ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

[0195] LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0196] 힌지-CH2-CH3(SEQ ID NO: 94):

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD

VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH

QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS

DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP

[0197] GK

[0198] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 에미베투주맙(emibetuzumab)/LY2875358의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 에미베투주맙/LY2875358(엘리 릴리 앤드 컴퍼니(Eli Lilly and Company), CAS 번호 1365287-97-3)이다(도 1a). 에미베투주맙에 대한 추가의 정보는 하기와 같다:

[0199] 중쇄(SEQ ID NO: 95):

[0200] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGL

EWMGRVNPNRRGTTYNQKFEGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDD

TAVYYCARANWLDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE

STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL

SSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF

NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK

CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL

TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL

[0201] TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

[0202] 경쇄(SEQ ID NO: 96):

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSVSSIYLHWYQQKPGKAP

KLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ

VYSGYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC

LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL

[0203] TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0204] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 AbF46 또는 SAIT301(삼성 일렉트로닉스(Samsung Electronics))의 CDR을 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 AbF46이다(도 1c). 또 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 SAIT301이다(도 1e).

[0205] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 항체 ARGX-111(36C4)(arGEN-X BV)의 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 ARGX-111이다(도 1d).

[0206] 일 구현예에서, 항-cMet 항체는 Sym015의 항체(Hu9006, Hu9338)(심포젠 에이/에스(Symphogen A/S)) 중 하나의 CDR을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 Hu9006이다. 또 다른 구현예에서, 항-cMet 항체는 Hu9338이다. 이들 항체의 아미노산 서열은 이들의 CDR을 포함하여, WO2016042412호에 개시되어 있다.

[0207] **5.5. 발현 시스템 및 항체의 제조 방법**

[0208] 항-cMet 항체는 해당 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있는 방법을 통하여 숙주 세포 내의 면역글로불린 경쇄 및 중쇄 유전자의 재조합 발현에 의해 제조될 수 있다. 항체를 재조합에 의해 발현하기 위하여, 숙주 세포를 항체의 면역글로불린 경쇄 및 중쇄를 인코딩하는 DNA 단편을 지니는 하나 이상의 재조합 발현 벡터로 트랜스펙션시켜, 경쇄 및 중쇄가 숙주 세포에서 발현되고, 임의로, 숙주 세포가 배양되는 배지 내로 분비되게 하며, 이 배지로부터 항체를 회수할 수 있다. 표준 재조합 DNA 방법을 사용하여 항체 중쇄 및 경쇄 유전자를 수득하고, 이들

유전자를 재조합 발현 벡터 내로 혼입시키고, 벡터를 숙주 세포, 예를 들어, 문헌[Molecular Cloning; A Laboratory Manual, Second Edition (Sambrook, Fritsch and Maniatis (eds), Cold Spring Harbor, N. Y., 1989), Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel, F.M. et al., eds., Greene Publishing Associates, 1989)] 및 미국 특허 제4,816,397호에 기재된 것들 내로 도입한다.

[0209] 이러한 항-cMet 항체를 인코딩하는 핵산을 생성하기 위하여, 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 DNA 단편을 먼저 수득한다. 이들 DNA는 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 사용하여 경쇄 및 중쇄 가변 서열을 인코딩하는 생식계열 DNA 또는 cDNA의 증폭 및 변형에 의해 수득될 수 있다. 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 생식계열 DNA 서열은 해당 분야에 알려져 있다(예를 들어, "VBASE" 인간 생식계열 서열 데이터베이스 참조; 또한, 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]; 문헌[Tomlinson et al., 1992, J. Mol. Biol. 22T:116-198]; 및 문헌[Cox et al., 1994, Eur. J. Immunol. 24:827-836] 참조; 이의 각각의 내용은 본원에 참조로 포함됨). 항체 224G11, 227H1, 223C4 및 11E11을 인코딩하는 뉴클레오티드는 미국 특허 제8,329,173호에 상세히 기재되어 있으며, 이들의 설명은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0210] 항-cMet 항체-관련 V_H 및 V_L 세그먼트를 인코딩하는 DNA 단편이 수득되면, 이들 DNA 단편을 표준 재조합 DNA 기법에 의해 추가로 조작하여, 예를 들어, 가변 영역 유전자를 전장 항체 사슬 유전자로, Fab 단편 유전자로, 또는 scFv 유전자로 전환시킬 수 있다. 이들 조작에서, V_L- 또는 V_H-인코딩 DNA 단편은 또 다른 단백질, 예컨대, 항체 불변 영역 또는 유연성 링커를 인코딩하는 또 다른 DNA 단편에 작동 가능하게 연결된다. 이러한 맥락에서 사용되는 바와 같은 용어 "작동 가능하게 연결된"은 2개의 DNA 단편에 의해 인코딩되는 아미노산 서열이 프레임-내 유지되도록 2개의 DNA 단편이 연결된 것을 의미하는 것으로 의도된다.

[0211] V_H 영역을 인코딩하는 단리된 DNA는 V_H-인코딩 DNA를 중쇄 불변 영역(CH_1, CH_2, CH_3 및 임의로 CH_4)을 인코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동 가능하게 연결시킴으로써 전장 중쇄 유전자로 전환될 수 있다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 해당 분야에 알려져 있으며(예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역일 수 있지만, 특정 구현예에서, IgG_1 또는 IgG_4 불변 영역이다. Fab 단편 중쇄 유전자에 있어서, V_H-인코딩 DNA는 중쇄 CH_1 불변 영역만을 인코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동 가능하게 연결될 수 있다.

[0212] V_L 영역을 인코딩하는 단리된 DNA는 V_L-인코딩 DNA를 경쇄 불변 영역, CL을 인코딩하는 또 다른 DNA 분자에 작동 가능하게 연결시킴으로써 전장 경쇄 유전자(및 Fab 경쇄 유전자)로 전환될 수 있다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 해당 분야에 알려져 있으며(예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242] 참조), 이들 영역을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭에 의해 수득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 카파 또는 람다 불변 영역일 수 있지만, 특정 구현예에서, 카파 불변 영역이다. scFv 유전자를 생성하기 위하여, V_H- 및 V_L-인코딩 DNA 단편을 유연성 링커를 인코딩하는, 예를 들어, 아미노산 서열 $(Gly_4\text{-}Ser)_3$(SEQ ID NO: 97)을 인코딩하는 또 다른 단편에 작동 가능하게 연결시켜, V_H 및 V_L 서열이 인접 단쇄 단백질로서 발현되고, V_L 및 V_H 영역이 유연성 링커에 의해 연결될 수 있게 한다(예를 들어, 문헌[Bird et al., 1988, Science 242:423-426]; 문헌[Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883]; 문헌[McCafferty et al., 1990, Nature 348:552-554] 참조).

[0213] 항-cMet 항체를 발현하기 위하여, 상기 기재된 바와 같이 수득되는 부분 또는 전장 경쇄 및 중쇄를 인코딩하는 DNA를 유전자가 전사 및 번역 제어 서열에 작동 가능하게 연결되도록 발현 벡터 내로 삽입한다. 이러한 맥락에서, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 벡터 내의 전사 및 번역 제어 서열이 항체 유전자의 전사 및 번역을 조절하는 그들의 의도된 기능을 제공하도록 항체 유전자가 벡터 내로 라이게이션되는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 발현 벡터 및 발현 제어 서열은 사용되는 발현 숙주 세포와 양립 가능하도록 선택된다. 항체 경쇄 유전자 및 항체 중쇄 유전자는 개별 벡터 내로 삽입될 수 있거나, 더욱 전형적으로, 두 유전자 모두는 동일한 발현 벡터 내로 삽입된다.

[0214] 항체 유전자는 표준 방법(예를 들어, 항체 유전자 단편 및 벡터 상의 상보적 제한 부위의 라이게이션, 또는 제

한 부위가 존재하지 않다면, 블런트 말단 라이게이션)에 의해 발현 벡터 내로 삽입된다. 항-cMet 항체-관련 경쇄 또는 중쇄 서열의 삽입 이전에, 발현 벡터는 항체 불변 영역 서열을 이미 지닐 수 있다. 예를 들어, 항-cMet 모노클로널 항체-관련 V_H 및 V_L 서열을 전장 항체 유전자로 전환시키는 하나의 접근법은 V_H 세그먼트가 벡터 내의 CH 세그먼트(들)에 작동 가능하게 연결되고, V_L 세그먼트가 벡터 내의 CL 세그먼트에 작동 가능하게 연결되도록, 이들을 각각 중쇄 불변 및 경쇄 불변 영역을 이미 인코딩하는 발현 벡터 내로 삽입하는 것이다. 추가로 또는 대안적으로, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포로부터 항체 사슬의 분비를 용이하게 하는 신호 펩티드를 인코딩할 수 있다. 항체 사슬 유전자는 신호 펩티드가 항체 사슬 유전자의 아미노 말단에 프레임-내 연결되도록 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 신호 펩티드는 면역글로불린 신호 펩티드 또는 이종 신호 펩티드(즉, 비-면역글로불린 단백질로부터의 신호 펩티드)일 수 있다.

[0215] 항체 사슬 유전자에 더하여, 재조합 발현 벡터는 숙주 세포에서 항체 사슬 유전자의 발현을 제어하는 조절 서열을 지닌다. 용어 "조절 서열"은 프로모터, 인핸서 및 항체 사슬 유전자의 전사 또는 번역을 제어하는 다른 발현 제어 요소(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 조절 서열은 예를 들어, 문헌[Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA, 1990]에 기재되어 있다. 조절 서열의 선택을 포함하는 발현 벡터의 설계가 형질전환될 숙주 세포의 선택, 원하는 단백질의 발현 수준 등과 같은 인자에 좌우될 수 있는 것이 해당 분야의 숙련자에 의해 인식될 것이다. 포유류 숙주 세포 발현을 위해 적합한 조절 서열은 포유류 세포에서 높은 수준의 단백질 발현을 유도하는 바이러스 요소, 예컨대, 사이토메갈로바이러스(CMV)(예컨대 CMV 프로모터/인핸서), 유인원 바이러스 40(SV40)(예컨대 SV40 프로모터/인핸서), 아데노바이러스(예를 들어, 아데노바이러스 주요 후기 프로모터(AdMLP)) 및 폴리오마로부터 유래된 프로모터 및/또는 인핸서를 포함한다. 바이러스 조절 요소 및 이의 서열의 추가의 설명을 위하여, 예를 들어, Stinski에 의한 미국 특허 제5,168,062호, Bell 등에 의한 미국 특허 제4,510,245호 및 Schaffner 등에 의한 미국 특허 제4,968,615호를 참조한다.

[0216] 본 발명의 재조합 발현 벡터는 항체 사슬 유전자 및 조절 서열에 더하여 서열, 예컨대, 숙주 세포에서 벡터의 복제를 조절하는 서열(예를 들어, 복제 원점) 및 선택 가능한 마커 유전자를 지닐 수 있다. 선택 가능한 마커 유전자는 벡터가 도입되는 숙주 세포의 선택을 용이하게 한다(예를 들어, 모두 Axel 등에 의한 미국 특허 제4,399,216호, 제4,634,665호 및 제5,179,017호 참조). 예를 들어, 전형적으로, 선택 가능한 마커 유전자는 약물, 예컨대, G418, 하이그로마이신 또는 메토트렉세이트에 대한 내성을 벡터가 도입된 숙주 세포에 부여한다. 적합한 선택 가능한 마커 유전자는 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 유전자(메토트렉세이트 선택/증폭과 함께 $DHFR^-$ 숙주 세포에서 사용하기 위함) 및 neo 유전자(G418 선택을 위함)를 포함한다. 경쇄 및 중쇄의 발현을 위하여, 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 발현 벡터(들)는 표준 기법에 의해 숙주 세포 내로 트랜스펙션된다. 용어 "트랜스펙션"의 다양한 형태는 원핵 또는 진핵 숙주 세포로의 외인성 DNA의 도입을 위해 통상적으로 사용되는 매우 다양한 기법, 예를 들어, 전기천공법, 리포펙션(lipofection), 인산칼슘 침전, DEAE-덱스트란 트랜스펙션 등을 포함하는 것으로 의도된다.

[0217] 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 항-cMet ADC를 구성하는 항-cMet 항체를 발현시킬 수 있다. 특정 구현예에서, 항체의 발현은 적절하게 폴딩된 면역학적으로 활성인 항체를 최적으로 분비하는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 숙주 세포에서 수행된다. 본 발명의 재조합 항체를 발현하기 위한 예시적인 포유류 숙주 세포는 중국 햄스터 난소(CHO 세포)(예를 들어, 문헌[Kaufman and Sharp, 1982, Mol. Biol. 159:601-621]에 기재된 바와 같이 DHFR 선택 가능한 마커와 함께 사용되는 문헌[Urlaub and Chasin, 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-4220]에 기재된 $DHFR^-$ CHO 세포 포함), NS0 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 항체 유전자를 인코딩하는 재조합 발현 벡터가 포유류 숙주 세포 내로 도입되는 경우, 항체는 숙주 세포를 숙주 세포에서의 항체의 발현 또는 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 항체의 분비를 가능하게 하기에 충분한 기간 동안 배양함으로써 생성된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 또한, 숙주 세포를 사용하여, 무손상 항체의 부분, 예를 들어, Fab 단편 또는 scFv 분자를 생성할 수 있다. 상기 절차의 변이가 본 발명의 범주 이내임이 이해된다. 예를 들어, 숙주 세포를 항-cMet 항체의 경쇄 또는 중쇄 중 어느 하나(그러나 둘 모두는 아님)를 인코딩하는 DNA로 트랜스펙션시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0218] 또한, 재조합 DNA 기술을 사용하여, cMet로의 결합에 필요하지 않은 경쇄 및 중쇄 중 어느 하나 또는 둘 모두를 인코딩하는 DNA의 일부 또는 전부를 제거할 수 있다. 이러한 절두된(truncated) DNA 분자로부터 발현되는 분자도 또한 본 발명의 항체에 의해 포함된다.

[0219] 항-cMet 항체의 재조합 발현을 위하여, 숙주 세포를 2개의 발현 벡터로 동시-트랜스펙션시킬 수 있으며, 제1 벡터는 중쇄 유래 폴리펩티드를 인코딩하며, 제2 벡터는 경쇄 유래 폴리펩티드를 인코딩한다. 2개의 벡터는 동일한 선택 가능한 마커를 함유할 수 있거나, 이들은 각각 개별의 선택 가능한 마커를 함유할 수 있다. 대안적으로, 중쇄 및 경쇄 폴리펩티드 둘 모두를 인코딩하는 단일의 벡터가 사용될 수 있다.

[0220] 일단 항-cMet 항체의 하나 이상의 부분을 인코딩하는 핵산이 수득되면, 추가의 변경 또는 돌연변이를 코딩 서열 내로 도입하여, 예를 들어, 상이한 CDR 서열을 갖는 항체, Fc 수용체에 대한 친화성이 감소된 항체 또는 상이한 하위부류의 항체를 인코딩하는 핵산을 생성할 수 있다.

[0221] 또한, 항-cMet ADC를 구성하는 항체 및/또는 결합 단편은 화학적 합성에 의해(예를 들어, 문헌[Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd ed., 1984 The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill]에 기재된 방법에 의해) 생성될 수 있다. 또한, 무세포 플랫폼을 사용하여 변이체 항체를 생성할 수 있으며, 예를 들어, 문헌[Chu et al., Biochemia No. 2, 2001 (Roche Molecular Biologicals)] 및 문헌[Murray et al., 2013, Current Opinion in Chemical Biology, 17:420-426]을 참조한다.

[0222] 일단 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편이 재조합 발현에 의해 생성되면, 이를 면역글로불린 분자의 정제를 위한 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화성 및 사이징(sizing) 컬럼 크로마토그래피), 원심분리, 분별 용해도 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 다른 표준 기법에 의해 정제할 수 있다. 또한, 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편을 본원에 기재되거나 다르게는 해당 분야에 알려져 있는 이종 폴리펩티드 서열에 융합시켜, 정제를 용이하게 할 수 있다.

[0223] 일단 단리되면, 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편은 원하는 경우, 예를 들어, 컬럼 크로마토그래피(예를 들어, 문헌[Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Work and Burdon, eds., Elsevier, 1980] 참조)에 의해 또는 슈퍼덱스(Superdex)™ 75 컬럼(스웨덴 웁살라 소재의 파마시아 바이오테크 아베(Pharmacia Biotech AB)) 상의 겔 여과 크로마토그래피에 의해 추가로 정제될 수 있다.

[0224] **5.6. 특이적인 항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트**

[0225] 언급된 바와 같이, 항-cMet ADC는 일반적으로 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 링커를 통해, 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 연결된 항-cMet 항원 결합 모이어티, 예를 들어, 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편을 포함한다. 다수의 상이한 세포독성/세포증식억제제를 각 Ab에 부착시켜 ADC를 제조할 수 있다. 이들 작용제는 둘 이상의 경로를 표적화하여, 종양 세포를 사멸시키거나, 종양 세포의 성장을 저지시키거나, 동일한 경로의 다수의 교점을 표적화하거나, 동일한 표적에서 이중 작용할 수 있다(즉, 둘 이상의 상이한 메커니즘을 통한 세포의 성장의 억제 및/또는 사멸).

[0226] 구체적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 구조식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염이다:

[0227] (I) $[D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$

[0228] 상기 식에서, 각각의 "D"는 다른 것들에 독립적으로, 세포독성 및/또는 세포증식억제제("약물")를 나타내며; 각각의 "L"은 다른 것들에 독립적으로, 링커를 나타내며; "Ab"는 항-cMet 항원 결합 모이어티, 예컨대, 항-cMet 항체 또는 결합 단편을 나타내며; 각각의 "XY"는 링커 상의 작용기 R^x와 항원 결합 모이어티 상의 "상보적" 작용기 R^y 간에 형성된 결합을 나타내며; n은 ADC의 Ab에 연결된 약물의 수를 나타낸다.

[0229] 구조식 (I)에 따른 ADC를 구성할 수 있는 다양한 항체 또는 결합 단편(Ab)의 구체적인 구현예는 상기 기재된 항-cMet 항체 및/또는 결합 단편의 다양한 구현예를 포함한다.

[0230] 구조식 (I)의 ADC 또는 염의 몇몇의 구체적인 구현예에서, 각각의 D는 동일하고/거나 각각의 L은 동일하다.

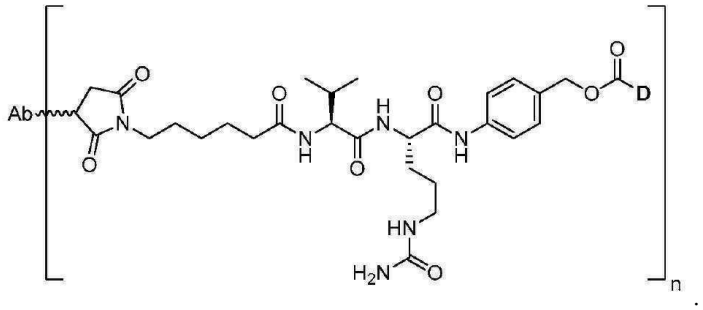
[0231] 항-cMet ADC를 구성할 수 있는 세포독성 및/또는 세포증식억제제(D) 및 링커(L)의 구체적인 구현예 및 항-cMet ADC에 연결된 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수는 하기에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0232] 예시적인 구체적 구현예에서, 항-cMet ADC는 구조식 (I)에 따른 화합물이며, 여기서, 각각의 "D"는 동일하며, 세포-투과 아우리스타틴(예를 들어, 돌라스타틴-10 또는 MMAE) 또는 세포-투과 좁은 홈-결합 DNA 가교제(예를 들어, PBD 또는 PBD 이량체)이며; 각각의 "L"은 동일하고, 리소좀 효소에 의해 절단 가능한 링커이며; 각각의 "XY"는 말레이미드와 술프하이드릴기 간에 형성된 결합이며; "Ab"는 항체 ABT-700(224G11) 또는 cMet와의 결합을 위하여 이러한 항체와 경쟁하는 항체의 6개의 CDR에 상응하는 6개의 CDR을 포함하는 항체이며; n은 2, 3 또

는 4이다. 이러한 예시적인 구현예 또는 구조식 (I)의 항-cMet ADC의 구체적인 구현예에서, "Ab"는 인간화된 항체, 예를 들어, 항체 5D5의 V_H 및 V_L 쇄에 상응하는 V_H 및 V_L 쇄를 포함하는 인간화된 항체이다. 구조식 (I)의 항-cMet ADC의 또 다른 구체적인 구현예에서, Ab는 항체 STI-D0602(소렌토(Sorrento))이다.

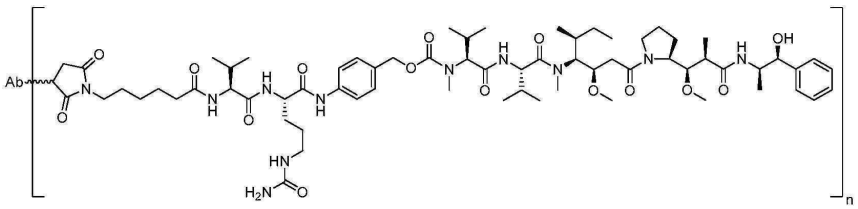
[0233] 예시적인 구체적 구현예에서, 구조식 (I)에 따른 화합물은 구조식 (IIa)의 구조를 갖는다:

[0234] [구조식 IIa]

[0235] 

[0236] 일 구현예에서, 화학식 (IIa)의 화합물에서 Ab는 ABT-700이다.

[0237] 예시적인 구체적 구현예에서, 구조식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하기의 구조를 갖는다:

[0238] 

[0239] 상기 식에서, n은 2 내지 4의 범위의 평균 값을 가지며, Ab는 전장 항-cMet 항체이다.

[0240] 구체적인 구현예에서, 이러한 특정 화학식의 화합물에서 Ab는 ABT-700이다.

[0241] 구체적인 구현예에서, n은 2 내지 4의 범위의 평균 값을 가지며, Ab는 전장 항-cMet 항체이다.

[0242] **5.6.1. 세포독성 및/또는 세포증식억제제**

[0243] 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포 및 특히 암 및/또는 종양 세포의 성장 및/또는 복제를 억제하고/억제하거나 이를 사멸시키는 것으로 알려져 있는 임의의 작용제일 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제 특성을 갖는 수많은 작용제가 문헌에 알려져 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 부류의 비-제한적인 예는 예를 들어, 제한 없이, 방사성핵종, 알킬화제, DNA 가교제, DNA 끼어들기 작용제(예를 들어, 홈 결합 작용제, 예를 들어, 좁은 홈 결합제), 세포 주기 조절제, 아폽토시스 조절제, 키나제 억제제, 단백질 합성 억제제, 미토콘드리아 억제제, 핵 유출 억제제, 국소이성질화효소 I 억제제, 국소이성질화효소 II 억제제, RNA/DNA 항대사물질 및 항유사분열제를 포함한다.

[0244] 소정의 이들 다양한 부류 내의 작용제의 구체적인 비제한적인 예는 하기에 제공되어 있다.

[0245] **알킬화제:** 아살레이(asaley)(L-류신, N-[N-아세틸-4-[비스-(2-클로로에틸)아미노]-DL-페닐알라닐]-, 에틸에스테르); AZQ(1,4-사이클로헥사디엔-1,4-디카밤산, 2,5-비스(1-아지리디닐)-3,6-디옥소-, 디에틸 에스테르); BCNU(N,N'-비스(2-클로로에틸)-N-니트로소우레아); 부술판(1,4-부탄디올 디메탄술포네이트); (카복시프탈라토)플래티늄; CBDCA(시스-(1,1-사이클로부탄디카복실라토)디아민플래티늄(II)); CCNU(N-(2-클로로에틸)-N'-사이클로헥실-N-니트로소우레아); CHIP(이프로플라틴(iproplatin); NSC 256927); 클로람부실; 클로로조토신(chlorozotocin)(2-[[[(2-클로로에틸)니트로소아미노]카보닐]아미노]-2-데옥시-D-글루코피라노스); 시스-플래티늄(시스플라틴(cisplatin)); 클로메손(clomesone); 시아노모르폴리노독소루비신(cyanomorpholinodoxorubicin); 사이클로디손(cyclodisone); 디언하이드로갈락티톨(dianhydrogalactitol)(5,6-디에폭시둘시톨); 플루오로도판(fluorodopan)((5-[(2-클로로에틸)-(2-플루오로에틸)아미노]-6-메틸-우라실); 헵술팜(hepsulfam); 하이칸톤(hycanthone); 인돌리노벤조디아제핀(indolinobenzodiazepine) 이량체 DGN462; 멜팔란(melphalan); 메틸

CCNU((1-(2-클로로에틸)-3-(트랜스-4-메틸사이클로헥산)-1-니트로소우레아); 미토마이신 C; 미토졸라미드(mitozolamide); 질소 머스타드(nitrogen mustard)((비스(2-클로로에틸) 메틸아민 하이드로클로라이드); PCNU((1-(2-클로로에틸)-3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-니트로소우레아)); 피페라진 알킬화제((1-(2-클로로에틸)-4-(3-클로로프로필)-피페라진 디하이드로클로라이드)); 피페라진디온; 피포브로만(pipobroman)(N,N'-비스(3-브로모프로피오닐) 피페라진); 포르피로마이신(porfiromycin)(N-메틸미토마이신 C); 스피로하이단토인 머스타드(spirohydantoin mustard); 테록시론(teroxirone)(트리글리시딜이소시아누레이트); 테트라플라틴(tetraplatin); 티오-테파(thio-tepa)(N,N',N"-트리-1,2-에탄디일티오 포스포르아미드); 트리에틸렌멜라민; 우라실 질소 머스타드(데스메틸도판(desmethyldopan)); Yoshi-864((비스(3-메실옥시 프로필)아민 하이드로클로라이드).

[0246] DNA 알킬화-유사 작용제: 시스플라틴; 카보플라틴(Carboplatin); 네다플라틴(Nedaplatin); 옥살리플라틴(Oxaliplatin); 사트라플라틴(Satraplatin); 트리플라틴 테트라니트레이트(Triplatin tetranitrate); 프로카바진(Procarbazine); 알트레타민(altretamine); 다카바진(dacarbazine); 미토졸로미드(mitozolomide); 테모졸로미드(temozolomide).

[0247] 알킬화 항신생물제: 카보쿠온(Carboquone); 카무스틴(Carmustine); 클로르나파진(Chlornaphazine); 클로로조토신(Chlorozotocin); 듀오카마이신(Duocarmycin); 에보포스파미드(Evofosfamide); 포테무스틴(Fotemustine); 글루포스파미드(Glufosfamide); 로무스틴(Lomustine); 만노술판(Mannosulfan); 니무스틴(Nimustine); 페난트리플라틴(Phenanthriplatin); 피포브로만(Pipobroman); 라니무스틴(Ranimustine); 세무스틴(Semustine); 스트렙토조토신(Streptozotocin); 티오테파(ThioTEPA); 트레오술판(Treosulfan); 트리아지쿠온(Triaziquone); 트리에틸렌멜라민(Triethylenemelamine); 트리플라틴 테트라니트레이트(Triplatin tetranitrate).

[0248] DNA 복제 및 수복 억제제: 알트레타민(Altretamine); 블레오마이신(Bleomycin); 다카바진; 닥티노마이신(Dactinomycin); 미토브로니톨(Mitobronitol); 미토마이신(Mitomycin); 핀지앙마이신(Pingyangmycin); 플리카마이신(Plicamycin); 프로카바진; 테모졸로미드; ABT-888(벨리파립(veliparib)); 올라파립(olaparib); KU-59436; AZD-2281; AG-014699; BSI-201; BGP-15; INO-1001; ONO-2231.

[0249] 세포 주기 조절제: 파클리탁셀(Paclitaxel); Nab-파클리탁셀; 도세탁셀(Docetaxel); 빈크리스틴(Vincristine); 빈블라스틴(Vinblastine); ABT-348; AZD-1152; MLN-8054; VX-680; 오로라(Aurora) A-특이적 키나제 억제제; 오로라 B-특이적 키나제 억제제 및 범-오로라 키나제 억제제; AZD-5438; BMI-1040; BMS-032; BMS-387; CVT-2584; 플라보피리돌(flavopyridol); GPC-286199; MCS-5A; PD0332991; PHA-690509; 셀리시클립(seliciclib)(CYC-202, R-로스코비틴(roscovitine)); ZK-304709; AZD4877, ARRY-520; GSK923295A.

[0250] 아폽토시스 조절제: AT-101((-)고시폴(gossypol)); G3139 또는 오블리메르슨(oblimersen)(Bcl-2-표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드); IPI-194; IPI-565; N-(4-(4-((4'-클로로(1,1'-비페닐)-2-일)메틸)피페라진-1-일벤조일)-4-(((1R)-3-(디메틸아미노)-1-((페닐술파닐)메틸)프로필)아미노)-3-니트로벤젠술폰아미드); N-(4-(4-((2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-1-사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조일)-4-(((1R)-3-(모르폴린-4-일)-1-((페닐술파닐)메틸)프로필)아미노)-3-((트리플루오로메틸)술포닐)벤젠술폰아미드; GX-070(오바토클락스(Obatoclax)®; 1H-인돌, 2-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-)); HGS1029; GDC-0145; GDC-0152; LCL-161; LBW-242; 베네토클락스(venetoclax); TRAIL 또는 사멸 수용체(예를 들어, DR4 및 DR5)를 표적화하는 작용제, 예를 들어, ETR2-ST01, GDC0145, HGS-1029, LBY-135, PRO-1762; 카스파제, 카스파제-조절제, BCL-2 과 구성원, 사멸 도메인 단백질, TNF 과 구성원, 톨(Toll) 과 구성원 및/또는 NF-카파-B 단백질을 표적화하는 약물.

[0251] 혈관신생 억제제: ABT-869; AEE-788; 악시티닙(axitinib)(AG-13736); AZD-2171; CP-547,632; IM-862; 페가프타닙(pegaptamib); 소라페닙(sorafenib); BAY43-9006; 파조파닙(pazopanib)(GW-786034); 바탈라닙(vatalanib)(PTK-787, ZK-222584); 수니티닙(sunitinib); SU-11248; VEGF 트랩(trap); 반데타닙(vandetanib); ABT-165; ZD-6474; DLL4 억제제.

[0252] 프로테아좀 억제제: 보르테조밉(Bortezomib); 카필조밉(Carfilzomib); 에폭소미신(Epoxomicin); 익사조밉(Ixazomib); 살리노스포라미드(Salinosporamide) A.

[0253] 키나제 억제제: 아파티닙(Afatinib); 악시티닙(Axitinib); 보수티닙(Bosutinib); 크리조티닙(Crizotinib); 다사티닙(Dasatinib); 에를로티닙; 포스타마티닙(Fostamatinib); 제피티닙(Gefitinib); 이브루티닙(Ibrutinib); 이마티닙(Imatinib); 라파티닙(Lapatinib); 렌바티닙(Lenvatinib); 무브리티닙(Mubritinib); 닐로티닙

(Nilotinib); 파조파닙(Pazopanib); 페가프타닙(Pegaptanib); 소라페닙(Sorafenib); 수니티닙(Sunitinib); SU6656; 반데타닙(Vandetanib); 베무라페닙(Vemurafenib); CEP-701(레사우르티닙(lesaurtinib)); XL019; INCB018424(룩솔리티닙(ruxolitinib)); ARRY-142886(셀레메티닙(selemetinib)); ARRY-438162(비니메티닙(binimetinib)); PD-325901; PD-98059; AP-23573; CCI-779; 에베롤리무스(everolimus); RAD-001; 라파마이신(rapamycin); 템시롤리무스(temsirolimus); PI-103, PP242, PP30, 토린(Torin) 1을 포함하는 ATP-경쟁적 TORC1/TORC2 억제제; LY294002; XL-147; CAL-120; ONC-21; AEZS-127; ETP-45658; PX-866; GDC-0941; BGT226; BEZ235; XL765.

[0254] **단백질 합성 억제제**: 스트렙토마이신(Streptomycin); 디하이드로스트렙토마이신(Dihydrostreptomycin); 네오마이신(Neomycin); 프라마이세틴(Framycetin); 파로모마이신(Paromomycin); 리보스타마이신(Ribostamycin); 카나마이신(Kanamycin); 아미카신(Amikacin); 아베카신(Arbekacin); 베카나마이신(Bekanamycin); 디베카신(Dibekacin); 토브라마이신(Tobramycin); 스펙티노마이신(Spectinomycin); 하이그로마이신(Hygromycin) B; 파로모마이신(Paromomycin); 젠타미신(Gentamicin); 네틸미신(Netilmicin); 시소미신(Sisomicin); 이세파미신(Isepamicin); 베르다미신(Verdamicin); 아스트로미신(Astromicin); 테트라사이클린; 독시사이클린(Doxycycline); 클로르테트라사이클린(Chlortetracycline); 클로모사이클린(Clomocycline); 데메클로사이클린(Demeclocycline); 라이메사이클린(Lymecycline); 메클로사이클린(Meclocycline); 메타사이클린(Metacycline); 미노사이클린(Minocycline); 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline); 페니메피사이클린(Penimepicycline); 롤리테트라사이클린(Rolitetracycline); 테트라사이클린(Tetracycline); 글리실사이클린(Glycylcyclines); 티게사이클린(Tigecycline); 옥사졸리디논(Oxazolidinone); 에페레졸리드(Eperezolid); 리네졸리드(Linezolid); 포시졸리드(Posizolid); 라데졸리드(Radezolid); 란베졸리드(Ranbezolid); 수테졸리드(Sutezolid); 테디졸리드(Tedizolid); 퀩티딜 트랜스퍼라제 억제제; 클로람페니콜(Chloramphenicol); 아지담페니콜(Azidamfenicol); 티암페니콜(Thiamphenicol); 플로르페니콜(Florfenicol); 플루로무틸린(Pleuromutilins); 레타파물린(Retapamulin); 티아물린(Tiamulin); 발네물린(Valnemulin); 아지트로마이신(Azithromycin); 클라리트로마이신(Clarithromycin); 디리트로마이신(Dirithromycin); 에리트로마이신(Erythromycin); 플루리트로마이신(Flurithromycin); 조사마이신(Josamycin); 미데카마이신(Midecamycin); 미오카마이신(Miocamycin); 올레안도마이신(Oleandomycin); 로키타마이신(Rokitamycin); 록시트로마이신(Roxithromycin); 스피라마이신(Spiramycin); 트롤레안도마이신(Troleandomycin); 타일로신(Tylosin); 케톨리드(Ketolides); 텔리트로마이신(Telithromycin); 세트로마이신(Cethromycin); 솔리트로마이신(Solithromycin); 클린다마이신(Clindamycin); 린코마이신(Lincomycin); 피를리마이신(Pirlimycin); 스트렙토그라민스(Streptogramins); 프리스티나마이신(Pristinamycin); 퀴누프리스틴(Quinupristin)/달포프리스틴(dalfopristin); 버지니아마이신(Virginiamycin).

[0255] **히스톤 데아세틸라제 억제제**: 보리노스타트(Vorinostat); 로미뎁신(Romidepsin); 키다미드(Chidamide); 파노비노스타트(Panobinostat); 발프로산(Valproic acid); 벨리노스타트(Belinostat); 보세티노스타트(Mocetinostat); 아벡시노스타트(Abexinostat); 엔티노스타트(Entinostat); SB939(프라시노스타트(pracinostat)); 레스미노스타트(Resminostat); 지비노스타트(Givinostat); 퀴시노스타트(Quisinostat); 티오우레이도부티로니트릴(thioureidobutyronitrile)(케베트린(Kevetrin)™); CUDC-10; CHR-2845(테피노스타트(tefinostat)); CHR-3996; 4SC-202; CG200745; ACY-1215(로실리노스타트(rocilinostat)); ME-344; 술포라판(sulforaphane).

[0256] **국소이성질화효소 I 억제제**: 캄프토테신(camptothecin); 다양한 캄프토테신 유도체 및 유사체(예를 들어, NSC 100880, NSC 603071, NSC 107124, NSC 643833, NSC 629971, NSC 295500, NSC 249910, NSC 606985, NSC 74028, NSC 176323, NSC 295501, NSC 606172, NSC 606173, NSC 610458, NSC 618939, NSC 610457, NSC 610459, NSC 606499, NSC 610456, NSC 364830 및 NSC 606497); 모르폴리니스옥소루비신(morpholinisoxorubicin); SN-38.

[0257] **국소이성질화효소 II 억제제**: 독소루비신(doxorubicin); 아모나피드(amonafide)(벤즈이소퀴놀린디온); m-AMSA(4'-(9-아크리디닐아미노)-3'-메톡시메탄술폰아닐리드); 안트라피라졸 유도체((NSC 355644); 에토포시드(etoposide)(VP-16); 피라졸로아크리딘(pyrazoloacridine)((피라졸로[3,4,5-kl]아크리딘-2(6H)-프로판아민, 9-메톡시-N,N-디메틸-5-니트로-, 모노메탄술포네이트); 비산트렌(bisantrene) 하이드로클로라이드; 다우노루비신(daunorubicin); 데옥시독소루비신(deoxydoxorubicin); 미톡산트론(mitoxantrone); 메노가릴(menogaril); N,N-디벤질 다우노마이신; 옥산트라졸(oxanthrazole); 루비다존(rubidazone); 테니포시드(teniposide).

[0258] **DNA 끼어들기 작용제**: 안트라마이신(anthramycin); 치카마이신(chicamycin) A; 토마이마이신(tomaymycin); DC-81; 시비로마이신(sibiromycin); 피롤로벤조디아제핀 유도체; SGD-1882((S)-2-(4-아미노페닐)-7-메톡시-8-(3-(((S)-7-메톡시-2-(4-메톡시페닐)-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥

시)프로폭시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온); SG2000(SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(7-메톡시-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온)).

[0259] **RNA/DNA 항대사물질**: L-알라노신(alanosine); 5-아자시티딘; 5-플루오로우라실; 아시비신(acivicin); 아미노프테린(aminopterin) 유도체 N-[2-클로로-5-[[(2, 4-디아미노-5-메틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일] L-아스파르트산(NSC 132483); 아미노프테린 유도체 N-[4-[[(2,4-디아미노-5-에틸-6-퀴나졸리닐)메틸]아미노]벤조일] L-아스파르트산; 아미노프테린 유도체 N-[2-클로로-4-[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸] 아미노]벤조일] L-아스파르트산 일수화물; 항엽산 PT523((N^{α}-(4-아미노-4-데옥시프테로일)-N^{γ}-헤미프탈로일-L-오르니틴)); 베이커의 가용성 안티폴(Baker's soluble antifol)(NSC 139105); 디클로랄릴 로손(dichlorallyl lawsone)((2-(3,3-디클로로알릴)-3-하이드록시-1,4-나프토퀴논); 브레퀴나르(brequinar); 프토라푸르(ftorafur)((전구-약물; 5-플루오로-1-(테트라하이드로-2-푸릴)-우라실); 5,6-디하이드로-5-아자시티딘; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 유도체(N-[[4-[[(2,4-디아미노-6-프테리디닐)메틸]메틸아미노]-1-나프탈레닐]카보닐] L-글루탐산); PALA((N-(포스포노아세틸)-L-아스파르테이트); 피라조푸린(pyrazofurin); 트리메트렉세이트(trimetrexate).

[0260] **DNA 항대사물질**: 3-HP; 2'-데옥시-5-플루오로우리딘; 5-HP; α-TGDR(α-2'-데옥시-6-티오구아노신); 아피디콜린 글리시네이트(aphidicolin glycinate); ara C(시토신 아라비노시드); 5-아자-2'-데옥시시티딘; β-TGDR(β-2'-데옥시-6-티오구아노신); 사이클로시티딘; 구아나졸(guanazole); 하이드록시우레아; 이노신 글리코디알데히드; 마크베신(macbecin) II; 피라졸로이미다졸; 티오구아닌; 티오퓨린.

[0261] **미토콘드리아 억제제**: 판크라티스타틴(pancratistatin); 펜판스타틴(phenpanstatin); 로다민(rhodamine)-123; 에델포신(edelfosine); d-알파-토코페놀 숙시네이트; 화합물 11β; 아스피린; 엘립티신(ellipticine); 베르베린(berberine); 세룰레닌(cerulenin); GX015-070(오바토클락스(Obatoclax)®; 1H-인돌, 2-(2-((3,5-디메틸-1H-피롤-2-일)메틸렌)-3-메톡시-2H-피롤-5-일)-); 셀라스트롤(celastrol)(트리프테린(tripterine)); 메트포르민(metformin); 브릴리언트 그린(Brilliant green); ME-344.

[0262] **항유사분열제**: 알로콜히친(allocolchicine); 아우리스타틴, 예컨대 MMAE(모노메틸 아우리스타틴 E) 및 MMAF(모노메틸 아우리스타틴 F); 할리콘드린(halichondrin) B; 세마도틴(cemadotin); 콜히친(colchicine); 콜히친 유도체(N-벤조일-데아세틸 벤즈아미드); 돌라스타틴-10; 돌라스타틴-15; 메이탄신(maytansine); 메이탄시노이드(maytansinoid), 예컨대 DM1(N_2'-데아세틸-N_2'-(3-머캅토-1-옥소프로필)-메이탄신); 로족신(rhozoxin); 파클리탁셀(paclitaxel); 파클리탁셀 유도체((2'-N-[3-(디메틸아미노)프로필]글루타라메이트 파클리탁셀); 도세탁셀(docetaxel); 티오콜히친(thiocolchicine); 트리틀 시스테인(trityl cysteine); 빈블라스틴 술페이트(vinblastine sulfate); 빈크리스틴 술페이트.

[0263] **핵 유출 억제제**: 칼리스타틴(callystatin) A; 델락톤마이신(delactonmycin); KPT-185(프로판-2-일 (Z)-3-[3-[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아졸-1-일]프로프-2-에노에이트); 카주사마이신(kazusamycin) A; 렙톨스타틴(leptolstatin); 렙토푸라닌(leptofuranin) A; 렙토마이신(leptomycin) B; 라트자돈(ratjadone); 베르디넥소르(Verdinexor)((Z)-3-[3-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아졸-1-일]-N'-피리딘-2-일 프로프-2-엔하이드라지드).

[0264] **호르몬 요법제**: 아나스트로졸(anastrozole); 엑세메스탄(exemestane); 아족시펜(arzoxifene); 비칼루타미드(bicalutamide); 세트로렐릭스(cetrorelix); 데가렐릭스(degarelix); 데슬로렐린(deslorelin); 트릴로스탄(trilostane); 덱사메타손(dexamethasone); 플루타미드(flutamide); 랄록시펜(raloxifene); 파드로졸(fadrozole); 토레미펜(toremifene); 풀베스트란트(fulvestrant); 레트로졸(letrozole); 포르메스탄(formestane); 글루코코르티코이드(glucocorticoids); 독세칼시페롤(doxercalciferol); 세벨라머(sevelamer) 카보네이트; 라소폭시펜(lasofoxifene); 류프롤리드(leuprolide) 아세테이트; 메게스테롤(megesterol); 미페프리스톤(mifepristone); 닐루타미드(nilutamide); 타목시펜(tamoxifen) 시트레이트; 아바렐릭스(abarelix); 프레드니손(prednisone); 피나스테리드(finasteride); 릴로스탄(rilostane); 부세렐린(buserelin); 황체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH); 히스트렐린(Histrelin); 트릴로스탄(trilostane) 또는 모드라스탄(modrastane); 포스렐린(fosrelin); 고세렐린(goserelin).

[0265] 항체 및/또는 결합 단편으로의 부착 부위를 포함하거나 이를 포함하도록 변형될 수 있는 이들 작용제 중 임의의 것은 항-cMet ADC에 포함될 수 있다.

[0266] 숙련자는 또한, 상기 작용 메커니즘이 상호 배타적이지 않으며, 일부 구현예에서, 1가지 초과의 작용 메커니즘

을 통하여 cMet-발현(본원에 cMet+ 종양으로 지칭) 또는 cMet-과발현 종양에 대하여 항종양 활성을 가할 수 있는 항-cMet ADC를 사용하는 것이 바람직할 수 있음을 인식할 것이다. 구체적인 예로서, 이러한 항-cMet ADC는 절단 가능한 링커를 통해 항-cMet 항체에 연결되는 cMet+/과발현 종양 및 cMet-음성 종양 세포 둘 모두에 대하여 세포독성 및/또는 세포증식억제성인 세포-투과 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함할 수 있다.

[0267] 따라서, 일부 구현예에서, 항-cMet ADC에 포함되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 ADC의 절단 시에 세포막을 횡단할 수 있다("세포 투과 가능한 세포증식억제 및/또는 세포독성제"). 구체적인 관심 세포독성 및/또는 세포증식억제제 및/또는 이러한 작용제를 포함하는 ADC의 절단 생성물을 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있는 일상적인 방법을 사용하여 세포막을 횡단하는 능력에 대하여 시험할 수 있다. 막을 가로지르는 분자의 투과성(P)은 $P = KD/\Delta x$로 표현될 수 있으며, 여기서, K는 분배 계수이며, D는 확산 계수이며, Δx는 세포막의 두께이다. 확산 계수(D)는 분자량 또는 분자의 크기에 따른 세포질로의 유입 속도의 척도이다. K는 지질 중 물질의 용해도의 척도이다. 낮은 값의 K는 지질 중에서 용해성이 아닌 물과 같은 분자를 설명한다. 그래프에 의해, D 및 Δx가 상수인 경우 분배 계수(K)의 함수로서 투과성(P)이 선형으로 증가할 것이 예상된다(문헌[Walter & Gutknecht, 1986, "Permeability of small nonelectrolytes through lipid bilayer membranes," Journal of Membrane Biology 90:207-217]; 문헌[Diamond & Katz, 1974, "Interpretation of nonelectrolyte partition coefficients between dimyristoyl lecithin and water," Journal of Membrane Biology 17:121-154]).

[0268] 구체적인 구현예에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과성 항유사분열제이다.

[0269] 또 다른 구체적인 구현예에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과성 아우리스타틴, 예컨대 돌라스타틴-10 또는 MMAE이다.

[0270] 또 다른 구체적인 구현예에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 세포-투과성 좁은 홈-결합 DNA 가교제, 예컨대, 피롤로벤조디아제핀("PBD") 이량체이다.

[0271] **5.6.2. 링커**

[0272] 본원에 기재된 항-cMet ADC에서, 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 링커를 통하여 항원 결합 모이어티에 연결된다. 링커는 짧거나, 길거나, 소수성이거나, 친수성이거나, 유연성이거나, 경성이거나, 링커가 상이한 특성을 갖는 세그먼트를 포함할 수 있도록 각각 독립적으로 상기 언급된 특성 중 하나 이상을 갖는 세그먼트로 구성될 수 있다. 링커는 다가여서, 이들이 1가지 초과의 작용제를 항체 상의 단일의 부위에 공유 결합되게 하거나, 1가여서, 이들이 단일의 작용제를 항체 상의 단일의 부위에 공유 결합되게 할 수 있다.

[0273] 숙련자에 의해 인지될 것처럼, 링커는 한 위치에서 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 공유 결합을 형성하고, 또 다른 위치에서 항원 결합 모이어티에 공유 결합을 형성함으로써 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항원 결합 모이어티에 연결한다. 공유 결합은 링커 상의 작용기와 작용제 및 항원 결합 모이어티 상의 작용기 간의 반응에 의해 형성된다. 본원에 사용되는 바와 같은 표현 "링커"는 (i) 링커를 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 공유 결합시킬 수 있는 작용기, 및 링커를 항원 결합 모이어티, 예컨대 항체에 공유 결합시킬 수 있는 작용기를 포함하는 컨쥬게이트되지 않은 형태의 링커; (ii) 링커를 항원 결합 모이어티, 예컨대 항체에 공유 결합시킬 수 있는 작용기를 포함하며, 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 공유 결합되거나, 그 역인 부분적으로 컨쥬게이트된 형태의 링커; 및 (iii) 세포독성 및/또는 세포증식억제제 및 항원 결합 모이어티, 예컨대 항체 둘 모두에 공유 결합된 완전히 컨쥬게이트된 형태의 링커를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 기재된 링커 및 ADC, 및 링커-작용제를 항체에 컨쥬게이트시키기 위해 사용되는 신톤(synthon)의 일부 구체적인 구현예에서, 링커 상의 작용기를 포함하는 모이어티 및 링커와 항체 간에 형성된 공유 결합은 구체적으로 각각 R^x 및 XY로 예시되어 있다.

[0274] 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결하는 링커는 길거나, 짧거나, 유연성이거나, 경성이거나, 친수성이거나, 소수성 성질일 수 있거나, 상이한 특징을 갖는 세그먼트, 예컨대 유연성의 세그먼트, 경성의 세그먼트 등을 포함할 수 있다. 링커는 세포외 환경에 대해 화학적으로 안정할 수 있으며, 예를 들어, 혈류에서 화학적으로 안정할 수 있거나, 세포외 환경에서 안정하지 않으며, 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 방출시키는 결합을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 세포 내의 항-cMet ADC의 내재화 시에 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 방출시키도록 설계된 결합을 포함한다. 일부 구체적인 구현예에서, 링커는 세포 내측에서 특이적으로 또는 비특이적으로 절단되고/절단되거나 파괴되거나 다르게는 파단되도록 설계된 결합을 포함한다. ADC의 맥락에서 약물을 항원 결합 모이어티, 예컨대, 항체에 연결시키는데 유용한 매우 다양한 링커가 해당 분야에 알려져 있다. 이들 링커 및 다른 링커 중 임의의 것을 사용하여 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 본원에 기재된 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결시킬 수 있다.

[0275] 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 결합된 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수("약물-대-항체 비", 또는 "DAR"로 지칭)는 달라질 수 있으며, 오직 항원 결합 모이어티 상의 이용 가능한 부착 부위의 수 및 단일의 링커에 연결된 작용제의 수에 의해서만 제한될 것이다. 전형적으로, 링커는 단일의 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항-cMet ADC의 항원 결합 모이어티에 연결시킬 것이다. 하나 초과의 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함하는 항-cMet ADC의 구현예에서, 각각의 작용제는 동일하거나 상이할 수 있다. 항-cMet ADC가 사용 및/또는 보관 조건 하에서 허용 가능하지 않은 수준의 응집을 나타내지 않는 한, 20 또는 훨씬 더 높은 DAR을 갖는 항-cMet ADC가 고려된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-cMet ADC는 약 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4의 범위의 DAR을 가질 수 있다. 구체적인 특정 구현예에서, 항-cMet ADC는 2, 3 또는 4의 DAR을 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 항-Cmet ADC는 3.1의 평균 DAR을 갖는다.

[0276] 링커는 바람직하게는 세포 외측의 조건에 대하여 화학적으로 안정하지만, 그럴 필요는 없으며, 세포 내측에서 절단되고/절단되거나, 파괴되고/파괴되거나, 다르게는 특이적으로 분해되도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 세포 내측에서 특이적으로 절단하거나 분해하도록 설계되지 않은 링커가 사용될 수 있다. 불안정한 링커에 대하여 안정한 링커의 선택은 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 독성에 따라 달라질 수 있다. ADC의 맥락에서 약물을 항체에 연결시키는 데 유용한 매우 다양한 링커가 해당 분야에 알려져 있다. 이들 링커 중 임의의 것 및 다른 링커를 사용하여, 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 본원에 기재된 ADC의 항체에 연결시킬 수 있다.

[0277] 단일의 항체 분자에 많은 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 연결하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 다가 링커는 예를 들어, WO 2009/073445호; WO 2010/068795호; WO 2010/138719호; WO 2011/120053호; WO 2011/171020호; WO 2013/096901호; WO 2014/008375호; WO 2014/093379호; WO 2014/093394호; WO 2014/093640호에 기재되어 있으며, 이의 내용은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 예를 들어, Mersana 등에 의해 개발된 플렉시머(Fleximer) 링커 기술은 고-DAR ADC가 우수한 물리화학적 특성을 가질 수 있는 가능성을 갖는다. 하기 나타낸 바와 같이, Mersana 기술은 약물 분자를 에스테르 결합의 서열을 통해 가용화 폴리-아세탈 백본으로 혼입시키는 것에 기초한다. 상기 방법은 고도로 로딩된 ADC(최대 20의 DAR)를 가능하게 하면서, 우수한 물리화학적 특성을 유지한다.

[0278] 수지형 링커의 추가의 예는 US 2006/116422호; US 2005/271615호; 문헌[de Groot et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4490-4494]; 문헌[Amir et al (2003) Angew. Chem. Int. Ed. 42:4494-4499]; 문헌[Shamis et al (2004) J. Am. Chem. Soc. 126:1726-1731]; 문헌[Sun et al (2002) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12:2213-2215]; 문헌[Sun et al (2003) Bioorganic & Medicinal Chemistry 11:1761-1768]; 문헌[King et al (2002) Tetrahedron Letters 43:1987-1990]에서 찾을 수 있으며, 이의 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0279] 사용될 수 있는 예시적인 1가 링커가 예를 들어, 문헌[Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100]; 문헌[Kitson et al., 2013, CROs/CMOs - Chemica Oggi - Chemistry Today 31(4):30-38]; 문헌[Ducry et al., 2010, Bioconjugate Chem. 21:5-13]; 문헌[Zhao et al., 2011, J. Med. Chem. 54:3606-3623]; 미국 특허 제7,223,837호; 미국 특허 제8,568,728호; 미국 특허 제8,535,678호; 및 WO2004010957호에 기재되어 있으며, 이의 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0280] 예를 들어, 비제한적으로, 본원에 기재된 항-cMet ADC에 포함될 수 있는 몇몇의 절단 가능한 및 절단 가능하지 않은 링커가 하기 기재된다.

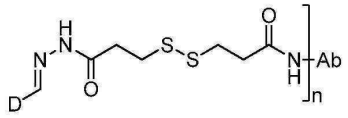
[0281] **5.6.2.1. 절단 가능한 링커**

[0282] 특정 구현예에서, 선택된 링커는 생체 내에서 절단 가능하다. 절단 가능한 링커는 화학적으로 또는 효소적으로 불안정하거나 분해 가능한 결합을 포함할 수 있다. 절단 가능한 링커는 일반적으로 세포 내측의 과정, 예를 들어, 세포질에서의 환원, 리소좀 내의 산성 조건으로의 노출 또는 세포 내측의 특이적인 프로테아제 또는 다른 효소에 의한 절단에 의존하여 약물을 유리시킨다. 절단 가능한 링커는 일반적으로 화학적으로 또는 효소적으로 절단 가능한 하나 이상의 화학적 결합을 혼입시키나, 링커의 나머지는 절단 가능하지 않다. 특정 구현예에서, 링커는 화학적으로 불안정한 기, 예컨대 하이드라존 및/또는 이황화물 기를 포함한다. 화학적으로 불안정한 기를 포함하는 링커는 혈장과 일부 세포질 구획 간의 차별적인 특성을 이용한다. 하이드라존 함유 링커에 있어서 약물 방출을 용이하게 하기 위한 세포내 조건은 엔도솜 및 리소좀의 산성 환경인 한편, 이황화물 함유 링커는 높은 티올 농도, 예를 들어, 글루타티온을 함유하는 세포질에서 환원된다. 특정 구현예에서, 화학적으로 불안정한 기를 포함하는 링커의 혈장 안정성은 화학적으로 불안정한 기 가까이에 치환기를 사용하여 입체 장해를 도입함으로써 증가될 수 있다.

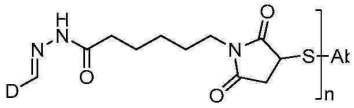
[0283] 산-불안정 기, 예컨대 하이드라존은 혈액의 중성 pH 환경(pH 7.3 내지 7.5)에서 전신 순환 동안 온전하게 유지되며, 일단 ADC가 세포의 약산성 엔도솜(pH 5.0 내지 6.5) 및 리소좀(pH 4.5 내지 5.0) 구획 내로 내재화되면, 가수분해를 겪고 약물을 방출시킨다. 이러한 pH 의존적 방출 메커니즘은 약물의 비특이적인 방출과 관련된다. 링커의 하이드라존 기의 안정성을 증가시키기 위하여, 링커는 화학적 변형, 예를 들어, 치환에 의해 달라져, 순환계에서의 소실을 최소화시키면서, 리소좀 내의 더욱 효율적인 방출을 달성하기 위한 조정을 가능하게 할 수 있다.

[0284] 하이드라존-함유 링커는 추가의 절단 부위, 예컨대, 추가의 산-불안정 절단 부위 및/또는 효소적 불안정 절단 부위를 함유할 수 있다. 예시적인 하이드라존-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기의 구조를 포함한다:

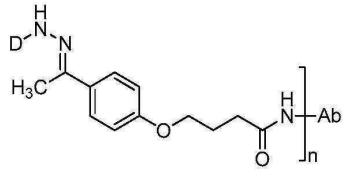
(Ig)



(Ih)



(Ii)



[0285]

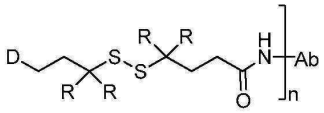
[0286] 상기 식에서,

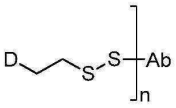
[0287] D 및 Ab는 각각 세포독성 및/또는 세포증식억제제(약물) 및 항체를 나타내며, n은 항체에 연결된 약물-링커의 수를 나타낸다. 특정 링커, 예컨대 링커(Ig)에서, 링커는 2개의 절단 가능한 기 - 이황화물 및 하이드라존 모이어티를 포함한다. 이러한 링커를 위하여, 변형되지 않은 유리 약물의 효율적인 방출은 산성 pH 또는 이황화물 환원 및 산성 pH를 필요로 한다. 링커, 예컨대, (Ih) 및 (Ii)는 단일의 하이드라존 절단 부위와 함께 효율적인 것으로 나타났다.

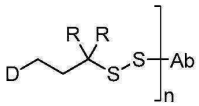
[0288] 링커에 포함될 수 있는 다른 산-불안정 기는 시스-아코니틸-함유 링커를 포함한다. 시스-아코니틸 화학물질은 아미드 결합에 인접한 카복실산을 사용하여, 산성 조건 하에서 아미드 가수분해를 촉진시킨다.

[0289] 또한, 절단 가능한 링커는 이황화 기를 포함할 수 있다. 이황화물은 생리학적 pH에서 열역학적으로 안정하며, 세포 내측으로의 내재화 시에 약물을 방출시키도록 설계되며, 세포질은 세포외 환경에 비하여 유의미하게 더 환원성인 환경을 제공한다. 이황화 결합의 절개는 일반적으로 이황화물-함유 링커가 순환계에서 상당히 안정하여, 약물을 세포질에 선택적으로 방출하도록, 세포질 티올 보조인자, 예컨대 (환원된) 글루타티온(GSH)의 존재를 필요로 한다. 또한, 이황화 결합을 절단할 수 있는 세포내 효소 단백질 이황화물 이성질화효소 또는 유사 효소는 또한 세포 내측의 이황화 결합의 우선적인 절단에 기여할 수 있다. GSH는 세포에서 0.5 mM 내지 10 mM의 농도 범위로 존재하는 것으로 보고되어 있으며, 이는 순환계에서 대략 5 μM의 유의미하게 더 낮은 농도의 GSH 또는 시스테인, 가장 풍부한 저 분자량 티올과 비교된다. 불규칙적인 혈류가 저산소 상태를 야기하는 종양 세포는 환원 효소의 활성의 증가를 초래하며, 이에 따라, 훨씬 더 높은 글루타티온 농도를 초래한다. 특정 구현예에서, 이황화물-함유 링커의 생체 내 안정성은 링커의 화학적 변형, 예를 들어, 이황화 결합에 인접한 입체 장해의 이용에 의해 향상될 수 있다.

[0290] 예시적인 이황화물-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기의 구조를 포함한다:

(Ij) 

(Ik) 

(II) 

[0291]

[0292] 상기 식에서, D 및 Ab는 각각 약물 및 항체를 나타내며, n은 항체에 연결된 약물-링커의 수를 나타내며, R은 각 경우에, 예를 들어, 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 이황화 결합에 인접한 입체 장해의 증가는 링커의 안정성을 증가시킨다. 구조, 예컨대 (Ij) 및 (Il)은 하나 이상의 R 기가 저급 알킬, 예컨대 메틸로부터 선택되는 경우 증가된 생체 내 안정성을 보인다.

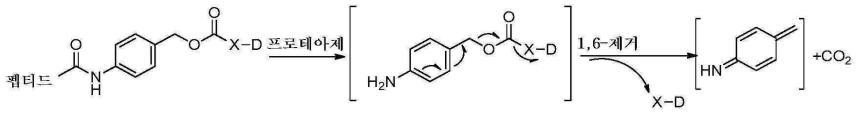
[0293] 사용될 수 있는 또 다른 유형의 절단 가능한 링커는 효소에 의해 특이적으로 절단되는 링커이다. 이러한 링커는 전형적으로 펩티드-기반이거나, 효소에 대한 기질로서 작용하는 펩티드 영역을 포함한다. 펩티드 기반의 링커는 화학적 불안정 링커보다 혈장 및 세포외 환경에서 더욱 안정한 경향이 있다. 리소좀 단백질 가수분해 효소가 리소좀에 비하여 혈액의 바람직하지 않게 높은 pH 값 및 내인성 억제제로 인하여 혈 중에서 매우 낮은 활성을 갖기 때문에, 펩티드 결합은 일반적으로 우수한 혈청 안정성을 갖는다. 항체로부터의 약물의 방출은 특이적으로 리소좀 프로테아제, 예를 들어, 카텝신 및 플라스민의 작용으로 인하여 발생한다. 이들 프로테아제는 특정 종양 세포에서 상승된 수준으로 존재할 수 있다.

[0294] 예시적인 구현예에서, 절단 가능한 펩티드는 테트라펩티드, 예컨대, Gly-Phe-Leu-Gly(SEQ ID NO:98), Ala-Leu-Ala-Leu(SEQ ID NO:99) 또는 디펩티드, 예컨대, Val-Cit, Val-Ala, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Val-(D)Asp, Phe-Lys, Ile-Val, Asp-Val, His-Val, NorVal-(D)Asp, Ala-(D)Asp, Met-Lys, Asn-Lys, Ile-Pro, Me3Lys-Pro, 페닐Gly-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys, Met-(D)Lys, Asn-(D)Lys으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 디펩티드는 더 긴 펩티드의 소수성으로 인하여 더 긴 폴리펩티드보다 바람직하다.

[0295] 약물, 예컨대 독소루비신, 미토마이신, 캄프토테신, 탈리소마이신(tallysomycin) 및 아우리스타틴/아우리스타틴과 구성원을 항체에 연결시키기에 유용한 다양한 디펩티드-기반의 절단 가능한 링커가 기재되어 있다(각각이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Dubowchik et al., 1998, J. Org. Chem. 67:1866-1872]; 문헌[Dubowchik et al., 1998, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8(21):3341-3346]; 문헌[Walker et al., 2002, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:217-219]; 문헌[Walker et al., 2004, Bioorg. Med. Chem. Lett.14:4323-4327]; 및 문헌[Francisco et al., 2003, Blood 102:1458-1465], 문헌[Dornina et al., 2008, Bioconjugate Chemistry 19:1960-1963] 참조). 모든 이들 디펩티드 링커 또는 변형된 버전의 이들 디펩티드 링커는 본원에 기재된 ADC에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 디펩티드 링커는 ADC, 예컨대, 시애틀 지네틱스(Seattle Genetics)의 브렌툭시맙(Brentuximab) 벤도틴(Vendotin) SGN-35(애드세트리스(Adcetris)™), 시애틀 제네틱스 SGN-75(항-CD-70, Val-Cit-MMAF), 셀덱스 테라퓨틱스(Celldex Therapeutics) 글렘바투무맙(glembatumumab)(CDX-011)(항-NMB, Val-Cit-MMAE) 및 사이토겐(Cytogen) PSMA-ADC(PSMA-ADC-1301)(항-PSMA, Val-Cit-MMAE)에서 관찰되는 것들을 포함한다.

[0296] 효소적으로 절단 가능한 링커는 자가-파괴성 스페이서를 포함하여 효소적 절단 부위로부터 약물을 공간적으로 분리할 수 있다. 펩티드 링커로의 약물의 직접적인 부착은 약물의 아미노산 부가물의 단백질 가수분해적 방출을 초래하여, 그에 의해, 이의 활성을 손상시킬 수 있다. 자가-파괴성 스페이서의 이용은 아미드 결합 가수분해 시에 완전히 활성인, 화학적으로 변형되지 않은 약물의 제거를 가능하게 한다.

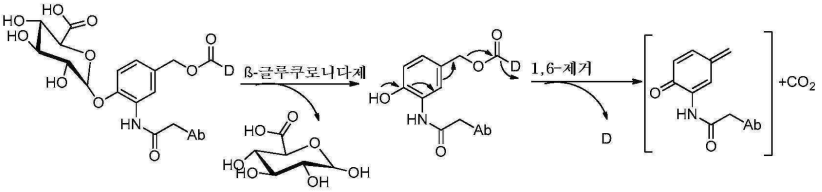
[0297] 하나의 자가-파괴성 스페이서는 이작용성 파라-아미노벤질 알코올 기이며, 이는 아미노 기를 통해 펩티드에 연결되어 아미드 결합을 형성하는 한편, 아민 함유 약물은 카바메이트 작용기를 통하여 링커(PABC)의 벤질 하이드록실 기에 부착될 수 있다. 생성된 전구약물은 프로테아제-매개의 절단 시에 활성화되어, 1,6-제거 반응을 야기하여, 변형되지 않은 약물, 이산화탄소 및 링커 기의 나머지를 방출시킨다. 하기의 반응식은 p-아미도벤질 에테르의 단편화 및 약물의 방출을 도시한 것이다:

[0298] 

[0299] 상기 식에서, X-D는 변형되지 않은 약물을 나타낸다.

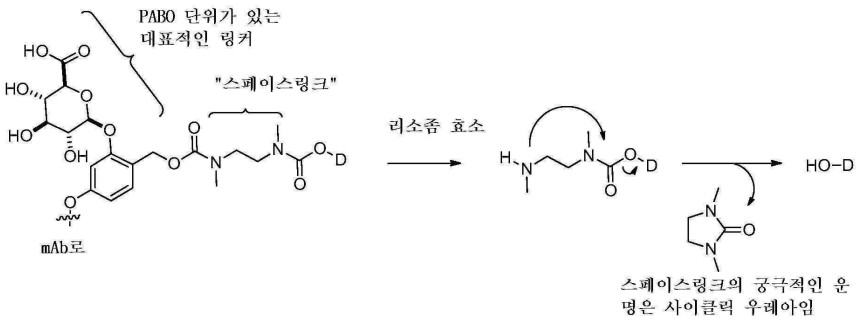
[0300] 또한, 이러한 자가-파괴성 기의 헤테로사이클릭 변이체가 기재되어 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 US 7,989,434호를 참조한다.

[0301] 일부 구현예에서, 효소적으로 절단 가능한 링커는 β-글루쿠론산-기반의 링커이다. 약물의 용이한 방출은 리소좀 효소 β-글루쿠로니다제에 의한 β-글루쿠로니드 글리코시드 결합의 절단을 통해 실현될 수 있다. 이러한 효소는 리소좀 내에 풍부하게 존재하며, 일부 종양 유형에서 과발현되는 한편, 세포 외측의 효소 활성은 낮다. β-글루쿠론산-기반의 링커를 사용하여, β-글루쿠로니드의 친수성 성질로 인하여 ADC가 응집을 겪는 경향을 방해할 수 있다. 일부 구현예에서, β-글루쿠론산-기반의 링커는 소수성 약물에 연결된 ADC에 대한 링커로서 바람직하다. 하기의 반응식은 β-글루쿠론산-기반의 링커를 함유하는 ADC 및 이로부터의 약물의 방출을 도시한 것이다:

[0302] 

[0303] 약물, 예컨대, 아우리스타틴, 캄프토테신 및 독소루비신 유도체, CBI 좁은 홈 결합제 및 심베린(psymberin)을 항체에 연결시키는데 유용한 다양한 절단 가능한 β-글루쿠론산-기반의 링커가 기재되어 있다(각각이 본원에 참조로 포함되는 문헌[Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Media, LLC, 2013]; 문헌[Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17:831-840]; 문헌[Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280]; 및 문헌[Jiang et al., 2005, J. Am. Chem. Soc. 127:11254-11255] 참조). 이들 β-글루쿠론산-기반의 링커의 전부가 본원에 기재된 항-cMet ADC에 사용될 수 있다.

[0304] 또한, 페놀 기를 함유하는 세포독성 및/또는 세포증식억제제는 페놀 산소를 통해 링커에 공유 결합될 수 있다. WO 2007/089149호에 기재된 하나의 이러한 링커는 디아미노-에탄 "스페이스링크(SpaceLink)"를 종래의 "PABO"-기반의 자가-파괴성 기와 함께 사용하여 페놀을 전달하는 방법에 의존한다. 링커의 절단은 하기에 개략적으로 도시되어 있으며, D는 페놀 하이드록실 기를 갖는 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 나타낸다.

[0305] 

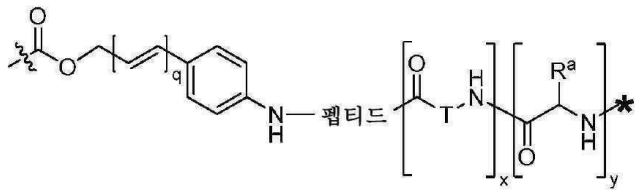
[0306] 절단 가능한 링커는 절단 가능하지 않은 부분 또는 세그먼트를 포함할 수 있고/있거나 절단 가능한 세그먼트 또는 부분이 다르게 절단 가능하지 않은 링커에 포함되어, 그것을 절단 가능하게 할 수 있다. 오직 예로서, 폴리

에틸렌 글리콜(PEG) 및 관련 폴리머는 폴리머 백본에 절단 가능한 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리머 링커는 하나 이상의 절단 가능한 기, 예컨대, 이황화물, 하이드라존 또는 디펩티드를 포함할 수 있다.

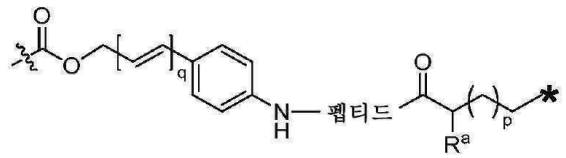
[0307] 링커에 사용될 수 있는 다른 분해 가능한 결합은 PEG 카복실산 또는 활성화된 PEG 카복실산과 생물학적 활성 작용제 상의 알코올 기의 반응에 의해 형성되는 에스테르 결합을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 여기서, 이러한 에스테르 기는 일반적으로 생리학적 조건 하에서 가수분해하여, 생물학적 활성 작용제를 방출시킨다. 가수분해적으로 분해 가능한 결합은 카보네이트 결합; 아민 및 알데히드의 반응으로부터 초래되는 이민 결합; 알코올을 포스페이트 기와 반응시킴으로써 형성되는 포스페이트 에스테르 결합; 알데히드 및 알코올의 반응 산물인 아세탈 결합; 포르메이트 및 알코올의 반응 산물인 오르토에스테르 결합; 및 비제한적으로 폴리머의 말단 및 올리고뉴클레오티드의 5'-하이드록실 기에서 포스포르아미디트 기에 의해 형성되는 올리고뉴클레오티드 결합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0308] 특정 구현예에서, 링커는 효소적으로 절단 가능한 펩티드 모이어티, 예를 들어, 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 또는 (IVd)를 포함하는 링커 또는 이의 염을 포함한다:

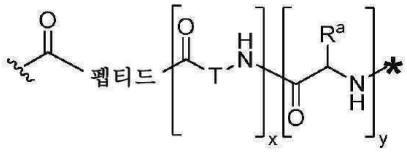
[0309] [구조식 IVa]

[0310] 

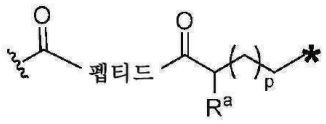
[0311] [구조식 IVb]

[0312] 

[0313] [구조식 IVc]

[0314] 

[0315] [구조식 IVd]

[0316] 

[0317] 상기 식에서,

[0318] 펩티드는 리소좀 효소에 의해 절단 가능한 펩티드(C→N으로 예시되며, 카복시 및 아미노 "말단"은 나타내지 않음)를 나타내며;

[0319] T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 폴리머 또는 알킬렌 쇄, 또는 이들의 조합을 나타내며;

[0320] R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

[0321] p는 0 내지 5 범위의 정수이며;

[0322] q는 0 또는 1이며;

[0323] x는 0 또는 1이며;

[0324] y는 0 또는 1이며;

[0325]  는 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 링커의 부착점을 나타내며;

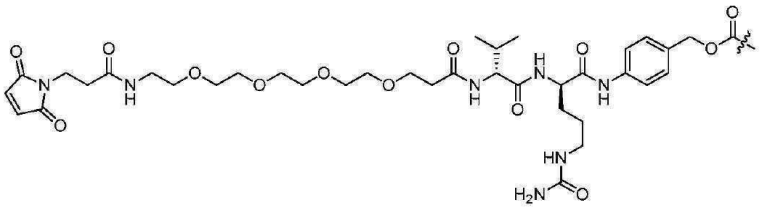
[0326] *는 링커의 나머지로의 부착점을 나타낸다.

[0327] 특정 구현예에서, 리소좀 효소는 카텝신 B 및 β-글루쿠로니다제로부터 선택된다.

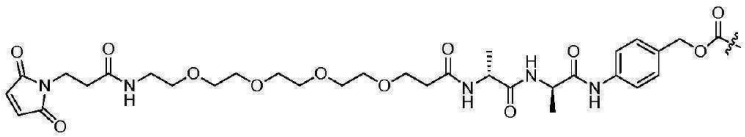
[0328] 특정 구현예에서, 펩티드는 트리펩티드 또는 디펩티드로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 디펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Val-Lys; Ala-Lys; Phe-Cit; Leu-Cit; Ile-Cit; Phe-Arg; 및 Trp-Cit로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; 및 Val-Ala 및 이의 염으로부터 선택된다.

[0329] 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVa)에 따른 링커의 예시적인 구체적 구현예는 하기에 예시된 링커를 포함한다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체로 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함한다):

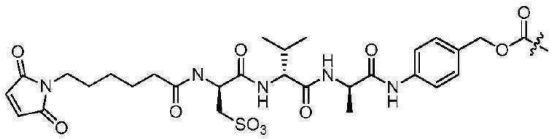
[0330] [구조식 IVa.1]

[0331] 

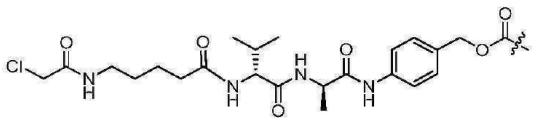
[0332] [구조식 IVa.2]

[0333] 

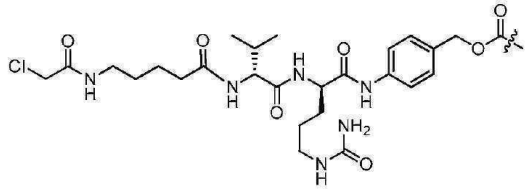
[0334] [구조식 IVa.3]

[0335] 

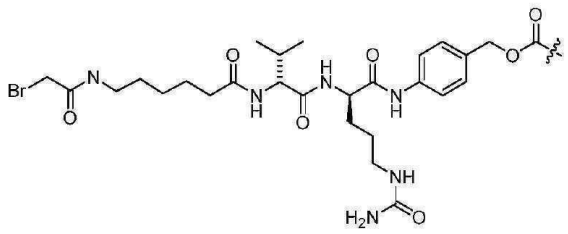
[0336] [구조식 IVa.4]

[0337] 

[0338] [구조식 IVa.5]

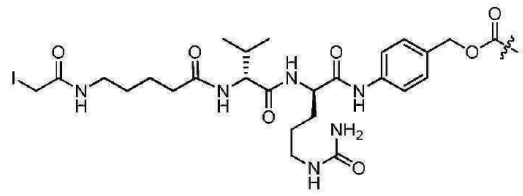
[0339] 

[0340] [구조식 IVa.6]



[0341]

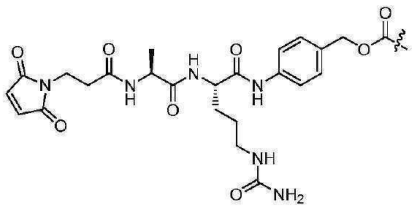
[0342] [구조식 IVa.7]



[0343] .

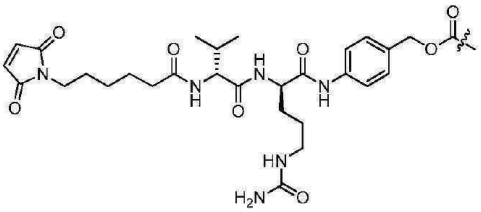
[0344] 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVb)에 따른 링커의 예시적인 구체적 구현예는 하기에 예시된 링커를 포함한다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체로 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함한다):

[0345] [구조식 IVb.1]



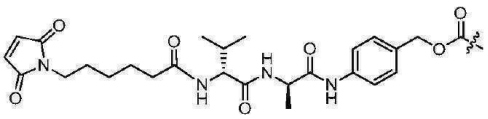
[0346]

[0347] [구조식 IVb.2]



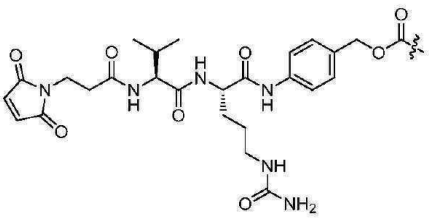
[0348]

[0349] [구조식 IVb.3]



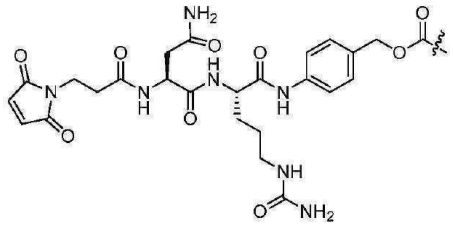
[0350]

[0351] [구조식 IVb.4]



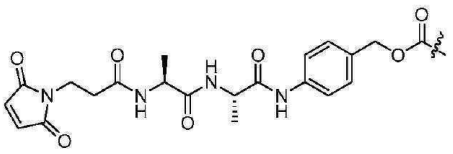
[0352]

[0353] [구조식 IVb.5]



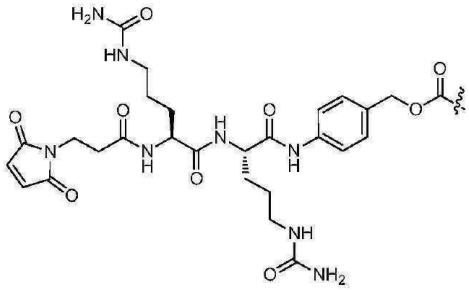
[0354]

[0355] [구조식 IVb.6]



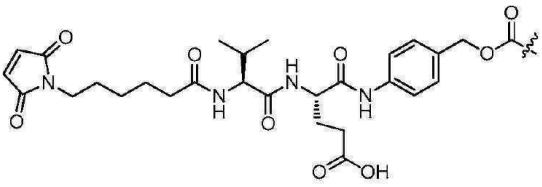
[0356]

[0357] [구조식 IVb.7]



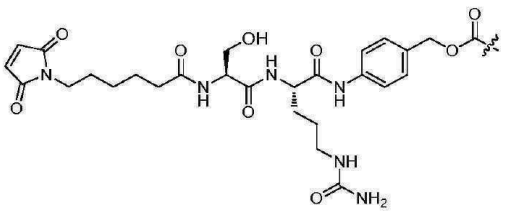
[0358]

[0359] [구조식 IVb.8]



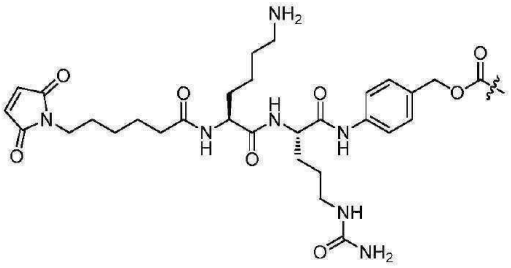
[0360]

[0361] [구조식 IVb.9]



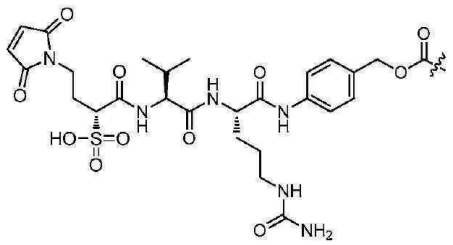
[0362]

[0363] [구조식 IVb.10]



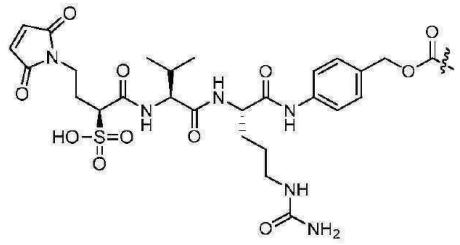
[0364]

[0365] [구조식 IVb.11]



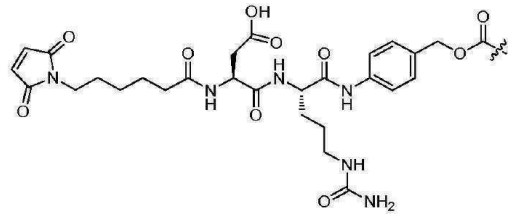
[0366]

[0367] [구조식 IVb.12]



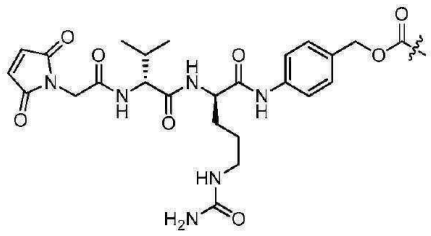
[0368]

[0369] [구조식 IVb.13]



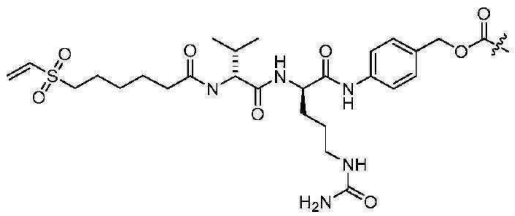
[0370]

[0371] [구조식 IVb.14]



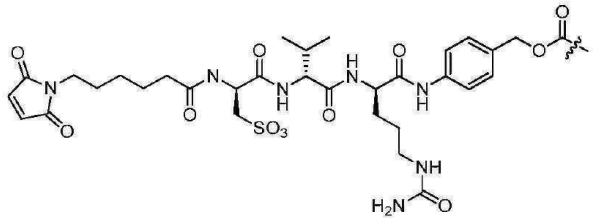
[0372]

[0373] [구조식 IVb.15]



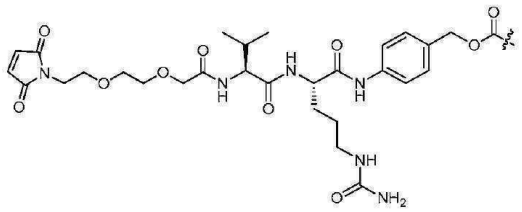
[0374]

[0375] [구조식 IVb.16]



[0376]

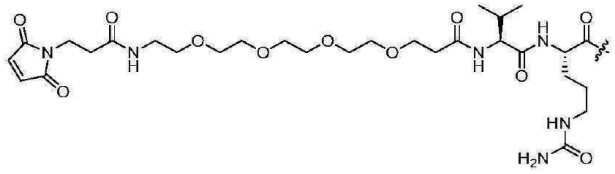
[0377] [구조식 IVb.17]



[0378]

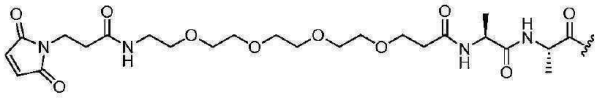
[0379] 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVc)에 따른 링커의 예시적인 구체적 구현예는 하기에 예시된 링커를 포함한다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체로 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함한다):

[0380] [구조식 IVc.1]



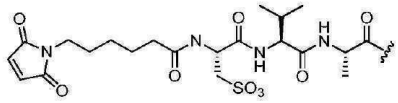
[0381]

[0382] [구조식 IVc.2]



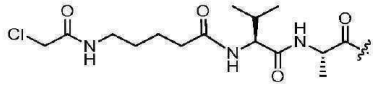
[0383]

[0384] [구조식 IVc.3]



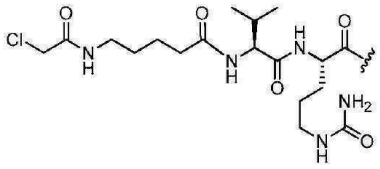
[0385]

[0386] [구조식 IVc.4]



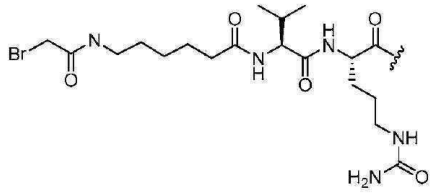
[0387]

[0388] [구조식 IVc.5]



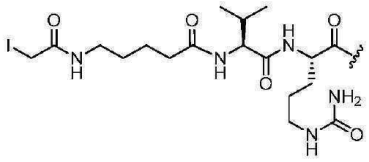
[0389]

[0390] [구조식 IVc.6]



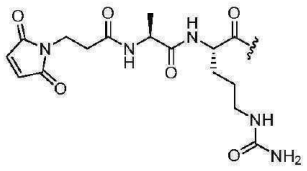
[0391]

[0392] [구조식 IVc.7]

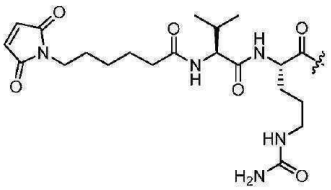
[0393] 

[0394] 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있는 구조식 (IVd)에 따른 링커의 예시적인 구체적 구현예는 하기에 예시된 링커를 포함한다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체로 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함한다):

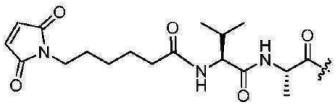
[0395] [구조식 IVd.1]

[0396] 

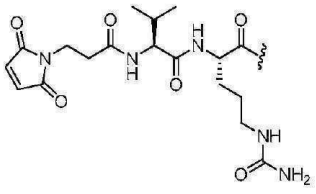
[0397] [구조식 IVd.2]

[0398] 

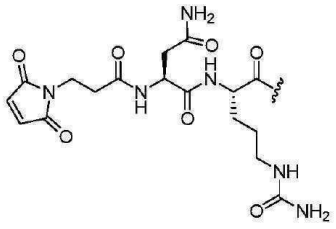
[0399] [구조식 IVd.3]

[0400] 

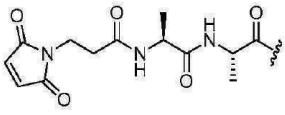
[0401] [구조식 IVd.4]

[0402] 

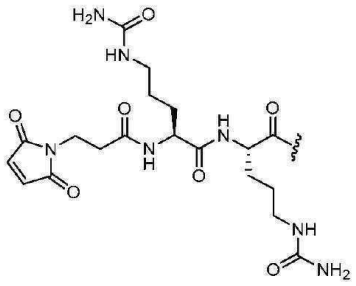
[0403] [구조식 IVd.5]

[0404] 

[0405] [구조식 IVd.6]

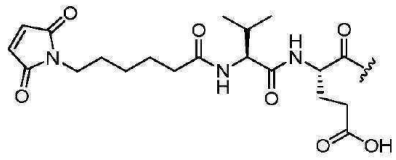
[0406] 

[0407] [구조식 IVd.7]



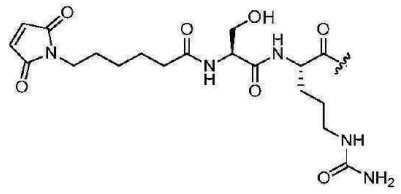
[0408]

[0409] [구조식 IVd.8]



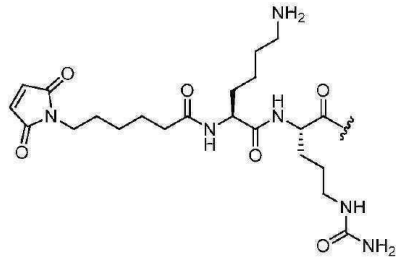
[0410]

[0411] [구조식 IVd.9]



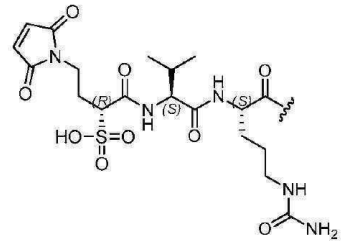
[0412]

[0413] [구조식 IVd.10]



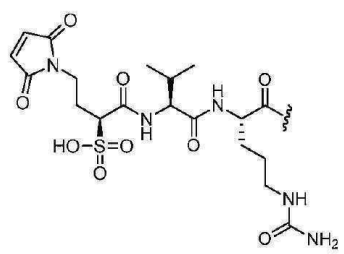
[0414]

[0415] [구조식 IVd.11]



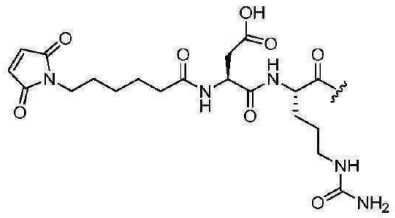
[0416]

[0417] [구조식 IVd.12]



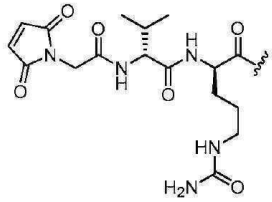
[0418]

[0419] [구조식 IVd.13]



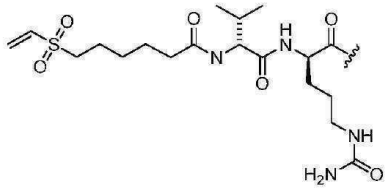
[0420]

[0421] [구조식 IVd.14]



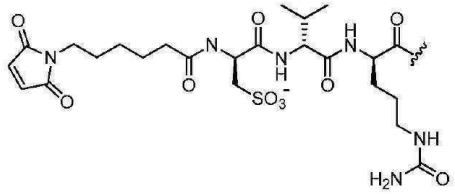
[0422]

[0423] [구조식 IVd.15]



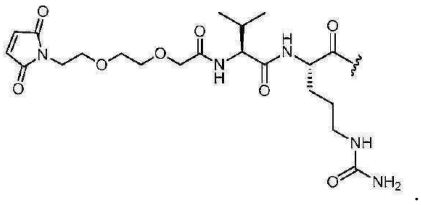
[0424]

[0425] [구조식 IVd.16]



[0426]

[0427] [구조식 IVd.17]



[0428] .

[0429] 특정 구현예에서, 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 또는 (IVd)를 포함하는 링커는 산성 매질로의 노출에 의해 절단 가능한 카보네이트 모이어티를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 링커는 산소를 통해 세포독성 및/또는 세포증식억제제에 부착된다.

[0430] **5.6.2.2 절단 가능하지 않은 링커**

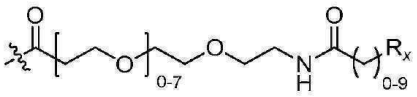
[0431] 절단 가능한 링커가 소정의 이점을 제공할 수 있지만, 본원에 기재된 ADC를 구성하는 링커는 절단 가능할 필요는 없다. 절단 가능하지 않은 링커에 있어서, 약물의 방출은 혈장과 몇몇의 세포질 구획 간의 차별적인 특성에 좌우되지 않는다. 약물의 방출은 ADC의 내재화 이후 항원-매개의 엔도시토시스 및 항체가 세포내 단백질 가수분해적 분해를 통해 아미노산 수준으로 분해되는 리소좀 구획으로의 전달을 통해 발생하는 것으로 상정된다. 이러한 과정은 약물, 링커, 및 링커가 공유적으로 부착된 아미노산 잔기에 의해 형성되는 약물 유도체를 방출시킨다. 절단 가능하지 않은 링커를 갖는 컨쥬게이트로부터의 아미노산 약물 대사물질은 더욱 친수성이고, 일반적으로 막 투과성이 더 낮고, 이는 절단 가능한 링커를 갖는 컨쥬게이트와 비교하여 더 적은 방관자 효과

및 더 적은 비특이적 독성을 야기한다. 일반적으로, 절단 가능하지 않은 링커를 갖는 ADC는 절단 가능한 링커를 갖는 ADC보다 순환계에서 더 높은 안정성을 갖는다. 절단 가능하지 않은 링커는 알킬렌 쇄일 수 있거나, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜 폴리머, 아미드 폴리머에 기초한 것들과 같이 성질이 폴리머일 수 있거나, 알킬렌 쇄, 폴리알킬렌 글리콜 및/또는 아미드 폴리머의 세그먼트를 포함할 수 있다.

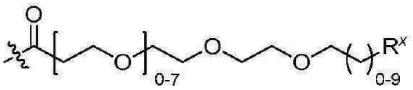
[0432] 약물을 항체에 연결시키기 위해 사용되는 다양한 절단 가능하지 않은 링커가 기재되어 있다. 문헌[Jeffrey et al., 2006, Bioconjug. Chem. 17;831-840]; 문헌[Jeffrey et al., 2007, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:2278-2280]; 및 문헌[Jiang et al., 2005, J. Am .Chem. Soc. 127:11254-11255]을 참조하며, 이의 각각은 본원에 참조로 포함된다. 모든 이들 링커는 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있다.

[0433] 특정 구현예에서, 링커, 예를 들어, 구조식 (VIa), (VIb), (VIc) 또는 (VId)에 따른 링커 또는 이의 염은 생체내에서 절단 가능하지 않다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함한다):

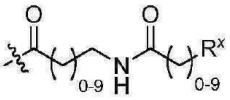
[0434] [구조식 VIa]

[0435] 

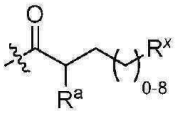
[0436] [구조식 VIb]

[0437] 

[0438] [구조식 VIc]

[0439] 

[0440] [구조식 VId]

[0441] 

[0442] 상기 식에서,

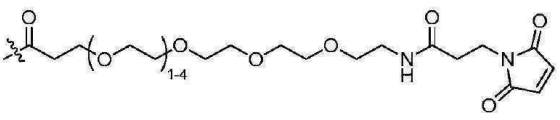
[0443] R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

[0444] R^x는 링커를 항체에 공유 결합시킬 수 있는 작용기를 포함하는 모이어티이며;

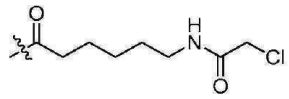
[0445]  는 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 링커의 부착점을 나타낸다.

[0446] 본원에 기재된 ADC에 포함될 수 있는 구조식 (VIa) 내지 (VId)에 따른 링커의 예시적인 구체적 구현예는 하기에 예시된 링커를 포함한다(예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유 결합시키기에 적합한 기를 포함하며, ""는 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 부착점을 나타낸다):

[0447] [구조식 VIa.1]

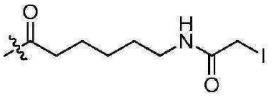
[0448] 

[0449] [구조식 VIc.1]



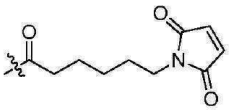
[0450]

[0451] [구조식 VIc.2]



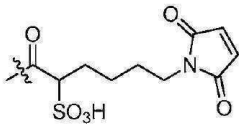
[0452]

[0453] [구조식 VId.1]



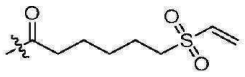
[0454]

[0455] [구조식 VId.2]



[0456]

[0457] [구조식 VId.3]

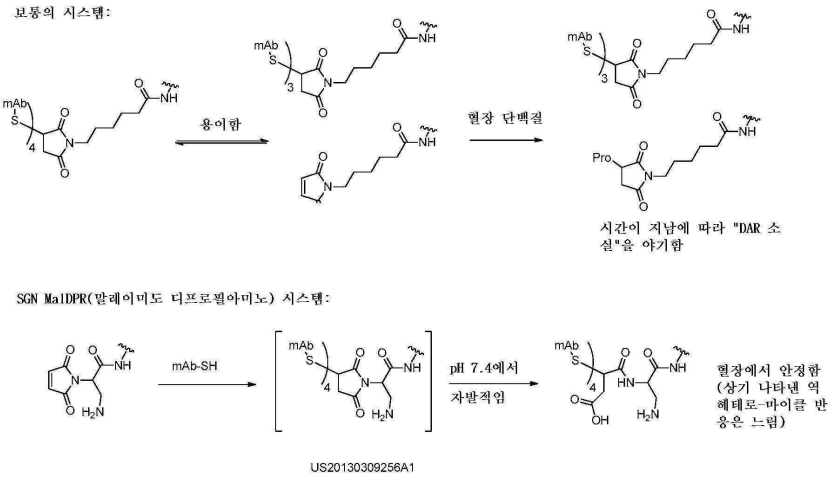


[0458] .

[0459] **5.6.2.3. 링커를 항체에 부착시키기 위해 사용되는 기**

[0460] 다양한 기를 사용하여 링커-약물 신톤을 항체에 부착시켜, ADC를 제공할 수 있다. 부착 기는 친전자성 성질일 수 있고, 다음을 포함한다: 말레이미드 기, 활성화된 이황화물, 활성 에스테르, 예컨대, NHS 에스테르 및 HOBt 에스테르, 할로포르메이트, 산 할라이드, 알킬 및 벤질 할라이드, 예컨대, 할로아세트아미드. 하기 논의된 바와 같이, 또한 본 발명에 따라 사용될 수 있는 "자가-안정화" 말레이미드 및 "브릿징 이황화물"에 관련된 최신 기술이 존재한다. 사용되는 구체적인 기는 부분적으로 항체로의 부착 부위에 좌우될 것이다.

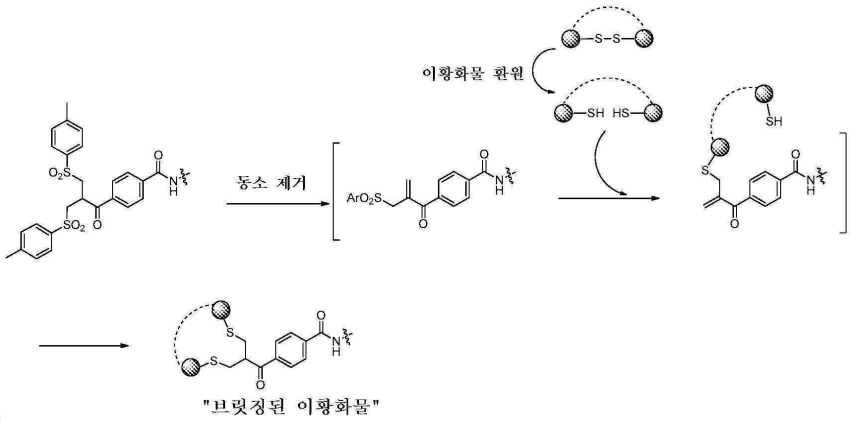
[0461] 안정성이 개선된 ADC 종을 제공하기 위하여 항체 컨쥬게이션 조건 하에서 자발적으로 가수분해되는 "자가-안정화" 말레이미드 기의 일 예가 하기 반응식에 도시되어 있다. US20130309256 A1호; 또한, 문헌[Lyon et al., Nature Biotech published online, doi:10.1038/nbt.2968)]을 참조한다.



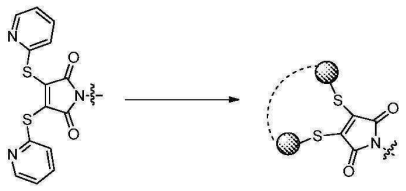
[0462]

[0463] Polytherics는 고유 힌지 이황화 결합의 환원으로부터 유래된 한 쌍의 술프하이드릴기를 브릿징시키기 위한 방

법을 개시한다. 문헌[Badescu et al., 2014, Bioconjugate Chem. 25:1124-1136]을 참조한다. 반응은 하기 반응식에 도시되어 있다. 이러한 방법의 이점은 IgG의 완전한 환원(4쌍의 술프하이드릴을 제공함)에 이어서, 4 당량의 알킬화제와의 반응으로 균질한 DAR4 ADC를 합성하는 능력이다. "브릿징된 이황화물"을 포함하는 ADC는 또한 증가된 안정성을 갖는 것으로 구현된다.

[0464] 

[0465] 유사하게, 하기 도시된 바와 같이, 한 쌍의 술프하이드릴 기를 브릿징시킬 수 있는 말레이미드 유도체(하기 **1**)가 개발되었다. WO2013/085925호를 참조한다.

[0466] 
1

[0467] **5.6.2.4. 링커 선택 고려사항**

[0468] 숙련자에 알려져 있는 바와 같이, 특정 ADC를 위해 선택된 링커는, 항체로의 부착 부위(예를 들어, Lys, Cys 또는 다른 아미노산 잔기), 약물 파마코포어(pharmacophore)의 구조적 제한 및 약물의 친유성을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 의해 영향을 받을 수 있다. ADC를 위해 선택되는 구체적인 링커는 특정 항체/약물 병용을 위하여 이들 상이한 인자의 균형을 맞추는 것을 추구하여야 한다. ADC에서 링커의 선택에 의해 영향을 받는 인자의 검토를 위하여, 문헌[Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates," In: Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Medica, LLC, 2013]을 참조한다.

[0469] 예를 들어, 항-cMet ADC는 cMet-발현 암 세포에 인접하여 존재하는 방관자 cMet-음성 종양 세포의 사멸에 영향을 미칠 수 있다. ADC에 의한 방관자 세포 사멸의 메커니즘은 ADC의 세포내 처리 동안 형성된 대사 생성물이 역할을 수행할 수 있는 것을 나타내었다. cMet-발현 세포에서 ADC의 대사에 의해 생성되는 세포-투과성 세포독성 및/또는 세포증식억제 대사물질은 방관자 세포 사멸에서 역할을 수행하는 것으로 보이는 반면, 세포막을 가로질러 배지 내로 확산될 수 없는 세포 불투과성 대사물질은 방관자 사멸을 시행할 수 없다. 특정 구현예에서, 링커는 항-cMet ADC의 방관자 사멸 효과를 시행하거나, 향상시키거나, 증가시키기 위해 선택된다.

[0470] 링커의 특성은 또한 사용 및/또는 보관 조건 하에 ADC의 응집에 영향을 줄 수 있다. 전형적으로, 문헌에 보고된 ADC는 항체 분자당 3 내지 4개 이하의 약물 분자를 포함한다(예를 들어, 문헌[Chari, 2008, Acc Chem Res 41:98-107] 참조). 더 높은 약물-대-항체 비("DAR")를 수득하기 위한 시도는 종종 실패하였으며, 특히 약물 및 링커 둘 모두가 소수성인 경우, ADC의 응집 때문에 그러하였다(문헌[King et al., 2002, J Med Chem 45:4336-4343]; 문헌[Hollander et al., 2008, Bioconjugate Chem 19:358-361]; 문헌[Burke et al., 2009 Bioconjugate Chem 20:1242-1250] 참조). 다수의 예에서, 3 내지 4보다 큰 DAR은 효력을 증가시키는 수단으로서 유익할 수 있다. 세포독성 및/또는 세포증식억제제가 소수성 성질인 예에서, 특히 DARS가 3 내지 4보다 큰 것이 바람직한 예에서, ADC 응집 감소 수단으로서 상대적으로 친수성인 링커를 선택하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 링커는 보관 및/또는 사용 동안 ADC의 응집을 감소시키는 화학적 모이어티를 혼입한다. 링커는 극성 또는 친수성 기, 예컨대, 하전된 기 또는 ADC의 응집을 감소시키기 위해 생리학적 pH 하

에서 하전되는 기를 혼입할 수 있다. 예를 들어, 링커는 하전된 기, 예컨대 염, 또는 생리학적 pH에서 예를 들면 카복실레이트를 탈양성자화하거나, 예를 들어, 아민을 양성자화하는 기를 혼입할 수 있다.

[0471] 수많은 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 항체에 연결시키는데 사용될 수 있는 20만큼 높은 DAR을 제공하는 것으로 보고된 예시적인 다가 링커는 WO 2009/073445호; WO 2010/068795호; WO 2010/138719호; WO 2011/120053호; WO 2011/171020호; WO 2013/096901호; WO 2014/008375호; WO 2014/093379호; WO 2014/093394호; WO 2014/093640호에 기재되어 있으며, 이의 내용은 이들의 전체가 본원에 참조로서 포함된다.

[0472] 특정 구현예에서, 보관 또는 사용 동안 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정시 약 10% 미만이다. 특정 구현예에서, 보관 또는 사용 동안 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정시 10% 미만, 예컨대, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.1% 미만이거나 이보다 훨씬 더 낮다.

[0473] 5.6.3. ABBV-399

[0474] 명세서 전체에 걸쳐 기재된 바와 같이, ABBV-399는 발린 시트룰린(vc) 링커를 통하여 강력한 세포독소 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 컨쥬게이트된 cMet 표적화 항체 ABT-700(PR-1266688, h224G11)으로 이루어진 ADC이다. ABBV-399는 3.1의 DAR로 단계 1 임상 시험에서 사용되었다(실시예 16 참조).

[0475] 대안적인 구현예에서, ABBV-399는 3.0의 평균 DAR에 상응하는 1:1 E2/E4 비로 사용될 수 있다. 다시 말하면, ABBV-399는 1:1 비의 E2 및 E4 정제된 분획의 항체-약물 컨쥬게이트를 포함하는 조성물로서 사용된다.

[0476] 5.6.4. ABT-700 PBD

[0477] ABT-700(S238C)-PBD(카바트 넘버링)는 ABT-700(S239C)-PBD(Eu 넘버링)와 동일하며, cys 조작된 mAb ABT-700에 컨쥬게이트된 2개의 PBD 약물-링커 분자로 이루어진다. 컨쥬게이션 과정은 조작된 쇄간 이황화물의 정량적 환원으로 이루어진다. 그 다음, 환원 혼합물을 정제하여, 과잉의 시약 및 이의 부산물을 제거한 후에, 쇄간 이황화물을 정량적으로 산화시킨 다음, 과잉의 PBD 약물-링커와 컨쥬게이션시킨다. 켄칭 후에, 반응 혼합물을 정제하고, 완충액-교환하여, ABT-700(S238C)-PBD를 제공한다. 반응 파라미터를 확인하여, 80% 초과의 DAR2 약물 로딩을 갖는 컨쥬게이트를 제공하였다.

[0478] S238C 돌연변이(카바트 넘버링)(Eu 넘버링에서의 S239C 돌연변이와 동등함)를 지니는 ABT-700 PBD의 서열은 하기와 같다(CDR은 밑줄 표시되며; 넘버링 시스템은 카바트이며; S238C 돌연변이는 *C*(볼드체, 밑줄 및 이탤릭체)로 표시된다):

[0479] 아미노산 서열(그룹당 10개 아미노산, 줄당 5개 그룹)

[0480] 중쇄(SEQ ID NO: 171)(밑줄 표시된 CDR 서열은 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 173 내지 175로 개시됨):

[0481]
```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYIFT AYTMHWVRQA PGQGLEWMGW 50
IKPNNGLANY AQKFQGRVTM TRDTSISTAY MELSRLRSDD TAVYYCARSE 100
ITTEFDYWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY 150
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI 200
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDCHCPPCPA PELLGGPCVF LFPPKPKDTL 250
MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQYNSTYR 300
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKALPAP IEKTISKAKG QPREPQVYTL 350
PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD 400
GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSPG       445
```

[0482] 경쇄(SEQ ID NO: 172)(밑줄 표시된 CDR 서열은 출현 순서로 각각 SEQ ID NO: 176 내지 178로 개시됨):

[0483]
```
DIVMTQSPDS LAVSLGERAT INCKSSESVD SYANSFLHWY QQKPGQPPKL 50
LIYRASTRES GVPDRFSGSG SGTDFTLTIS SLQAEDVAVY YCQQSKEDPL 100
TFGGGTKVEI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC                                    218
```

[0484] 5.7. 항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트의 제조 방법

[0485] 본원에 기재된 ADC는 널리 알려져 있는 화학반응을 사용하여 합성될 수 있다. 선택되는 화학반응은 다른 것들 중 특히, 세포독성 및/또는 세포증식억제제(들)의 아이덴티티, 링커 및 링커를 항체에 부착시키기 위해 사용되는 기에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 화학식 (I)에 따른 ADC는 하기의 반응식에 따라 제조될 수 있다:

[0486] $D\text{-}L\text{-}R^x + Ab\text{-}R^y \rightarrow (I)\ [D\text{-}L\text{-}XY]_n\text{-}Ab$

[0487] 상기 식에서, D, L, Ab, XY 및 n은 이전에 정의된 바와 같고, R^x 및 R^y는 상기 논의된 바와 같이 서로 공유 결합을 형성할 수 있는 상보성 기를 나타낸다.

[0488] 기 R^x 및 R^y의 아이덴티티는 신톤 D-L-R^x를 항체에 연결시키기 위해 사용되는 화학반응에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 사용되는 화학반응은 항체의 무결성, 예를 들어, 항체의 표적에 결합하는 항체의 능력을 변경시키지 않아야 한다. 바람직하게는, 컨쥬게이트된 항체의 결합 특성은 컨쥬게이트되지 않은 항체의 것과 매우 유사할 것이다. 분자를 생물학적 분자, 예컨대 항체에 컨쥬게이트시키기 위한 다양한 화학반응 및 기법은 해당 분야에 알려져 있으며, 특히 항체에 대하여 널리 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld et al. Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985]; 문헌[Hellstrom et al., "Antibodies For Drug Delivery," in: Controlled Drug Delivery, Robinson et al.Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987]; 문헌[Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in: Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera et al.,Eds., 1985]; 문헌["Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in: Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin et al., Eds., Academic Press, 1985]; 문헌[Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62:119-58]; PCT 공개 WO 89/12624호를 참조한다. 이들 화학반응 중 임의의 것을 사용하여 신톤을 항체에 연결할 수 있다.

[0489] 신톤을 접근 가능한 라이신 잔기에 연결시키는 데 유용한 다수의 작용기 R^x 및 화학반응이 알려져 있으며, 예로서, 제한 없이 NHS-에스테르 및 이소티오시아네이트를 포함한다.

[0490] 신톤을 시스테인 잔기의 접근 가능한 유리 술프하이드릴 기에 연결시키는데 유용한 다수의 작용기 R^x 및 화학반응이 알려져 있으며, 예로서, 제한 없이 할로아세틸 및 말레이미드를 포함한다.

[0491] 그러나, 컨쥬게이션 화학반응은 이용 가능한 측쇄 기에 제한되지 않는다. 측쇄, 예컨대, 아민은 적절한 소분자를 아민에 연결시킴으로써 다른 유용한 기, 예컨대, 하이드록실로 전환될 수 있다. 이러한 전략을 사용하여 다기능성 소분자를 항체의 접근 가능한 아미노산 잔기의 측쇄에 컨쥬게이트시킴으로써 항체 상의 이용 가능한 연결 부위의 수를 증가시킬 수 있다. 이어서, 신톤을 이들 "전환된" 작용기에 공유 결합시키기에 적합한 작용기 R^x가 신톤에 포함된다.

[0492] 항체는 또한 컨쥬게이션을 위한 아미노산 잔기를 포함하도록 조작될 수 있다. ADC의 맥락에서 약물을 컨쥬게이션시키는데 유용한 비-유전학적으로 인코딩된 아미노산 잔기를 포함하도록 항체를 조작하는 접근법은 신톤을 비-인코딩된 아미노산에 연결시키는 데 유용한 화학반응 및 작용기와 같이 문헌[Axup et al., 2012, Proc Natl Acad Sci U S A. 109(40):16101-16106]에 기재된다.

[0493] 전형적으로, 신톤은 예를 들어, 접근 가능한 라이신 잔기의 일차 아미노 기 또는 접근 가능한 시스테인 잔기의 술프하이드릴 기를 포함하는 항체의 아미노산 잔기의 측쇄에 연결된다. 유리 술프하이드릴 기는 쇄간 이황화 결합을 환원시킴으로써 수득될 수 있다.

[0494] R^y가 술프하이드릴 기(예를 들어, R^x가 말레이미드인 경우)인 결합에 있어서, 항체를 일반적으로 먼저 완전히 또는 부분적으로 환원시켜, 시스테인 잔기 사이의 쇄간 이황화 브릿지를 파괴한다. 예시적인 항체 ABT-700에 대하여 술프하이드릴 기로의 컨쥬게이션에 적합한 기를 포함하는 약물-링커 신톤의 부착을 위해 환원될 수 있는 특정 시스테인 잔기 및 쇄간 이황화 브릿지는 예로서, 제한 없이, 인간 IgG_1 중쇄 상의 잔기 C221, C223, C225 및 C228, 및 본원에 개시된 ABT-700의 인간 Ig 카파 경쇄 상의 잔기 C218을 포함한다.

[0495] 이황화 브릿지에 참여하지 않는 신톤 부착을 위한 시스테인 잔기는 하나 이상의 코돈의 돌연변이에 의해 항체 내로 조작될 수 있다. 이들 쌍을 이루지 않은 시스테인은 컨쥬게이션에 적합한 술프하이드릴 기를 제공한다. 조작된 시스테인을 혼입시키기에 바람직한 위치는 예로서, 제한 없이 인간 IgG_1 중쇄 상의 위치 S112C, S113C, A114C, S115C, A176C, S180C, S252C, V286C, V292C, S357C, A359C, S398C, S428C(카바트 넘버링) 및 인간 Ig 카파 경쇄 상의 위치 V110C, S114C, S121C, S127C, S168C, V205C(카바트 넘버링)를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제7,521,541호, 미국 특허 제7,855,275호 및 미국 특허 제8,455,622호 참조).

[0496] 숙련자에 의해 인지될 바와 같이, 항체 분자에 연결되는 세포독성 및/또는 세포증식억제제의 수가 달라져서, ADC 제제가 불균질한 성질이 될 수 있으며, 제제에서 일부 항체는 하나, 일부는 2개, 일부는 3개 등의 연결된 작용제를 함유한다(일부는 함유하지 않는다). 불균질성의 정도는 다른 것들 중 특히, 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 연결하기 위해 사용되는 화학반응에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 항체를 환원시켜 부착을 위한 술프하이드릴 기를 제공하는 경우, 분자당 0, 2, 4, 6 또는 8개의 연결된 작용제를 갖는 항체의 불균질한 혼합물이 종종 생성된다. 또한, 부착 화합물의 몰비를 제한함으로써, 분자당 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 연결된 작용제를 갖는 항체가 종종 생성된다. 따라서, 맥락에 따라, 언급된 약물 항체 비(DAR)가 항체의 집합에 대한 평균일 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, "DAR4"는 특정 DAR 피크를 단리하기 위하여 정제로 처리되지 않고, 항체당 부착된 상이한 수의 세포증식억제 및/또는 세포독성제(예를 들어, 항체당 0, 2, 4, 6, 8개의 작용제)를 갖는 ADC 분자의 불균질한 혼합물을 포함하지만, 4의 평균 약물-대-항체 비를 갖는 ADC 제제를 지칭한다. 유사하게, "DAR8"은 평균 약물-대-항체 비가 8인 불균질한 ADC 제제를 지칭한다.

[0497] 불균질한 ADC 제제를 예를 들어, 소수성 상호작용 크로마토그래피("HIC")로 처리하여, 특정 관심 DAR을 갖는 ADC(또는 둘 이상의 특정 DAR의 혼합물)가 농축된 제제를 제공할 수 있다. 이러한 농축된 제제는 본원에 "EX"로 표기되며, 여기서, "E"는 ADC 제제가 처리되고, 특정 DAR을 갖는 ADC가 농축된 것을 나타내며, "X"는 ADC 분자당 연결된 세포증식억제 및/또는 세포독성제의 수를 나타낸다. 둘 이상의 특정 DAR을 갖는 ADC의 혼합물이 농축된 제제는 "EX/EY"로, 3개의 특정 DAR은 "EX/EY/EZ"로 표기되는 등이며, 여기서, "E"는 ADC 제제가 특정 DAR을 농축시키기 위하여 처리된 것을 나타내며, "X", "Y" 및 "Z"는 농축된 DAR을 나타낸다. 구체적인 예로서, "E2"는 ADC 분자당 2개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된 ADC를 주로 함유하도록 농축된 ADC 제제를 지칭한다. "E4"는 ADC 분자당 4개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된 ADC를 주로 함유하도록 농축된 ADC 제제를 지칭한다. "E2/E4"는 2개의 ADC 집단을 주로 함유하도록 농축된 ADC 제제를 지칭하며, 하나는 ADC 분자당 2개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결되고, 또 다른 것은 ADC 분자당 4개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된다.

[0498] 본원에 사용되는 바와 같이, 농축된 "E" 제제는 일반적으로 예컨대, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 98% 또는 훨씬 더 높은 순도가 수득 가능하고, 바람직할 수 있지만, 언급된 DAR ADC가 적어도 약 80% 순수할 것이다. 예를 들어, "EX" 제제는 일반적으로 ADC 분자당 X개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된 ADC가 적어도 약 80% 순수하게 존재할 것이다. "고차(higher order)" 농축된 제제, 예컨대, "EX/EY" 제제에 있어서, ADC 분자당 X 및 Y개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된 ADC의 총 합은 일반적으로 제제 내의 총 ADC의 적어도 약 80%를 구성할 것이다. 유사하게, 농축된 "EX/EY/EZ" 제제에서, ADC 분자당 X, Y 및 Z개의 세포증식억제 및/또는 세포독성제가 연결된 ADC의 총 합은 제제 내의 총 ADC의 적어도 약 80%를 구성할 것이다.

[0499] 순도는 해당 분야에 알려져 있는 바와 같이 다양한 방법에 의해 평가될 수 있다. 구체적인 예로서, ADC 제제는 HPLC 또는 다른 크로마토그래피를 통해 분석될 수 있으며, 순도는 생성된 피크의 곡선 아래 영역을 분석함으로써 평가된다. ADC 제제의 순도를 평가하기 위하여 사용될 수 있는 구체적인 크로마토그래피 방법은 실시예 6에 제공되어 있다.

[0500] 도 2는 3.1의 DAR을 수득하기 위해 사용되는 과정 I을 예시한다. 도 3은 1:1 E2/E4 비를 수득하기 위해 사용되는 과정 II를 예시한다.

[0501] 4의 평균 DAR을 갖는 인간화 항체 huM25를 포함하는 ADC의 불균질한 혼합물, 및 2 및 4개의 연결된 작용제를 함유하는 고도로 정제된 제제를 수득하기 위한 구체적인 방법은 실시예 섹션에 제공되어 있다. 이들 특정 방법을 일상적인 기술을 사용하여 변형시켜, 다른 항-cMet 항체, 링커 및/또는 세포독성 및/또는 세포증식억제제를 포함하는 불균질한 및/또는 균질한 ADC를 수득할 수 있다.

[0502] ABT-700으로의 vcMMAE의 컨쥬게이션 후에, 추가의 처리 단계를 사용하여 평균 약물-대-항체 비(DAR)를 대략 5로부터 대략 3으로 감소시키며, 이는 더 적은 MMAE 분자가 항체에 컨쥬게이트된 더욱 균질한 약물 생성물을 초래한다. 이러한 전략을 이행하여, ABBV-399에 부착된 약물 분자의 수를 감소시켰으며, 고차의 약물 분자가 독성에 불균형적으로 기여할 수 있기 때문에, 이는 그의 내약성을 개선시킬 수 있다.

[0503] **5.8. 조성물**

[0504] 본원에 기재된 ADC는 ADC 및 하나 이상의 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태로 존재할 수 있다. 조성물은 특정 용도를 위해, 예컨대, 수의학적 용도 또는 인간에서 약제학적 용도를 위해 제형화될 수 있다. 사용되는 조성물의 형태(예를 들어, 건조 분말, 액체 제형 등) 및 부형제, 희석제 및/또는 담체는 항체 및/

또는 ADC의 의도된 용도 및, 치료적 이용을 위하여, 투여 방식에 좌우될 것이다.

[0505] 치료적 이용을 위해, 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 멸균, 약제학적 조성물의 일부로서 공급될 수 있다. 이러한 조성물은 임의의 적합한 형태일 수 있다(환자에게 이를 투여하는 원하는 방법에 좌우됨). 약제학적 조성물은 환자에게 다양한 경로에 의해, 예컨대, 경구, 경피, 피하, 비내, 정맥내, 근육내, 종양내, 척추강내, 국부 또는 국소로 투여될 수 있다. 소정의 경우에 가장 적합한 투여 경로는 특정한 항체 및/또는 ADC, 대상체, 및 질환의 특성 및 중증도, 및 대상체의 신체 상태에 좌우될 것이다. 전형적으로, 약제학적 조성물은 정맥내 또는 피하 투여될 것이다.

[0506] 약제학적 조성물은 편리하게 용량당 소정의 양의 본원에 기재된 항체 및/또는 ADC를 포함하는 단위 투여형으로 존재할 수 있다. 단위 용량에 포함되는 항체 및/또는 ADC의 양은 치료될 질환, 및 해당 분야에 널리 공지된 다른 인자에 좌우될 것이다. 이러한 단위 용량은 단일 투여에 적합한 양의 항체 및/또는 ADC를 포함하는 동결건조된 건조 분말의 형태로 또는 액체의 형태로 존재할 수 있다. 건조 분말 단위 투여형은 시린지, 적합한 양의 희석제 및/또는 투여에 유용한 다른 성분과 함께 키트에 패키징될 수 있다. 액체 형태의 단위 용량은 편리하게 단일 투여에 적합한 양의 항체 및/또는 ADC가 사전-충전된 시린지 형태로 공급될 수 있다.

[0507] 약제학적 조성물은 또한 다수의 투여에 적합한 양의 ADC를 함유하는 벌크 형태로 공급될 수 있다.

[0508] 약제학적 조성물은 보관을 위해 항체 및/또는 원하는 정도의 순도를 갖는 ADC를 통상적으로 해당 분야에 사용되는 임의의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제(이들 모두는 본원에서 "담체"로서 언급됨), 즉, 완충제, 안정화제, 보존제, 등장화제, 비-이온성 세제, 항산화제, 및 다른 각종 첨가제와 혼합하여 동결건조된 제형 또는 수용액으로서 제조될 수 있다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition (Edited by Allen, Loyd V. Jr., 2012)]을 참조한다. 이러한 첨가제는 사용되는 용량 및 농도에서 수여자에게 비독성이어야 한다.

[0509] 완충제는 단백질을 안정화시키는 범위의 pH를 유지하는 것을 돕는다. 이들은 매우 다양한 농도로 존재할 수 있지만, 전형적으로 약 2 mM 내지 약 50 mM 범위의 농도로 존재할 것이다. 본 발명에 사용하기에 적합한 완충제는 유기 및 무기 산 둘 모두 및 이의 염, 예컨대, 시트레이트 완충액(예를 들어, 모노나트륨 시트레이트-디나트륨 시트레이트 혼합물, 시트르산-트리나트륨 시트레이트 혼합물, 시트르산-모노나트륨 시트레이트 혼합물 등), 숙시네이트 완충액(예를 들어, 숙신산-모노나트륨 숙시네이트 혼합물, 숙신산-수산화나트륨 혼합물, 숙신산-디나트륨 숙시네이트 혼합물 등), 타르트레이트 완충액(예를 들어, 타르타르산-타르트산나트륨 혼합물, 타르타르산-타르트산칼륨 혼합물, 타르타르산-수산화나트륨 혼합물 등), 푸마레이트 완충액(예를 들어, 푸마르산-모노나트륨 푸마레이트 혼합물, 푸마르산-디나트륨 푸마레이트 혼합물, 모노나트륨 푸마레이트-디나트륨 푸마레이트 혼합물 등), 글루코네이트 완충액(예를 들어, 글루콘산-글루콘산나트륨 혼합물, 글루콘산-수산화나트륨 혼합물, 글루콘산-글루콘산칼륨 혼합물 등), 옥살레이트 완충액(예를 들어, 옥살산-옥살산나트륨 혼합물, 옥살산-수산화나트륨 혼합물, 옥살산-수산화칼륨 혼합물 등), 락테이트 완충액(예를 들어, 락트산-락트산나트륨 혼합물, 락트산-수산화나트륨 혼합물, 락트산-락트산칼륨 혼합물 등) 및 아세테이트 완충액(예를 들어, 아세트산-아세트산나트륨 혼합물, 아세트산-수산화나트륨 혼합물 등)을 포함한다. 또한, 포스페이트 완충액, 히스티딘 완충액 및 트리메틸아민 염, 예를 들면, 트리스가 사용될 수 있다.

[0510] 보존제는 미생물 성장을 지연시키기 위해 첨가될 수 있고, 약 0.2% 내지 1%(w/v) 범위의 양으로 첨가될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 보존제는 페놀, 벤질 알콜, 메타-크레졸, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤즈알코늄 할라이드(예를 들면 클로라이드, 브로마이드, 및 아이오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤, 예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레조르시놀, 사이클로헥산올, 및 3-펜탄올을 포함한다. "안정화제"로 때때로 공지된 등장화제는 본 발명의 액체 조성물의 등장성을 보장하기 위해 첨가될 수 있고, 다가 당 알콜, 예를 들어, 삼가 또는 보다 고차의 당 알콜, 예를 들면, 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함한다. 안정화제는 광범위한 부형제를 언급하고, 이는 벌크제로부터 치료제를 가용화시키거나 변성 또는 용기 벽으로의 점착을 방지하는 것을 돕는 첨가제까지의 기능의 범위일 수 있다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알콜(상기 열거됨)일 수 있다; 아미노산, 예를 들면, 아르기닌, 라이신, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등, 유기 당 또는 당 알콜, 예를 들면, 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이노시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등, 예를 들어, 시클리톨, 예컨대, 이노시톨; 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 폴리머; 황 함유 환원제, 예를 들면, 우레아, 글루타티온, 티옥트산, 나트륨 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, α-모노티오글리세롤 및 나트륨 티오술페이트; 저분자량 폴리펩티드(예를 들면 10

개 이하의 잔기의 펩티드); 단백질, 예를 들면, 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 폴리머, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 단당류, 예를 들면, 자일로스, 만노스, 프룩토스, 글루코스; 이당류, 예를 들면, 락토스, 말토스, 수크로스 및 트레할로스; 및 삼당류, 예를 들면, 라피노스; 및 다당류, 예를 들면, 덱스트란. 안정화제는 ADC의 중량당 0.5 중량% 내지 10 중량% 범위의 양으로 존재할 수 있다.

[0511] 비-이온성 계면활성제 또는 세제(또한 "습윤제"로서 공지됨)를 표면으로의 흡수를 감소시키기 위해, 그리고 당단백질을 가용화하는 것을 돕기 위해서 뿐만 아니라 당단백질을 교반-유도된 응집에 대해 보호하기 위해 첨가하여, 제형이 또한 단백질의 변성을 야기하지 않고 전단 표면 응력에 노출되도록 할 수 있다. 적합한 비-이온성 계면활성제는 폴리소르베이트(20, 80 등), 폴리옥사머(184, 188 등) 및 플루로닉 폴리올을 포함한다. 비-이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/㎖ 내지 약 1.0 mg/㎖, 예를 들면 약 0.07 mg/㎖ 내지 약 0.2 mg/㎖의 범위로 존재할 수 있다.

[0512] 추가의 각종 부형제는 벌크제(예를 들어, 전분), 킬레이트제(예를 들어, EDTA), 항산화제(예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E), 및 보조용매를 포함한다.

[0513] 정맥내 주입을 통한 투여에 적합한 수성 조성물의 예시적인 구체적 구현예는 20 mg/㎖의 항-cMet ADC, 10 mM의 히스티딘 완충액, pH 6.0, 7%(w/v) 수크로스, 0.03%(w/v) 폴리소르베이트 80을 포함한다. 조성물은 5.2 ㎖의 멸균수 또는 주사 또는 주입에 적합한 다른 용액(예를 들어, 0.9% 염수, 링거 용액, 젖산 링거 용액 등)으로의 재구성 시에 상기 수성 조성물을 제공하는 동결건조 분말의 형태로 존재할 수 있다. 그것은 또는 조성물의 다른 구현예는 또한 항-cMet ADC의 단회 투여에 적합한 일정량의 조성물이 사전-충전된 시린지 또는 주사 및/또는 주입에 적합한 다른 디바이스의 형태에 존재할 수 있다.

[0514] 일 구현예에서, 조성물은 1:1 비의 정제된 E1 및 E4 분획의 ABBV-399를 포함한다. 이러한 분획은 실시예 2 및 3의 방법을 포함하는 ADC를 정제하기 위한 해당 분야에 알려져 있는 임의의 방법에 의해 수득될 수 있다. 일 구현예에서, 조성물은 0 내지 10의 범위의 DAR을 갖는 ABBV-399를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 1 내지 4 범위의 DAR을 갖는 ABBV-399를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 2 내지 4 범위의 DAR을 갖는 ABBV-399를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 3.1의 DAR을 갖는 ABBV-399를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 약 3.0의 DAR을 갖는 ABBV-399를 포함한다.

[0515] **5.9. 이용 방법**

[0516] 이전에 논의된 바와 같이, 다양한 고형 종양에 있어서, cMet가 발현/과발현된다. 본원에 제공된 데이터는 항-cMet ADC가 생체 내에서 이들 cMet-발현/과발현 종양에 대하여 강력한 항-종양 활성을 가하는 것을 보여준다. 따라서, ADC 및/또는 ADC를 포함하는 약제학적 조성물은 cMet-발현(즉, cMet+ 종양) 및 cMet-과발현 종양(즉, cMet+/과발현 종양)을 치료하기 위하여 치료적으로 사용될 수 있다.

[0517] 일반적으로, 상기 방법은 치료적 이익을 제공하기에 유효한 양의 항-cMet ADC를 cMet-발현 또는 cMet-과발현 종양을 갖는 인간 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 세포 내의 cMet 수용체 단백질의 존재 및/또는 발현 수준을 평가하기 위하여 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있는 임의의 방법이 사용될 수 있다. 일 구현예에서, cMet 수준은 막의 수준이다. 또 다른 구현예에서, cMet 수준은 세포질 수준이다. 또 다른 구현예에서, 전체 cMet 발현 수준이 측정된다. cMet 발현 수준을 결정하기 위한 바람직한 방법은 실시예 17에 상세히 기재되어 있으며, 본원에 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 지칭된다. 해당 분야의 일상적인 기술의 병리학자에게 알려져 있는 방법에 기초하여 H-점수(0 내지 300) 및 IHC 점수(0, 1+, 2+ 및 3+)를 평가한다. 일 구현예에서, 150 미만의 H-점수 및/또는 IHC 점수 0 및 1+를 갖는 환자가 치료를 위해 선택된다. 일 구현예에서, 150 이상의 H-점수 및/또는 IHC 점수 2+ 및 3+를 갖는 환자가 치료를 위해 선택된다.

[0518] 본 발명의 ADC 치료를 위해 선택된 환자는 cMet-발현 종양을 갖는 환자 및 cMet-과발현 종양을 갖는 환자를 포함하며, 이는 임의의 고형 종양(HGF를 과발현하고/과발현하거나 HGF/cMet 신호전달 또는 발현의 비정상적인 활성화를 갖는 종양도 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 더욱 구체적인 예에는 폐암; 유방암(예를 들어, 침윤성 유관 암종); 두경부암; 췌장암; 위암종; 대장암(대장암 폐 전이 포함); 난소암(예를 들어, 장액성 선암종); 위암; 신장암(예를 들어, 신세포암, 예를 들어, 유두상 신세포 암종, 투명 세포 암, 유전성 유두상 신세포 암종); 부신암; 위/식도암; 수모세포종; 신경교종; 간암(예를 들어, 간세포 암종(진행성, 절제 불가능 HCC 포함)); 전립선암(전이성 또는 비전이성); 흑색종; 침샘 종양; 육종; 자궁경부암; 점액성 지방육종; 부갑상선의 선암종; 자궁내막암; 유상피 중피종; 맹장 암종; 배상 세포 암종; 인환 특징을 갖는 전이성 미만형 위 선암종; 역형성 대 세포 림프종(ALCL); 본원에 열거된 진행성, 재발, 불응성 하위유형의 암을 포함하나 이에 제한되지

않는 임의의 진행성 악성종양이 포함된다.

[0519] 폐암은 상이한 시스템을 사용하여 분류될 수 있다. 하나의 시스템에서, 폐암은 선암종(혼합형, 선방, 유두상, 고형, 미세유두상, 인상 비점액성 및 인상 점액성), 편평 세포 암종, 대 세포 암종(예를 들어, 비-소세포 폐암 또는 NSCLC(예를 들어, 진행성 또는 비-진행성, LCNEC, LCNEM, NSCLC-달리 특정되지 않은(NOS)/선편평세포 암종, 육종 암종, 선편평세포 암종, 및 대 세포 신경내분비 암종); 및 소세포 폐암/암종 또는 SCLC)을 포함한다.

[0520] 대안적으로, 상이한 시스템에서, 폐암은 침습전 병변, 최소 침습 선암종 및 침습 선암종(침습 점액성 선암종, 점액성 BAC, 콜로이드, 태아(저 및 고등급) 및 장액성)으로 분류될 수 있다.

[0521] 더욱 빈번하게, 폐암은 소세포 폐암("SCLC") 또는 비-소세포 폐암("NSCLC")으로 분류될 수 있다. NSCLC는 편평 또는 비-편평으로 추가로 분류될 수 있다. 비-편평 NSCLC의 일 예는 선암종이다.

[0522] 암은 새로 진단받고, 치료 경험이 없을 수 있거나, 재발되거나, 불응성이거나, 재발되고 불응성이거나 또는 전이 또는 전이형의 cMet-발현 또는 cMet-과발현 종양일 수 있다. 본 발명의 실시예 14에 나타낸 바와 같이, 다른 표적화된 또는 비-표적화된 화학요법에 대한 내성을 나타내는 cMet-과발현 종양은 ABBV-399에 대한 감수성을 유지한다.

[0523] 또한, 도 12c에 나타낸 바와 같이, 항-cMet 항체 ABT-700으로의 치료 후에 결국 재성장하는 cMet-과발현 종양은 항-cMet ADC, ABBV-399로의 재치료에 대하여 감수성을 유지하였다. 따라서, 본원에 기재된 항-cMet ADC는 cMet-과발현 종양의 치료에 대한 현행의 표적화된 및 비-표적화된 접근법에 비하여 유의미한 이익을 제공한다.

[0524] 항-cMet ADC는 단독으로(단일요법) 또는 다른 항-암 요법 및/또는 표적화된 또는 비-표적화된 항암제에 부가하여 또는 이와 함께 투여될 수 있다. 항-cMet ADC 단일요법으로 투여되는 경우, 하나 이상의 항-cMet ADC가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 항-cMet ADC는 ADC에 의해 인식되는 것과 상이한 cMet 상의 에피토프를 인식하는 항-cMet 항체와 함께 투여될 수 있다. 이것은 예를 들어, cMet 수용체의 내재화를 자극하기 위하여 행해질 수 있다. 대안적으로, ABT-700은 정상 조직에서의 ABBV-399의 활성과 관련된 가능한 독성을 감소시키기 위한 노력으로 정상 조직에서의 내인성 cMet를 "차단"하기 위하여 ABBV-399(또는 또 다른 항-cMet ADC) 이전에 제공될 수 있다.

[0525] 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 cMet 내의 2개의 상이한 비-중첩 에피토프를 인식한다. 2가의 2개 파라토프의 항체를 지니는 ADC로도 알려져 있는 이러한 ADC는 1가 항체에 비하여 몇몇의 이점을 가질 수 있다. 예를 들어, 이들은 cMet 수용체 클러스터링을 유도할 수 있으며, 이는 차례로 강력한 내재화, 리소좀 트래픽킹 및 분해를 촉진시켜, 그에 의해, 세포질로의 ADC의 약물 부분의 방출 및 방관자 효과를 위한 그의 이용 가능성을 개선시킬 수 있다.

[0526] 단일요법으로서 투여되든지, 다른 요법제 또는 작용제에 부가하여 또는 이와 함께 투여되든지, 전체 치료 용법이 치료적 이익을 제공하도록 소정량의 항-cMet ADC가 투여된다. 치료적 이익이란, 환자에서 암을 치료하기 위한 항-cMet ADC의 이용이 치료법 부재(적절한 경우)에 비하여 또는 공지된 표준 관리에 대하여 임의의 문서화된 임상적 이익을 초래하는 것을 의미한다. 임상적 이익은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있는 임의의 방법에 의해 평가될 수 있다. 일 구현예에서, 임상적 이익은 객관적 반응률(objective response rate; ORR)(RECIST 버전 1.1을 사용하여 결정), 반응 기간(DOR), 무진행 생존(PFS) 및/또는 전체 생존(OS)에 기초하여 평가된다. 일부 구현예에서, 완전 반응은 치료적 이익을 나타낸다. 일부 구현예에서, 부분 반응은 치료적 이익을 나타낸다. 일부 구현예에서, 안정한 질환은 치료적 이익을 나타낸다. 일부 구현예에서, 전체 생존의 증가는 치료적 이익을 나타낸다. 일부 구현예에서, 치료적 이익은 질환 진행까지의 시간의 개선 및/또는 증상 또는 삶의 질의 개선을 구성할 수 있다. 다른 구현예에서, 치료적 이익은 증가된 질환 제어 기간으로 해석되지 않고, 오히려 개선된 삶의 질을 초래하는 현저하게 감소된 증상 부담으로 해석될 수 있다. 해당 분야의 숙련자에게 명백할 바와 같이, 치료적 이익은 단독으로(단일요법) 또는 다른 항-암 요법 및/또는 표적화된 또는 비-표적화된 항암제에 부가하여 또는 이와 함께 항-cMet ADC를 사용하여 관찰될 수 있다. ABBV-399를 사용한 단계 1 임상 시험에서 사용되는 바와 같이 치료적 이익을 평가하기 위한 바람직한 방법은 실시예에 상세히 기재되어 있다.

[0527] 전형적으로, 치료적 이익은 암을 위한 새로운 치료에 대한 반응을 측정하도록 설계된 표준 임상 시험을 사용하여 평가된다. 본원에 기재된 항-cMet ADC의 치료적 이익을 평가하기 위하여, 하기의 시험 중 하나 또는 조합이 이용될 수 있다: (1) 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1(상세사항에 대하여 실시예 16 참조), (2) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기능 상태, (3) 면역-관련 반응 기준(irRC), (4) 종양 항원의

평가에 의해 평가 가능한 질환, (5) 유효 환자 보고된 결과 척도, 및/또는 (6) 전체 생존 및 무진행 생존에 대한 카플란-마이어 추정.

[0528] 표 3에 나타낸 ECOG 기능 상태 척도를 사용하여 환자가 그들 스스로를 돌볼 능력, 일상 활동 및 신체적 능력에 관한 환자의 기능 수준을 설명한다. 척도는 이제 ECOG-ACRIN 암 연구 그룹(Cancer Research Group)의 일부인 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group)에 의해 개발되었으며, 1982년도에 공개되었다.

[0529] [표 3]

등급	ECOG 기능 상태
0	완전히 활동적, 모든 질환 전의 기능을 제한 없이 수행할 수 있음
1	육체적으로 힘든 활동은 제한되지만, 거동하며, 가벼운 또는 앉아서 하는 성질의 일, 예를 들어, 가벼운 집안일, 회사일을 수행할 수 있음
	거동하며, 모든 자기 관리가 가능하지만, 어떠한 작업 활동도 수행할 수 없음; 깨어 있는 시간의 약 50% 이하
3	오직 제한적인 자기 관리만이 가능하고; 깨어 있는 시간의 50% 이상을 침대나 의자에 있음
4	완전히 무력하고; 어떠한 자기 관리도 수행할 수 없으며; 침대나 의자에만 있음
5	사망

[0530]

[0531] 종양 부담의 변화의 평가는 암 치료법의 임상 평가의 중요한 특징이다. 종양 위축(객관적 반응) 및 질환 진행의 발생까지의 시간 둘 모두는 암 임상 시험에서의 중요한 종점이다. RECIST(고형 종양에서의 반응 평가 기준)로 알려져 있는 표준화된 반응 기준은 2000년도에 공개되었다. 2009년도에 갱신(RECIST 1.1)되었다. RECIST 기준은 객관적 반응이 주요 연구 종점인 임상 시험에서 그리고 안정한 질환, 종양 진행 또는 진행까지의 시간 분석의 평가가 수행되는 시험에서 통상적으로 사용되는데, 이는 이들 결과 척도가 해부학적 종양 부담의 평가 및 시험의 과정에 걸친 이의 변화에 기초하기 때문이다. 표 4는 연구 약물, 예컨대 본원에 기재된 항-cMet ADC에 대한 객관적 종양 반응을 결정하기 위해 사용되는 반응 기준의 정의를 제공한다.

[0532] [표 4]

반응	기준
완전 반응(CR)	모든 표적 병변의 소실, 임의의 병리학적 림프절(표적이든지 표적이 아니든지)은 10 mm 미만으로의 짧은 축의 감소를 가져야 한다.
부분 반응(PR)	참조로서 기준선 직경 합계를 사용하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 30% 감소
진행성 질환(PD)	참조로서 연구 중 가장 작은 합계(기준선 합계가 연구 중 가장 작다면, 이것은 기준선 합계를 포함함)를 사용하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20% 증가. 20%의 상대적인 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 mm의 절대치 증가를 나타내야 한다.(주의: 하나 이상의 새로운 병변의 출현도 또한 진행으로 간주된다).

[0533]

반응	기준
안정한 질환(SD)	참조로서 연구 중 가장 작은 직경 합계를 사용하여, PR에 대한 자격을 얻기에 충분한 위축도 아니고, PD에 대한 자격을 얻기에 충분한 증가도 아님.

[0534]

[0535] 본원에 기재된 항-cMet ADC의 치료적 이익을 결정하기 위해 사용될 수 있는 2차 결과 척도는 객관적 반응률(ORR), 무진행 생존(PFS), 전체 반응 기간(DOR) 및 반응 깊이(DpR)를 포함한다. ORR은 완전 반응(CR) 또는 부분

반응(PR)을 달성한 참여자의 비로 정의된다. PFS는 항-cMet ADC의 처음 투여 일로부터 질환 진행 또는 사망 중 어느 것이든 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다. DOR은 참여자의 초기 CR 또는 PR로부터 질환 진행 시간까지의 시간으로 정의된다. DpR은 기준선 종양 로드(load)에 비하여 최대 반응 점에서 관찰되는 종양 위축의 백분율로 정의된다. ORR 및 PFS 둘 모두에 대한 임상 종점은 상기 기재된 RECIST 1.1 기준에 기초하여 결정될 수 있다.

[0536] 면역치료제, 예를 들어, 항체-기반의 암 치료법에 대한 반응을 완전히 특성화하고 이를 결정하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 세트의 기준은 면역-관련 반응 기준(irRC)이며, 이는 2009년도에 고형 종양의 측정을 위해 개발되었으며, 2013년에 갱신되었다(문헌[Wolchok, et al. Clin. Cancer Res. 2009; 15(23): 7412-7420] 및 문헌[Nishino, et al. Clin. Cancer Res. 2013; 19(14): 3936-3943], 이의 각각은 이의 전체가 참조로 포함됨). 갱신된 irRC 기준은 전형적으로 면역치료제(예를 들어, 항-PD1 항체)의 효과를 평가하기 위하여 사용되며, 표 5에 따라 반응을 정의한다.

[0537] [표 5]

[0538]

반응	기준
완전 반응(CR)	4주 이상 떨어져 있는 2회의 연속 관찰에서 모든 표적 병변의 소실
부분 반응(PR)	참조로서 기준선 직경 합계를 사용하여, 표적 병변의 가장 긴 직경의 합계의 적어도 30% 감소
진행성 질환(PD)	참조로서 연구 중 가장 작은 합계(기준선 합계가 연구 중 가장 작다면, 이것은 기준선 합계를 포함함)를 사용하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20% 증가. (주의: 하나 이상의 새로운 병변의 출현도 또한 진행으로 간주된다. 새로운 병변의 측정은 측정치의 합계에 포함된다).

[0539]

반응	기준
안정한 질환 (SD)	참조로서 연구 중 가장 작은 직경 합계를 사용하여, PR에 대한 자격을 얻기에 충분한 위축도 아니고, PD에 대한 자격을 얻기에 충분한 증가도 아님.

[0540] 본원에 기재된 항-cMet ADC의 치료적 이익을 평가하기 위해 사용될 수 있는 종양 항원은 ApoE, CD11c, CD40, CD45 (PTPRC), CD49D (ITGA4), CD80, CSF1R, CTSD, GZMB, Ly86, MS4A7, PIK3AP1, PIK3CD, CD74, CCL5, CCR5, CXCL10, IFNG, IL10RA1, IL-6, ACTA2, COL7A1, LOX, LRRC15, MCPT8, MMP10, NOG, SERPINE1, STAT1, TGFBR1, CTSS, PGF, VEGFA, C1QA, C1QB, ANGPTL4, EGLN, ANGPTL4, EGLN3, BNIP3, AIF1, CCL5, CXCL10, CXCL11, IFI6, PLOD2, KISS1R, STC2, DDIT4, PFKFB3, PGK1, PDK1, AKR1C1, AKR1C2, CADM1, CDH11, COL6A3, CTGF, HMOX1, KRT33A, LUM, WNT5A, IGFBP3, MMP14, CDCP1, PDGFRA, TCF4, TGF, TGFB1, TGFB2, CD11b, ADGRE1 (EMR1, F4/80), CD86, CD68, MHC-부류 II, CD3, HLA-DR, CD4, CD3, CD5, CD19, CD7, CD8, CD16, TCRαβ, TCRγδ, PD-1, PDL-1, CTLA-4, 산 포스파타제, ACTH, 알칼리성 포스파타제, 알파-태아단백질 CA-125, CA15-3, CA19-9, CA-195, C-212, CA-549, 칼시토닌(calcitonin), 카테콜아민(catecholamine), 카텝신-D, CEA, ERBB2(HER2/neu), 크로마그라닌(chromagranin)-A, c-Myc, EGFR, ERA(에스트로겐 수용체 검정), 페리틴(ferritin), 개스트린(gastrin), 5-HIAA, hCG, 알파-HCG, 베타-HCG, HVA, LDH1-5, NSE(뉴런 특이적 에놀라제), 췌장 폴리펩티드, PLAP, PLP, PRA(프로게스테론 수용체 A), 프로인슐린 C-펩티드, PSA, SMA, SCC, 티로글로불린, TDT, TPA 및 알파-TSH를 포함한다. 이들 항원은 해당 분야의 전문가에게 알려져 있는 바와 같이 DNA 시퀀싱 기법, RNA 시퀀싱 기법, 유전자 칩 마이크로어레이, PCR 기반의 방법, 유세포분석 또는 면역조직화학 방법을 사용하여 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 평가될 수 있다.

[0541] 단일요법으로서 투여되든지, 다른 치료제 또는 작용제에 부가하여 또는 이와 함께 투여되든지, cMet-발현 및 cMet-과발현 종양을 치료하기 위한 본원에 기재된 항-cMet ADC의 이용으로부터 초래하는 예시적인 하나의 치료적 이익은 완전 반응이다. 단일요법으로서 투여되든지, 다른 치료제 또는 작용제에 부가하여 또는 이와 함께 투

여되든지, cMet-과발현 종양에 대한 본원에 기재된 항-cMet ADC의 이용으로부터 초래하는 또 다른 예시적인 치료적 이익은 부분 반응이다.

[0542] 또한, 유효한 환자 보고된 결과 척도를 사용하여, 특정 보고 시스템을 통해 각 환자에 의해 제공되는 반응을 표기할 수 있다. 이러한 결과 척도는 질환에 집중하는 것보다는 만성 병증을 관리하면서, 유지되는 기능에 관한 것이다. 유효한 환자 보고된 결과 척도의 비제한적인 하나의 예는 미국 국립보건원으로부터의 PROMIS®(환자 보고된 결과 측정 정보 시스템(Patient Reported Outcomes Measurement Information System))이다. 예를 들어, 성인 암 환자를 위한 PROMIS® 신체 기능 기구는 상지(예를 들어, 손놀림), 하지(예를 들어, 보행 또는 기동성) 및 중심 영역(예를 들어, 목, 등 기동성)의 기능에 대한 자가-보고된 능력을 평가할 수 있으며, 또한, 일상적인 일상 활동, 예를 들어, 심부름 하기를 포함한다.

[0543] 또한, 카플란-마이어 곡선(문헌[Kaplan and Meier, J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53(282): 457-481])을 사용하여, 표준 관리에 비하여, 항-cMet 항체 또는 ADC 치료법을 겪는 암 환자에 대한 전체 생존 및 무진행 생존을 추정할 수 있다.

[0544] **5.9.1 부가적인 치료법**

[0545] 항-cMet ADC는 항-암 특성을 갖는 다른 작용제 또는 치료에 부가하여 또는 이와 함께 사용될 수 있다. 부가하여 사용되는 경우, 항-cMet 및 다른 작용제(들)는 단일의 약제학적 제형에서 함께 제형화되거나, 개별적으로 제형화되고, 단일의 조정된 투여 용법에서 또는 상이한 투여 용법에서 투여될 수 있다. 항-cMet ADC와 부가적으로 투여되는 작용제는 전형적으로 항-cMet ADC에 상보적 활성을 가져, ADC 및 다른 작용제가 서로 불리하게 영향을 미치지 않게 할 것이다.

[0546] 항-cMet ADC와 부가하여 사용될 수 있는 작용제는 알킬화제, 혈관신생 억제제, 항체, 항대사물질, 항유사분열제, 항증식제, 항바이러스제, 오로라(aurora) 키나제 억제제, ALK 키나제 억제제(예를 들어, 크리조티닙(XALKORI®), 세리티닙(ceritinib)(ZYKADIA®) 및 알렉티닙(alectinib)(ALECENSA®)), 아폽토시스 프로모터(예를 들어, Bcl-2 과 억제제), 사멸 수용체 경로의 활성화제, Bcr-Abl 키나제 억제제, BiTE(이중 특이적 T 세포 관여자) 항체, 항체 약물 컨쥬게이트, 생물학적 반응 변형제, 사이클린-의존성 키나제 억제제, 세포 주기 억제제, 사이클로옥시게나제-2 억제제, DVD, 백혈병 바이러스 종양유전자 상동체(ErbB2) 수용체 억제제, 성장 인자 억제제, 열 충격 단백질(HSP)-90 억제제, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 호르몬 요법제, 면역학적 제제, 아폽토시스 단백질의 억제제의 억제제(IAP), 끼어들기 항생제, 키나제 억제제, 키네신 억제제, Jak2 억제제, 라파마이신의 표유류 표적 억제제, 마이크로RNA, 미토겐-활성화된 세포외 신호-조절 키나제 억제제, 다가 결합 단백질, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), 폴리 ADP(아데노신 디포스페이트)-리보스 중합효소(PARP) 억제제, 백금 화학요법제, 폴로(polo)-유사 키나제(Plk) 억제제, 포스포이노시티드-3 키나제(PI3K) 억제제, 프로테아좀 억제제, 퓨린 유사체, 피리미딘 유사체, 수용체 티로신 키나제 억제제, 레티노이드/델토이드 식물 알칼로이드, 작은 억제성 리보핵산(siRNA), 국소이성질화효소 억제제, 유비퀴틴 리가제 억제제 등, 및 이들 작용제 중 하나 이상의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0547] BiTE 항체는 2개의 세포에 동시에 결합함으로써 T-세포가 암 세포를 공격하도록 유도하는 이중특이적 항체이다. 이어서, T-세포는 표적 암 세포를 공격한다. BiTE 항체의 예에는 아데카투무맙(adecatumumab)(마이크로메트(Micromet) MT201), 블리나투모맙(blinatumomab)(BLINCYTO®, 암젠(Amgen) 및 오닉스 파마슈티컬즈(Onyx Pharmaceuticals)) 등이 포함된다. 이론에 의해 제한되지 않고, T-세포가 표적 암 세포의 아폽토시스를 유도하는 메커니즘 중 하나는 세포용해 과립 성분의 엑소시토시스에 의한 것이며, 이는 퍼포린(perforin) 및 그랜자임 B를 포함한다.

[0548] siRNA는 내인성 RNA 염기 또는 화학적으로 변형된 뉴클레오티드를 갖는 분자이다. 변형은 세포 활성을 없애지 않고, 오히려 증가된 안정성 및/또는 증가된 세포 효력을 부여한다. 화학적 변형의 예에는 포스포로티오에이트기, 2'-데옥시뉴클레오티드, 2'-OCH_3-함유 리보뉴클레오티드, 2'-F-리보뉴클레오티드, 2'-메톡시에틸 리보뉴클레오티드, 이의 조합 등이 포함된다. siRNA는 다양한 길이(예를 들어, 10 내지 200 bp) 및 구조(예를 들어, 헤어핀, 단일/이중 가닥, 벌지(bulge), 닉/갭, 불일치)를 가질 수 있으며, 세포에서 활성 유전자 침묵화를 제공하도록 처리된다. 이중-가닥 siRNA(dsRNA)는 각 가닥에 동일한 수의 뉴클레오티드를 갖거나(블런트 말단), 비대칭 말단(오버행)을 가질 수 있다. 1 내지 2개 뉴클레오티드의 오버행은 센스 및/또는 안티센스 가닥 상에, 그리고 주어진 가닥의 5'- 및/또는 3'-말단 상에 존재할 수 있다.

[0549] 다가 결합 단백질은 둘 이상의 항원 결합 부위를 포함하는 결합 단백질이다. 다가 결합 단백질은 3개 이상의 항

원 결합 부위를 갖도록 조작되며, 일반적으로 천연 발생 항체가 아니다. 용어 "다중특이적 결합 단백질"은 둘 이상의 관련되거나 관련되지 않은 표적에 결합할 수 있는 결합 단백질을 의미한다. 이중 가변 도메인(DVD) 결합 단백질은 둘 이상의 항원 결합 부위를 포함하는 단백질에 결합하는 4가 또는 다가 결합 단백질이다. 이러한 DVD는 단일특이적(즉, 하나의 항원에 결합할 수 있음)이거나 다중특이적(즉, 둘 이상의 항원에 결합할 수 있음)일 수 있다. 2개의 중쇄 DVD 폴리펩티드 및 2개의 경쇄 DVD 폴리펩티드를 포함하는 DVD 결합 단백질은 DVD Ig로 지칭된다. DVD Ig의 각각의 절반은 중쇄 DVD 폴리펩티드, 경쇄 DVD 폴리펩티드 및 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 각 결합 부위는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 항원 결합 부위당 총 6개의 CDR이 항원 결합에 수반된다.

[0550] 알킬화제는 알트레타민(altretamine), AMD-473, AP-5280, 아파지쿠온(apaziquone), 벤다무스틴(bendamustine), 브로스탈리신(brostallicin), 부설판(busulfan), 카보쿠온(carboquone), 카르무스틴(carmustine)(BCNU), 클로람부실, CLORETAZINE®(라로무스틴(laromustine), VNP 40101M), 사이클로포스파미드, 다카르바진, 에스트라무스틴(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 글루포스파미드(glufosfamide), 이포스파미드(ifosfamide), KW-2170, 로무스틴(lomustine)(CCNU), 마포스파미드(mafosfamide), 멜팔란(melphalan), 미토브로니톨(mitobronitol), 미톨락톨(mitolactol), 니무스틴(nimustine), 질소 머스타드 N-옥시드, 라니무스틴(ranimustine), 테모졸로미드(temozolomide), 티오테파(thiotepa), TREANDA®(벤다무스틴(bendamustine)), 트레오술판(treosulfan) 및 트로포스파미드(trofosfamide)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0551] 혈관신생 억제제는 내피-특이적 수용체 티로신 키나제(Tie-2) 억제제, 상피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 인슐린 성장 인자-2 수용체(IGFR-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-2(MMP-2) 억제제, 매트릭스 메탈로프로테이나제-9(MMP-9) 억제제, 혈소판-유래 성장 인자 수용체(PDGFR) 억제제, 트롬보스폰딘(thrombospondin) 유사체 및 혈관 내피 성장 인자 수용체 티로신 키나제(VEGFR) 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0552] 항대사물질은 ALIMTA®(페메트렉시드(pemetrexed) 이나트륨, LY231514, MTA), 5-아자시티딘, XELODA®(카페시타빈(capecitabine)), 카모푸르(carmofur), LEUSTAT®(클라드리빈(cladribine)), 클로파라빈(clofarabine), 시타라빈(cytarabine), 시타라빈 옥포스페이트(cytarabine ocfosfate), 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 데시타빈(decitabine), 데페록사민(deferoxamine), 독시플루리딘(doxifluridine), 에플로르니틴(eflornithine), EICAR(5-에티닐-1-β -D-리보푸라노실이미다졸-4-카복사미드), 에노시타빈(enocitabine), 에트닐시티딘(ethnylcytidine), 플루다라빈(fludarabine), 단독의 또는 류코보린(leucovorin)과 병용되는 5-플루오로우라실, GEMZAR®(젬시타빈), 하이드록시우레아, ALKERAN®(멜팔란), 머캅토퓨린, 6-머캅토퓨린 리보시드, 메토트렉세이트, 마이코페놀산, 넬라라빈(nelarabine), 놀라트렉스드(nolatrexed), 옥포스페이트(ocfosfate), 펠리트렉솔(pelitrexol), 펜토스타틴(pentostatin), 랄티트렉스드(raltitrexed), 리바비린(Ribavirin), 트리아핀(triapine), 트리메트렉세이트(trimetrexate), S-1, 티아조푸린(tiazofurin), 테가푸르(tegafur), TS-1, 비다라빈(vidarabine) 및 UFT를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0553] 항바이러스제는 리토나비르(ritonavir), 아시클로버(acyclovir), 시도포비르(cidofovir), 간시클로버(ganciclovir), 포스카네트(foscarnet), 지도부딘(zidovudine), 리바비린(ribavirin) 및 하이드록시클로로퀸(hydroxychloroquine)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0554] 오로라 키나제 억제제는 ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, 오로라 A-특이적 키나제 억제제, 오로라 B-특이적 키나제 억제제 및 범-오로라 키나제 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0555] Bcl-2 단백질 억제제는 AT-101((-)고시폴(gossypol)), GENASENSE®(G3139 또는 오블리메르슨(Bcl-2-표적화 안티센스 올리고뉴클레오티드), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-클로로(1,1'-비페닐)-2-일)메틸)피페라진-1-일)벤조일)-4-(((1R)-3-(디메틸아미노)-1-((페닐술파닐)메틸)프로필)아미노)-3-니트로벤젠술폰아미드), N-(4-(4-((2-(4-클로로페닐)-5,5-디메틸-1-사이클로헥스-1-엔-1-일)메틸)피페라진-1-일)벤조일)-4-(((1R)-3-(모르폴린-4-일)-1-((페닐술파닐)메틸)프로필)아미노)-3-((트리플루오로메틸)술포닐)벤젠술폰아미드, 베네토클락스(venetoclax) 및 GX-070(오바토클락스(obatoclax))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0556] Bcr-Abl 키나제 억제제는 DASATINIB®(BMS-354825) 및 GLEEVEC®(이마티닙)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0557] CDK 억제제는 AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, 플라보피리돌(flavopyridol), GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, 셀리시클리브(seliciclib)(CYC-202, R-로스코비틴(roscovitine)) 및 ZK-304709를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0558] COX-2 억제제는 ABT-963, ARCOXIA®(에토리콕시브(etoricoxib)), BEXTRA®(발데콕시브(valdecoxib)), BMS347070, CELEBREX®(셀레콕시브(celecoxib)), COX-189(루미라콕시브(lumiracoxib)), CT-3, DERAMAXX®(데라콕시브(deracoxib)), JTE-522, 4-메틸-2-(3,4-디메틸페닐)-1-(4-술파모일페닐-1H-피롤), MK-663(에토리콕시브(etoricoxib)), NS-398, 파레콕시브(parecoxib), RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614 및 VIOXX®(로페콕시브(rofecoxib))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0559] EGFR 억제제는 아파티닙(GILOTRIF®), ABX-EGF, 항-EGFR 면역리포솜, EGF-백신, EMD-7200, ERBITUX®(세툭시맙(cetuximab)), HR3, IgA 항체, IRESSA®(제피티닙), TARCEVA®(에를로티닙 또는 OSI-774), TP-38, EGFR 융합 단백질, PORTRAZZA®(네시투무맙(necitumumab)), TAGRISSO®(오시메르티닙(osimertinib)), TYKERB®(라파티닙), TARCEVA®(에를로티닙) 및 TAGRISSO®(오시메르티닙)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0560] ErbB2 수용체 억제제는 CP-724-714, CI-1033(카네르티닙(canertinib)), HERCEPTIN®(트라스투주맙(trastuzumab)), TYKERB®(라파티닙), OMNITARG®(2C4, 퍼투주맙(pertuzumab)), TAK-165, GW-572016(이오나파닙(ionafarnib)), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2(HER2 백신), APC-8024(HER-2 백신), 항-HER/2neu 이중특이적 항체, B7.her2IgG3, AS HER2 삼중기능성 이중특이적 항체, mAB AR-209 및 mAB 2B-1을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0561] 히스톤 데아세틸라제 억제제는 뎁시펩티드(depsipeptide), LAQ-824, MS-275, 트라폭신(trapoxin), 수베로일아닐리드 하이드록삼산(suberoylanilide hydroxamic acid)(SAHA), TSA 및 발프로산을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0562] HSP-90 억제제는 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, 겔다나마이신(geldanamycin), IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®(HSP-90에 대한 인간 재조합 항체), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, 라디시콜(radicicol), SNX-2112, STA-9090 및 VER49009를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0563] 아폽토시스 단백질의 억제제는 HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161 및 LBW-242를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0564] 사멸 수용체 경로의 활성화제는 TRAIL, 항체 또는 TRAIL 또는 사멸 수용체(예를 들어, DR4 및 DR5)를 표적화하는 항체 또는 다른 작용제, 예컨대, 아포맙(Apomab), 코나투무맙(conatumumab), ETR2-ST01, GDC0145(렉사투무맙(lexatumumab)), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 및 트라스투주맙(trastuzumab)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0565] 키네신 억제제는 Eg5 억제제, 예컨대 AZD4877, ARRY-520; 및 CENPE 억제제, 예컨대 GSK923295A를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0566] JAK-2 억제제는 CEP-701(레스아우르티닙(lesaurtinib)), XL019 및 INCB018424를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0567] MEK 억제제는 ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 및 트라메티닙(trametinib)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0568] mTOR 억제제는 AP-23573, CCI-779, 에베롤리무스(everolimus), RAD-001, 라파마이신, 템시롤리무스(temsirolimus), ATP-경쟁적 TORC1/TORC2 억제제, 예컨대 PI-103, PP242, PP30 및 토린(Torin) 1를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0569] 비-스테로이드성 항-염증 약물은 AMIGESIC®(살살레이트(salsalate)), DOLOBID®(디플루니살(diflunisal)), MOTRIN®(이부프로펜), ORUDIS®(케토프로펜(ketoprofen)), RELAFEN®(나부메톤(nabumetone)), FELDENE®(피록시캄(piroxicam)), 이부프로펜 크림, ALEVE®(나프록센) 및 NAPROSYN®(나프록센), VOLTAREN®(디클로페낙(diclofenac)), INDOCIN®(인도메타신(indomethacin)), CLINORIL®(술린다크(sulindac)), TOLECTIN®(톨메틴(tolmetin)), LODINE®(에토돌락(etodolac)), TORADOL®(케토롤락(ketorolac)) 및 DAYPRO®(옥사프로진(oxaprozin))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0570] PDGFR 억제제는 C-451, CP-673 및 CP-868596을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0571] 백금 화학요법제는 시스플라틴, ELOXATIN®(옥살리플라틴) 에프타플라틴(eptaplatin), 로바플라틴(lobaplatin), 네다플라틴(nedaplatin), PARAPLATIN®(카보플라틴(carboplatin)), 사트라플라틴(satraplatin) 및 피코플라틴(picoplatin)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0572] 폴로-유사 키나제 억제제는 BI-2536을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0573] BRAF 억제제 베무라페닙(vemurafenib), 다브라페닙(dabrafenib), 코비메티닙(cobimetinib)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0574] 포스포이노시티드-3 키나제(PI3K) 억제제는 보르트만닌(wortmannin), LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235 및 XL765를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0575] 트롬보스폰딘 유사체는 ABT-510, ABT-567, ABT-898 및 TSP-1을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0576] VEGFR 억제제는 AVASTIN®(베바시주맙(bevacizumab)), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™(혈관신생을 억제하는 리보자임(리보자임 파마슈티컬즈(Ribozyme Pharmaceuticals)(미국 콜로라더주 볼더 소재) 및 키론(Chiron)(미국 캘리포니아주 에머리빌 소재)), 악시티닙(axitinib)(AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN®(페가프타밉(pegaptamib)), NEXAVAR®(소라페닙(sorafenib), BAY43-9006), 파조파닙(pazopanib)(GW-786034), 바탈라닙(vatalanib)(PTK-787, ZK-222584), SUTENT®(수니티닙(sunitinib), SU-11248), VEGF 트랩(trap) 및 ZACTIMA™(반데타닙(vandetanib), ZD-6474), 카보잔타닙(cabozantanib)(VEGFR2 및 cMet 억제제), 라무시루맙(ramucirumab)(항-VEGFR2 억제 mAb)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0577] 항생제는 끼어들기 항생제 아클라루비신(aclarubicin), 악티노마이신(actinomycin) D, 암루비신(amrubicin), 안나마이신(annamycin), 아드리아마이신(adriamycin), BLENOXANE®(블레오마이신(bleomycin)), 다우노루비신, CAELYX® 또는 MYOCET®(리포좀 독소루비신), 엘사미트루신(elsamitrucin), 에피루비신(epirubicin), 글라부신(glarbuicin), ZAVEDOS®(이다루비신(idarubicin)), 미토마이신 C, 네모루비신(nemorubicin), 네오카지노스타틴(neocarzinostatin), 페플로마이신(peplomycin), 피라루비신(pirarubicin), 레베카마이신(rebeccamycin), 스티말라머(stimalamer), 스트렙토조신(streptozocin), VALSTAR®(발루비신(valrubicin)) 및 지노스타틴(zinostatin)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0578] 이성질화효소 억제제는 아클라루비신(aclarubicin), 9-아미노캄프토테신, 아모나피드(amonafide), 암사크린(amsacrine), 베카테카린(becatecarin), 벨로테칸(belotecan), BN-80915, CAMPTOSAR®(이리노테칸 하이드로라이드), 캄프토테신, CARDIOXANE®(덱스라족신(dexrazoxine)), 디플로모테칸(diflomotecan), 에도테카린(edotecarin), ELLENCE® 또는 PHARMORUBICIN®(에피루비신(epirubicin)), 오토포시드(etoposide), 엑사테칸(exatecan), 10-하이드록시캄프토테신, 지마테칸(gimatecan), 루르토테칸(lurtotecan), 미톡산트론(mitoxantrone), Onivyde™(리포좀 이리노테칸), 오라테신(orathecin), 피라르부신(pirarbucin), 픽산트론(pixantrone), 루비테칸(rubitecan), 소부족산(sobuzoxane), SN-38, 타플루포시드(tafluposide) 및 토포테칸(topotecan)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0579] 항체는 AVASTIN®(베바시주맙(bevacizumab)), CD40-특이적 항체, chTNT-1/B, 데노수맙(denosumab), ERBITUX®(세툭시맙(cetuximab)), HUMAX-CD4®(자놀리무맙(zanolimumab)), IGF1R-특이적 항체, 린투주맙(lintuzumab), PANOREX®(데드레콜로맙(edrecolomab)), RENCAREX®(WX G250), RITUXAN®(리툭시맙(rituximab)), 티실리무맙(ticilimumab), 트라스투주맙(trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), VECTIBIX®(파니투무맙(panitumumab)) 및 CD20 항체 유형 I 및 II를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0580] 호르몬 요법제는 ARIMIDEX®(아나스트로졸(anastrozole)), AROMASIN®(엑세메스탄(exemestane)), 아족시펜(arzoxifene), CASODEX®(비칼루타미드(bicalutamide)), CETROTIDE®(세트로렐릭스(cetrorelix)), 데가렐릭스(degarelix), 데슬로렐린(deslorelin), DESOPAN®(트릴로스탄(trilostane)), 덱사메타손(dexamethasone), DROGENIL®(플루타미드(flutamide)), EVISTA®(랄록시펜(raloxifene)), AFEMA™(파드로졸(fadrozole)), FARESTON®(토레미펜(toremifene)), FASLODEX®(풀베스트란트(fulvestrant)), FEMARA®(레트로졸(letrozole)), 포르메스탄(formestane), 글루코코르티코이드, HECTOROL®(독세르칼시페롤(doxercalciferol)), RENAGEL®(세벨라머 카보네이트(sevelamer carbonate)), 라소폭시펜(lasofoxifene), 류프롤리드 아세테이트(leuprolide acetate), MEGACE®(메게스테롤(megesterol)), MIFEPREX®(미페프리스톤(mifepristone)), NILANDRON™(닐루타미드(nilutamide)), NOLVADEX®(타목시펜 시트레이트(tamoxifen citrate)), PLENAXIS™(아바렐릭스(abarelix)), 프레드니손, PROPECIA®(피나스테리드(finasteride)), 릴로스탄(rilostane), SUPREFACT®(부세렐린(buserelin)), TRELSTAR®(황체 형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH)), VANTAS®(히스트렐린(Histrelin) 이식물), VETORYL®(트릴로스탄(trilostane) 또는 모드라스탄(modrastane)), XTANDI®(엔잘루타미드(enzalutamide)), ZOLADEX®(포스렐린(fosrelin), 고세렐린(goserelin)) 및 ZYTIGA®(아비라테논(abiratenone))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0581] 델토이드 및 레티노이드는 세오칼시톨(seocalcitol)(EB1089, CB1093), 렉사칼시트롤(lexacalcitrol)(KH1060), 펜레티니드(fenretinide), PANRETIN®(알리레티노인(aliretinoin)), ATRAGEN®(리포좀 트레티노인(liposomal tretinoin)), TARGRETIN®(벡사로텐(bexarotene)) 및 LGD-1550을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0582] PARP 억제제는 ABT-888(벨리파립), 올라파립(olaparib), KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001 및 ONO-2231을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0583] 식물 알칼로이드는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신(vindesine) 및 비노렐빈(vinorelbine)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0584] 프로테아좀 억제제는 VELCADE®(보르테조밉(bortezomib)), KYPROLIS®(카필조밉(carfilzomib)), MG132, NPI-0052 및 PR-171을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0585] 면역학적제제의 예는 인터페론, 면역 관문 억제제, 동시-자극 작용제 및 다른 면역-향상제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 인터페론은 인터페론 알파, 인터페론 알파-2a, 인터페론, 알파-2b, 인터페론 베타, 인터페론 감마-1a, ACTIMMUNE®(인터페론 감마-1b), 또는 인터페론 감마-n1 및 이의 조합 등을 포함한다. 면역 관문 억제제는 PD-1(예를 들어, 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab) 및 피딜리주맙(pidilizumab)), PD-L1(예를 들어, 두르발루맙(durvalumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), MEDI4736, MSB0010718C 및 MPDL3280A) 및 CTLA4(세포독성 림프구 항원 4; 예를 들어, 이필리무맙(ipilimumab), 트레멜리무맙(tremelimumab))를 표적화하는 항체를 포함한다. 동시-자극 작용제는 CD3, CD40, CD40L, CD27, CD28, CSF1R, CD137(예를 들어, 우렐루맙(urelumab)), B7H1, GITR, ICOS, CD80, CD86, OX40, OX40L, CD70, HLA-DR, LIGHT, LIGHT-R, TIM3, A2AR, NKG2A, TIGIT(Ig 및 ITIM 도메인이 있는 T 세포 면역수용체), VISTA(T 세포 활성화의 V-도메인 Ig 억제자), B7-H3, B7-H4, CD47, CD73, CD39, KIR(예를 들어, 리릴루맙(lirilumab)), TGF-β(예를 들어, 프레솔리무맙(fresolimumab))에 대한 항체 및 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0586] 다른 작용제는 ALFAFERONE®(IFN-α), BAM-002(산화된 글루타티온), BEROMUN®(타소네르민(tasonermin)), BEXXAR®(토시투모맙(tositumomab)), CAMPATH®(알렘투주맙(alemtuzumab)), 다카르바진, 데니류킨(denileukin), 에프라투주맙(epratuzumab), GRANOCYTE®(레노그라스팀(lenograstim)), 렌티난(lentinan), 백혈구 알파 인터페론, 이미퀴모드(imiquimod), 흑색종 백신, 미투모맙(mitumomab), 몰그라모스팀(molgramostim), MYLOTARG™(젬투주맙 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin)), NEUPOGEN®(필그라스팀(filgrastim)), OncoVAC-CL, OVAREX®(오레고보맙(oregovomab)), 펨투모맙(pemtumomab)(Y-muHMFG1), PROVENGE®(시풀레우셀(sipuleucel)-T), 사르가라모스팀(sargaramostim), 시조필란(sizofilan), 테셀류킨(teceleukin), THERACYS®(바실러스 칼메트-게린(Bacillus Calmette-Guerin)), 우베니멕스(ubenimex), VIRULIZIN®(면역치료제, 로루스 파마슈티컬즈(Lorus Pharmaceuticals)), Z-100(마루야마의 특이적 물질(SSM)), WF-10(테트라클로로데카옥시드(TCDO)), PROLEUKIN®(알데스류킨(aldesleukin)), ZADAXIN®(티말파신(thymalfasin)), ZINBRYTA®(다클리주맙(daclizumab) 고-수율 과정) 및 ZEVALIN®(^{90}Y-이브리투모맙 티욱세탄(Ibritumomab tiuxetan))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0587] 생물학적 반응 변형제는 살아있는 유기체의 방어 메커니즘 또는 조직 세포가 항-종양 활성을 갖게 하는 조직 세포의 생물학적 반응, 예컨대 생존, 성장 또는 분화를 변형시키는 작용제이며, 크레스틴(krestin), 렌티난(lentinan), 시조피란(sizofiran), 피시바닐(picibanil), PF-3512676(CpG-8954) 및 우베니멕스(ubenimex)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0588] 피리미딘 유사체는 사이타라빈(cytarabine)(ara C 또는 아라비노시드 C), 시토신 아라비노시드(cytosine arabinoside), 독시플루리딘(doxifluridine), FLUDARA®(플루다라빈(fludarabine)), 5-FU(5-플루오로우라실), 플록수리딘(floxuridine), GEMZAR®(겜시타빈(gemcitabine)), TOMUDEX®(라티트렉스드(Ratitrexed)) 및 TROXATYL™(트리아세틸우리딘 트록사시타빈(triacetyluridine troxacitabine))를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0589] 퓨린 유사체는 LANVIS®(티오구아닌) 및 PURI-NETHOL®(머캅토퓨린)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0590] 항유사분열제는 바타불린(batabulin), 에포틸론(epothilone) D(KOS-862), N-(2-((4-하이드록시페닐)아미노)피리딘-3-일)-4-메톡시벤젠술폰아미드, 익사베필론(ixabepilone)(BMS 247550), TAXOL®(파클리탁셀(paclitaxel)), TAXOTERE®(도세탁셀(docetaxel)), PNU100940(109881), 파투필론(patupilone), XRP-9881(라로탁셀(larotaxel)), 빈플루닌(vinflunine) 및 ZK-EPO(합성 에포틸론(synthetic epothilone))를 포함하나 이에

제한되지 않는다.

[0591] 유비퀴틴 리가제 억제제는 MDM2 억제제, 예컨대 누틀린(nutlins) 및 NEDD8 억제제, 예컨대 MLN4924를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0592] 티로신 키나제 억제제는 이마티닙(imatinib)(GLEEVEC®), 다사티닙(dasatinib)(SPRYCE®), 닐로티닙(nilotinib)(TASIGNA®), 보수티닙(bosutinib)(BOSULIF®), 포나티닙(ponatinib)(ICLUSIG®), 아파티닙(Afatinib)(GIOTRIF®), 악시티닙(Axitinib)(INLYTA®), 크리조티닙(Crizotinib)(XALKORI®), 에를로티닙(Erlotinib)(TARCEVA®), 제피티닙(Gefitinib)(IRESSA®), 라파티닙(Lapatinib)(TYVERB®), 닐로티닙(Nilotinib)(TASIGNA®), 파조파닙(Pazopanib)(VOTRIENT®), 레고라페닙(Regorafenib)(STIVARGA®), 소라페닙(Sorafenib)(NEXAVAR®), 수니티닙(Sunitinib)(SUTENT®), 토세라닙(toceranib)(PALLADIA®), 바탈라닙(vatalanib) 및 라도티닙(radotinib)(SUPECT®)을 포함한다.

[0593] 항-cMet ADC는 또한 방사선 치료법의 효능을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 방사선 치료법의 예는 외부 빔 방사선 치료법, 내부 방사선 치료법(즉, 근접 방사선치료(brachtherapy)) 및 전신 방사선 치료법을 포함한다.

[0594] 항-cMet ADC는 다른 화학치료제, 예컨대 ABRAXANE™(ABI-007), ABT-100(파네실 트랜스퍼라제 억제제), ADVEXIN®(Ad5CMV-p53 백신), ALTOCOR® 또는 MEVACOR®(로바스타틴(lovastatin)), AMPLIGEN®(폴리 I:폴리 C12U, 합성 RNA), APTOSYN®(엑시술린드(exisulind)), AREDIA®(파미드론산(pamidronic acid)), 아르글라빈(arglabin), L-아스파라기나제, 아타메스탄(atamestane)(1-메틸-3,17-디온-안드로스타-1,4-디엔), AVAGE®(타자로텐(tazarotene)), AVE-8062(콤브레아스타틴(combreastatin) 유도체) BEC2(미투모맙(mitumomab)), 카켁틴(cachectin) 또는 카켁신(cachexin)(종양 괴사 인자), 칸박신(canvaxin)(백신), CEAVAC®(암 백신), CELEUK®(셀몰류킨(celmoleukin)), CEPLENE®(히스타민 디하이드로클로라이드), CERVARIX®(인간 유두종 바이러스 백신), CHOP®(C: CYTOXAN®(사이클로포스파미드); H: ADRIAMYCIN®(하이드록시독소루비신); O: 빈크리스틴(ONCOVIN®); P: 프레드니손), CYPAT™(사이프로테론 아세테이트(cyproterone acetate)), 콤브레스타틴(combrestatin) A4P, DAB(389)EGF(His-Ala 링커를 통해 인간 상피 성장 인자에 융합된 디프테리아 독소의 촉매 및 전위 도메인) 또는 TransMID-107R™(디프테리아 독소), 다카르바진, 닥티노마이신, 5,6-디메티리잔테논-4-아세트산(DMXAA), 에닐우라실(eniluracil), EVIZON™(스쿠알라민 락테이트(squalamine lactate)), DIMERICINE®(T4N5 리포좀 로션), 디스코데르몰리드(discodermolide), DX-8951f(엑사테칸 메실레이트(exatecan mesylate)), 엔자스타우린(enzastaurin), EPO906(에피틸론(epithilone) B), GARDASIL®(4가 인간 유두종바이러스(6, 11, 16, 18형) 재조합 백신), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK(강글리오시드 컨쥬게이트 백신), GVAX®(전립선암 백신), 할로푸지논(halofuginone), 히스트렐린(histrelin), 하이드록시카바미드(hydroxycarbamide), 이반드론산(ibandronic acid), IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR(신트레데킨 베수도톡스(cintredekin besudotox)), IL-13-슈도모나스(pseudomonas) 외독소, 인터페론-α, 인터페론-γ, JUNOVAN™ 또는 MEPACT™(미파무티드(mifamurtide)), 로나파닙(lonafarnib), 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트, 밀테포신(miltefosine)(헥사데실포스포콜린(hexadecylphosphocholine)), NEOVASTAT®(AE-941), NEUTREXIN®(트리메트렉세이트 글루쿠로네이트(trimetrexate glucuronate)), NIPENT®(펜토스타틴(pentostatin)), ONCONASE®(리보뉴클레아제 효소), ONCOPHAGE®(흑색종 백신 치료), ONCOVAX®(IL-2 백신), ORATHECIN™(루비테칸(rubitecan)), OSIDEM®(항체-기반의 세포 약물), OVAREX® MAb(쥣과 모노클로널 항체), 파클리탁셀(paclitaxel), PANDIMEX™(20(S)프로토파낙사디올(aPPD) 및 20(S)프로토파낙사트리올(aPPT)을 포함하는 인삼 유래의 아글리콘 사포닌), 파니투무맙(panitumumab), PANVAC®-VF(연구 암 백신), 페가스파가제(pegaspargase), PEG 인터페론 A, 페녹소디올(phenoxodiol), 프로카바진(procarbazine), 레비마스타트(rebimastat), REMOVAB®(카투막소맙(catumaxomab)), REVLIMID®(레날리도미드(lenalidomide)), RSR13(에파프록시랄(efaproxiral)), SOMATULINE® LA(란레오티드(lanreotide)), SORIATANE®(아시트레틴(acitretin)), 스타우로스포린(staurosporine)(스트렙토마이세스 스타우로스포어즈(Streptomyces staurospores)), 탈라보스타트(talabostat)(PT100), TARGRETIN®(벡사로텐(bexarotene)), TAXOPREXIN®(DHA-파클리탁셀(paclitaxel)), TELCYTA®(칸포스파미드(canfosfamide), TLK286), 테밀리펜(temilifene), TEMODAR®(테모졸로미드(temozolomide)), 테스밀리펜(tesmilifene), 탈리도미드(thalidomide), THERATOPE®(STn-KLH), 티미택(thymitaq)(2-아미노-3,4-디하이드로-6-메틸-4-옥소-5-(4-피리딜티오)퀴나졸린 디하이드로클로라이드), TNFERADE™(아데노벡터: 종양 괴사 인자-α에 대한 유전자를 함유하는 DNA 운반체), TRACLEER® 또는 ZAVESCA®(보센탄(bosentan)), 트레티노인(tretinoin)(Retin-A), 테트란드린(tetrandrine), TRISENOX®(아세닉 트리옥시드(arsenic trioxide)), VIRULIZIN®, 우크레인(ukrain)(더 큰 애기똥풀 식물로부터의 알칼로이드의 유도체), 비탁신(vitaxin)(항-알파v베타3 항체), XCYTRIN®(모텍사핀 가돌리늄(motexafin gadolinium)), XINLAY™(아트라센탄(atrasentan)), XYOTAX™(파클리탁셀 폴리글루멕스

(paclitaxel poliglumex)), YONDELIS®(트라벡테딘(trabectedin)), ZD-6126, ZINECARD®(덱스라족산(dexrazoxane)), ZOMETA®(졸렌드론산(zolendronic acid)) 및 조루비신(zorubicin), 및 이들 작용제 중 임의의 조합에 부가하여 또는 이와 함께 투여될 수 있다.

[0595] 부가적인 요법제 및/또는 치료제는 전형적으로 이들의 승인된 용량, 투여 경로 및 투여 빈도로 사용될 것이지만, 더 낮은 용량으로 및/또는 덜 빈번하게 사용될 수 있다. 항-cMet ADC는 단일요법으로서 투여되는 경우, 전형적으로 치료적 이익을 생성하는 일정으로 투여될 것이다. 더 빈번한 또는 덜 빈번한 투여가 유리할 수 있지만, 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 4주마다 1회, 5주마다 1회, 6주마다 1회, 7주마다 1회 또는 8주마다 1회 투여되는 항-cMet ADC가 치료적 이익을 제공할 것으로 여겨진다. 항-cMet ADC는 또 다른 치료법 및/또는 작용제에 부가하여 또는 이와 함께 투여되는 경우 다른 치료법 또는 작용제로의 치료 이전에, 이의 치료 후에 또는 이의 치료와 동시에 투여될 수 있다.

[0596] **5.10. 용량 및 투여 용법**

[0597] 투여되는 항-cMet ADC의 양은 치료되는 cMet+/과발현 종양의 특정 유형, 치료 중인 cMet+/과발현 종양의 병기, 투여 방식, 투여 빈도, 원하는 치료적 이익, ADC의 약물 성분(예를 들어, MMAE 대 PBD) 및 다른 파라미터, 예컨대 환자의 연령, 체중 및 다른 특징 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자에 좌우될 것이다. 특정 투여 방식 및 투여 빈도에 있어서 치료적 이익을 제공하는 데 효과적인 용량의 결정은 해당 분야의 숙련자의 능력 내이다.

[0598] 치료적 이익을 제공하기에 효과적인 용량은 처음에 생체 내 동물 모델 또는 임상으로부터 추정될 수 있다. 매우 다양한 질환에 적합한 동물 모델은 해당 분야에 알려져 있다.

[0599] 항-cMet ADC는 치료될 병증에 적절한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 항-cMet ADC는 전형적으로 비경구로, 즉, 주입, 피하, 근육내, 정맥내(IV), 피내, 척추강내, 볼루스, 종양내 주사 또는 경막외로 투여될 것이다(문헌 [Shire et al., 2004, J. Pharm. Sciences 93(6):1390-1402]). 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 바이얼에 동결건조 분말로서 제공된다. 바이얼은 예를 들어, 0.5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg 또는 200 mg의 항-cMet ADC를 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 동결건조 분말을 투여 이전에, 주사용 멸균수(SWFI) 또는 다른 적합한 매질로 재구성하여, 20 mg/mℓ의 항-cMet ADC를 함유하는 용액을 제공한다. 생성되는 재구성된 용액을 염수 또는 다른 적합한 매질로 추가로 희석하고, 정맥내 주입을 통해 7일마다 1회, 14일마다 1회, 21일마다 1회 또는 28일마다 1회 투여한다. 일부 구현예에서, 제1 사이클에 있어서, 주입은 180분에 걸쳐 일어나고, 이후의 주입은 90분에 걸쳐 일어난다. 다른 구현예에서, 주입은 60분에 걸쳐 일어난다. 일부 구현예에서, 모든 사이클을 위한 모든 주입은 30분에 걸쳐 일어난다.

[0600] 예시적인 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.6 mg/kg, 1.8 mg/kg, 1.9 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.2 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg 또는 6.0 mg/kg(대상체의 체중)으로 14일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 1.6 mg/kg으로 14일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 1.9 mg/kg으로 14일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 2.2 mg/kg으로 14일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 2.5 mg/kg으로 14일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다.

[0601] 일 구현예에서, 암은 NSCLC 선암종이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 1.6 또는 1.9 mg/kg으로 14일마다 투여되며, 환자는 225 이상의 H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC 편평 세포 암종이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 1.6 또는 1.9 mg/kg으로 14일마다 투여되며, 환자는 150 내지 224의 H-점수 또는 2+의 IHC 점수를 갖는다.

[0602] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.45 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg 또는 3.0 mg/kg으로 7일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다.

[0603] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 28일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다.

[0604] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 2.7 mg/kg으로 28일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다.

[0605] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다.

[0606] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 투여는 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 진행된다. 일 구현예에서, 암은 NSCLC 선암종이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 환자는 225 이상의 H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 암은 NSCLC 편평 세포 암종이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 환자는 적어도 150 이상의 H-점수 또는 적어도 2+의 IHC 점수를 갖는다.

[0607] 예시적인 또 다른 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 1.0 μg/kg 내지 1.0 mg/kg, 1.0 μg/kg 내지 500.0 μg/kg 또는 5.0 μg/kg 내지 200.0 μg/kg(대상체의 체중)의 용량으로 14일마다 1회, 21일마다 1회 또는 28일마다 1회 투여된다. 임의의 다른 ADC에 대해서와 같이, 용량은 예를 들어, 투여 빈도, 환자의 병증 및 존재한다면, 이전의 치료에 대한 반응에 좌우된다. 액체 제형 중 ADC의 농도는 예를 들어, 0.01 내지 10 mg/mℓ, 예컨대 1.0 mg/mℓ일 수 있다.

[0608] 일 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 10 μg/kg, 50 μg/kg, 75 μg/kg, 100 μg/kg, 110 μg/kg, 120 μg/kg, 130 μg/kg, 140 μg/kg, 150 μg/kg, 160 μg/kg, 170 μg/kg, 180 μg/kg, 190 μg/kg, 200 μg/kg, 250 μg/kg, 300 μg/kg, 350 μg/kg, 400 μg/kg, 450 μg/kg 또는 500 μg/kg으로 14일마다 1회, 21일마다 1회 또는 28일마다 1회 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 100 μg/kg으로 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 200 μg/kg으로 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 300 μg/kg으로 투여된다. 일 구현예에서, 항-cMet PBD ADC(예를 들어, ABT-700 PBD)는 400 μg/kg으로 투여된다.

[0609] ADC는 다른 작용제, 예컨대 화학치료제에 부가하여 또는 이와 함께 투여되는 경우, 다른 작용제(들)와 동일한 일정으로 또는 상이한 일정으로 투여될 수 있다. ADC는 동일한 일정으로 투여되는 경우, 다른 작용제 이전에, 이후에 또는 이와 동시에 투여될 수 있다. ADC가 표준 관리에 부가하여 또는 이와 함께 투여되는 일부 구현예에서, ADC는 표준 치료법의 개시 이전에, 예를 들어, 표준 관리 치료법을 개시하기 1일, 수일, 1주, 수주, 1개월 또는 심지어 수개월 전에 개시될 수 있다.

[0610] 하나의 세트의 예시적인 구현예에서, 추가의 항암제는 카바지탁셀(cabazitaxel), 콜세미드(colcemid), 콜히친(colchicine), 크립토피신(cryptophycin), 데모콜신(democolcine), 도세탁셀(docetaxel), 노코다졸(nocodazole), 파클리탁셀(paclitaxel), 타칼로놀리드(taccalonolide), 탁산(taxane) 및 빈블라스틴(vinblastine)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0611] 예시적인 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 아파티닙(GILOTRIF®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. GILOTRIF®는 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 40 mg으로 1일 1회 경구 투여된다. 일 구현예에서, 환자는 종양 시편 내의 EGFR 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환 돌연변이의 존재에 기초하여, GILOTRIF®를 사용한 전이성 NSCLC의 1차 치료를 위해 선택된다.

[0612] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위하여 TARCEVA®(에를로티닙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 에를로티닙에 대하여 권고되는 용량 및 일정은 1일 1회 경구 150 mg이다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되

거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0613] 일 구현예에서, 암은 NSCLC이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 에를로티닙은 150 mg으로 1일 1회 경구 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다. 일 구현예에서, 암은 NSCLC EGFR-돌연변이된 선암종이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 에를로티닙은 150 mg으로 1일 1회 경구 투여되며, 환자는 225 이상의 H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는다.

[0614] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위하여 IRESSA®(제피티닙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 제피티닙에 대하여 권고되는 용량 및 일정은 1일 1회 경구 250 mg이다. 부가적인 항-cMet ADC/제피티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0615] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위하여 아파티닙에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 아파티닙에 대하여 권고되는 용량 및 일정은 1일 1회 경구 40 mg이다. 부가적인 항-cMet ADC/아파티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0616] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위하여 OPDIVO®(니볼루맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 니볼루맙은 3 mg/kg으로 2주마다 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/니볼루맙 치료는 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0617] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료하기 위하여 OPDIVO®(니볼루맙) 및 YERVOY®(이필리무맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 4회 용량에 있어서 이필리무맙과 함께, 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회에 이어서, 이필리무맙 없이 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 투여된다. 니볼루맙은 3 mg/kg으로 2주마다 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다. 이필리무맙은 처음 4회 용량에서 3 mg/kg으로 3주마다 90분에 걸쳐 정맥내 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/니볼루맙 치료는 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0618] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®)에 부가하여 사용될 수 있다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 펨브롤리주맙은 2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC 및 펨브롤리주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0619] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 시스플라틴에 부가하여 사용될 수 있다.

항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 시스플라틴은 20 mg/㎡ 이상으로 3주 내지 4주마다 1회 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/시스플라틴 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0620] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 카보플라틴에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 1회 투여된다. 카보플라틴은 300 mg/㎡ 이상으로 4주마다 1회 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/카보플라틴 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0621] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 벨리파립에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 벨리파립은 1일 2회 경구 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/벨리파립 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0622] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 벨리파립 및 페메트렉시드에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 벨리파립은 1일 2회 경구 투여된다. 페메트렉시드는 500 mg/㎡으로 21일마다 정맥내 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/벨리파립/페메트렉시드 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0623] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 세툭시맙에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 세툭시맙은 400 mg/㎡의 초기 용량의 120분에 걸친 정맥내 주입에 이어서, 주마다 250 mg/㎡의 60분에 걸친 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/세툭시맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0624] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 이필리무맙(YERVOY®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 이필리무맙은 3 mg/kg으로 3개월 동안 3주마다 90분에 걸쳐 정맥내 투여된다. 항-cMet ADC 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0625] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 방사선에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 전형적으로, 외부 빔 방사선 치료법은 5 내지 7주 동안 1주에 최대 5일 수분 동안 적용되지만, 이것은 사용되는 외부 빔 방사선 치료법의 유형에 따라 달라질 것이다. 부가적인 항-cMet ADC/방사선 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0626] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC를 치료하기 위하여 AVASTIN®(베바시주맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 베바시주맙에 대한 권고된 용량 및 일정은 14일마다 10 mg/kg 또는 21일마다 15 mg/kg이다. 부가적인 항-cMet ADC/베바시주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0627] 예시적인 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 NSCLC 암을 치료하기 위하여 젬시타빈(GEMZAR®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 젬시타빈은 4주마다의 일정에 걸쳐, 제1일, 제8일 및 제15일에 30분에 걸쳐 1000 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 젬시타빈을 주입한 후 제1일에 시스플라틴을 100 mg/㎡로 정맥내 투여한다. 또 다른 구현예에서, 젬시타빈은 3주마다의 일정에 걸쳐 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 1250 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 젬시타빈을 주입한 후 제1일에 시스플라틴을 100 mg/㎡로 정맥내 투여한다. 골수억제가 관찰되면, 젬시타빈에 대한 처방 정보에서 제공되는 바와 같은 용량 변경이 이용될 수 있다. 부가적인 항-cMet ADC/젬시타빈 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0628] 예시적인 일 구현예에서, 항-cMet ADC는 췌장암, 난소암, 유방암 또는 NSCLC 암을 치료하기 위하여 젬시타빈(GEMZAR®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 췌장암의 치료에서, 젬시타빈은 최대 7주 동안 주 1회 30분에 걸쳐 1000 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된 후, 치료가 1주 휴지된다. 제8주 후에: 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 주마다 투여한다. 난소암의 치료에서, 젬시타빈은 각 21일 주기의 제1일의 Gemzar 투여 후의 정맥내 카보플라틴 AUC 4와 병용하여 각 21일 주기의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 1000 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 추가의 정보는 카보플라틴 처방 정보를 참조한다. 유방암의 치료에서, 젬시타빈은 파클리탁셀을 포함하는 각 21일 주기의 제1일 및 제8일에 30분에 걸쳐 정맥내로 1250 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된다. 파클리탁셀은 제1일에 Gemzar 투여 전 3시간 정맥내 주입으로서, 175 mg/㎡로 투여되어야 한다. 골수억제가 관찰되면, 젬시타빈에 대한 처방 정보에서 제공되는 바와 같은 용량 변경이 사용될 수 있다. 이후의 주기는 매 4주 중에, 연속 3주 동안 주 1회의 주입으로 이루어져야 한다. 부가적 항-cMet ADC/젬시타빈 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0629] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암 또는 폐암을 치료하기 위하여 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형(ABRAXANE®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형에 대한 권고된 용량 및 일정은 각 28일 주기의 제1일, 제8일 및 제15일에 30분 내지 40분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 125 mg/㎡이다. 부가적 항-cMet ADC/ABRAXANE® 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0630] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 췌장암을 치료하기 위하여 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형(ABRAXANE®) + 젬시타빈(GEMZAR®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형에 대한 권고된 용량 및 일정은 각 28일 주기의

제1일, 제8일 및 제15일에 30분 내지 40분에 걸쳐 정맥내 주입으로서 투여되는 125 mg/㎡이다. 젬시타빈은 최대 7주 동안(또는 독성으로, 용량이 감소되거나 보류될 때까지) 주 1회 30분에 걸쳐 1000 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된 후, 치료가 1주 휴지된다. 이후의 주기는 매 4주 중에 연속 3주 동안 주 1회의 주입으로 이루어져야 한다. 부가적 항-cMet ADC/ABRAXANE®/GEMZAR® 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0631] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 대장암 또는 폐암 또는 난소암을 치료하기 위하여 AVASTIN®(베바시주맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 베바시주맙에 대한 권고된 용량 및 일정은 14일마다 10 mg/kg 또는 21일마다 15 mg/kg이다. 부가적 항-cMet ADC/베바시주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0632] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 대장암을 치료하기 위하여 FOLFIRINOX(또는 FOLFIRI 또는 FOLFOX 또는 이리노테칸 또는 5-FU 또는 카페시타빈(capecitabine))에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. FOLFIRINOX는 4가지 화학요법제: 플루오로우라실[5-FU], 류코보린, 이리노테칸 및 옥살리플라틴의 조합이다. 일부 구현예에서, FOLFIRINOX는 하기와 같이 투여된다: 볼루스로서 제공되는 옥살리플라틴, 85 mg/㎡; 이리노테칸, 180 mg/㎡; 류코보린, 400 mg/㎡; 및 플루오로우라실, 400 mg/㎡에 이어서, 2주마다 46시간 연속 주입으로서 제공되는 2400 mg/㎡. 부가적 항-cMet ADC/FOLFIRINOX 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0633] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 췌장암을 치료하기 위하여 Onivyde®에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. Onivyde®는 리포좀 이리노테칸 제형이다. 일부 구현예에서, Onivyde®는 2주마다 90분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 70 mg/㎡로 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/Onivyde® 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0634] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 췌장암을 치료하기 위하여 Onivyde®, 플루오로우라실 및 류코보린에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. Onivyde®는 리포좀 이리노테칸 제형이다. 일부 구현예에서, Onivyde®는 2주마다 90분에 걸쳐 정맥내 주입에 의해 70 mg/㎡로 투여되며, 류코보린 400 mg/㎡ 및 플루오로우라실 2400 mg/㎡은 2주마다 46시간에 걸쳐 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/Onivyde®/류코보린/플루오로우라실 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0635] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 폐암 및 니볼루맙이 사용되는 다른 암을 치료하기 위하여 니볼루맙(OPDIVO®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 니볼루맙은 2주마다 60분에 걸쳐 3 mg/kg으로 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/니볼루맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0636] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 대장암을 치료하기 위하여 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®)에 부가하여 사용될 수 있다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 펨브롤리주맙은 3주마다 30분에 걸쳐 2 mg/kg으로 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/펨브롤리주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0637] 일 구현예에서, 암은 췌장암이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 에를로티닙은 150 mg으로 1일 1회 경구 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0638] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 독소루비신에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 다른 약물과 부가하여 사용되는 경우, 가장 흔하게 사용되는 독소루비신의 용량은 21일 내지 28일마다 단일의 정맥내 주사로서 제공되는 40 mg/㎡ 내지 60 mg/㎡이다. 부가적 항-cMet ADC/독소루비신 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0639] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 AVASTIN®(베바시주맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 베바시주맙에 대한 권고된 용량 및 일정은 14일마다 10 mg/kg 또는 21일마다 15 mg/kg이다. 부가적 항-cMet ADC/베바시주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0640] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 젬시타빈에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 젬시타빈은 최대 7주 동안(또는 독성으로 용량이 감소되거나 보류될 때까지) 주 1회 30분에 걸쳐 1000 mg/㎡의 용량으로 정맥내 주입에 의해 투여된 후, 치료가 1주 휴지된다. 이후의 주기는 매 4주 중에 연속 3주 동안 주 1회의 주입으로 이루어져야 한다. 부가적 항-cMet ADC/젬시타빈 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0641] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 트라스투주맙(HERCEPTIN®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 트라스투주맙에 대한 권고된 초기 로딩 용량은 90분 주입으로서 투여되는 4 mg/kg이다. 트라스투주맙에 대하여 권고되는 주마다의 유지 용량은 2 mg/kg이며, 초기 로딩 용량이 잘 용인된다면, 이는 30분 주입으로서 투여될 수 있다. 부가적 항-cMet ADC/트라스투주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0642] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 카페시타민(XELODA®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 카페시타빈은 2주 동안 1250 mg/㎡로 매일 2회 투여되고, 3주 주기로 1주 휴지 기간으로 이어질 수 있다. 부가적 항-cMet ADC/카페시타빈 치료

법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0643] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 니볼루맙(OPDIVO®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 니볼루맙은 2주마다 60분에 걸쳐 3 mg/kg으로 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/니볼루맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0644] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 유방암을 치료하기 위해 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®)에 부가하여 사용될 수 있다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 펨브롤리주맙은 3주마다 30분에 걸쳐 2 mg/kg으로 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적 항-cMet ADC/펨브롤리주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0645] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위해 TARCEVA®(에를로티닙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 에를로티닙에 대한 권고된 용량 및 일정은 1일 1회 경구 150 mg이다. 부가적 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0646] 일 구현예에서, 암은 두경부암이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 에를로티닙은 150 mg으로 1일 1회 경구 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0647] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 방사선에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 전형적으로, 외부 빔 방사선 치료법은 5 내지 7주 동안 1주에 최대 5일 수분 동안 적용되지만, 이것은 사용되는 외부 빔 방사선 치료법의 유형에 따라 달라질 것이다. 부가적인 항-cMet ADC/방사선 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0648] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 AVASTIN®(베바시주맙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 베바시주맙에 대한 권고된 용량 및 일정은 14일마다 10 mg/kg 또는 21일마다 15 mg/kg이다. 부가적인 항-cMet ADC/베바시주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0649] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 세툭시맙에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 세툭시맙은 400 mg/㎡의 초기 용량으로 120분에 걸쳐 정맥내 주입에 이어서, 주마다 60분에 걸쳐 250 mg/㎡의 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/

세툭시맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0650] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 카보플라틴에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 카보플라틴은 300 mg/㎡ 이상으로 4주마다 1회 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/카보플라틴 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0651] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 니볼루맙(OPDIVO®)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 니볼루맙은 3 mg/kg으로 2주마다 60분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/니볼루맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0652] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®)에 부가하여 사용될 수 있다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 펨브롤리주맙은 2 mg/kg으로 3주마다 30분에 걸쳐 정맥내 주입으로 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/펨브롤리주맙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0653] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 시스플라틴에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/시스플라틴 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0654] 또 다른 예시적인 구현예에서, 항-cMet ADC는 두경부암을 치료하기 위하여 TARCEVA®(에를로티닙)에 부가하여 사용된다. 항-cMet ADC(예를 들어, ABBV-399)는 정맥내 주입을 통하여 0.15 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.9 mg/kg, 1.2 mg/kg, 1.5 mg/kg, 1.8 mg/kg, 2.1 mg/kg, 2.4 mg/kg, 2.7 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.7 mg/kg 또는 6.0 mg/kg으로 14일마다 또는 21일마다 1회, 바람직하게는 2.7 mg/kg으로 21일마다 1회 투여된다. 에를로티닙에 대하여 권고되는 용량 및 일정은 1일 1회 경구 150 mg이다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0655] 일 구현예에서, 암은 두경부암이며, 항-cMet ADC는 ABBV-399이며, 2.7 mg/kg으로 21일마다 투여되며, 에를로티닙은 150 mg으로 1일 1회 경구 투여된다. 부가적인 항-cMet ADC/에를로티닙 치료법은 질환이 진행되거나, 더 이상 환자에 의해 용인되지 않을 때까지 계속된다.

[0656] 해당 분야의 숙련자에게 인지될 바와 같이, 상기 기재된 다양한 작용제의 권고된 투여량을 환자 반응을 최적화시키고 치료적 이익을 최대화시키기 위해 조정될 필요가 있을 수 있다.

[0657] 대안적인 구현예에서, 본 명세서에 사용되는 성분의 양을 표현하는 모든 수, 순도% 등은 용어 "약"으로 수식된다.

[0658] **5.11. 환자 선택**

[0659] 본 발명의 ADC 치료를 위해 선택되는 환자는 cMet-발현 종양을 갖는 환자 및 cMet-과발현 종양을 갖는 환자를 포함하며, 이는 임의의 고형 종양(HGF를 과발현하고/과발현하거나 HGF/cMet 신호전달 또는 발현의 비정상적인 활성화를 갖는 것들도 또한 포함)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 환자는 면역조직화학(IHC) H-점수에 관

하여 분류되는 이들의 cMet 수준에 기반하여 본 발명의 ADC 치료로의 처치를 위해 선택될 수 있다. cMet 과발현 수준을 정량화 및 정성화하는 방법에 대한 상세사항은 상세한 설명(섹션 5.3) 및 실시예 17에 제시되어 있다. cMet 과발현은 실시예 17 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"의 검정에 따라 측정되는 경우 150 이상의 IHC H-점수에 의해 정의될 수 있다. 약술하면, 벤타나 cMet CONFIRM(SP44) 키트를 사용하는 cMet 과발현을 위한 IHC 염색 프로토콜이 개발되었다. 조직 시료를 벤타나 항체로 염색한 다음, 저 수준 내지 고 수준의 다양한 세기로 염색되는 표적 조직 세포의 백분율을 결정함으로써 점수화한다. 도 20은 실시예 17에 기재된 검정을 사용한 대표적인 H-점수를 도시한 것이다. 대안적으로, 0 내지 3+의 IHC 점수를 사용한 cMet 과발현 종양 조직은 실시예 21에 기재되어 있다. 도 19는 실시예 21에 기재된 검정을 사용한 대표적인 IHC 점수를 도시한 것이다.

[0660] 본 발명의 목적을 위하여, 150 내지 224의 H-점수는 2+의 IHC 점수와 동등하며, 225 이상의 H-점수는 3+의 IHC 점수와 동등하다. 일 예에서, NSCLC 편평 세포 암종 환자는 이들의 암이 적어도 150 내지 224의 H-점수 또는 2+의 IHC 점수를 갖는 경우, 치료를 위해 선택될 수 있다. 또 다른 예에서, NSCLC 선암종 환자는 이들의 암이 225 이상의 H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는 경우 치료를 위해 선택될 수 있다.

[0661] 암은 새로 진단받고, 치료 경험이 없을 수 있거나, 재발되거나, 불응성이거나, 재발되고 불응성이거나 또는 전이 또는 전이형의 cMet-발현(본원에서 cMet+ 종양으로 지칭) 또는 cMet-과발현 종양, 즉, cMet+/과발현 종양일 수 있다. 본 발명의 실시예에 나타낸 바와 같이, 다른 표적화된 또는 비-표적화된 화학요법에 대하여 내성을 나타내는 cMet+/과발현 종양은 ABBV-399에 대하여 감수성을 유지한다.

[0662] 항-cMet ADC는 무수한 용도를 가지며, 일 구현예에서, 인간에서 cMet 과발현 종양, *MET* 유전자가 증폭된 종양; 및 다른 것들 중 특히, *MET* 유전자의 엑손 14 내에 또는 근처에 돌연변이를 지니는 종양의 치료를 위하여 치료적으로 유용하다. 또 다른 구현예에서, 항-cMet ADC는 cMet가 과발현되지 않지만, 여전히 발현되는 인간에서의 cMet 발현 종양의 치료를 위하여 치료적으로 유용하다.

[0663] 또한, *EGFR* 엑손 19 결실 또는 EGFR 엑손 21 돌연변이(L858R)를 지니는 종양은 본 발명의 범주 내에 있다. *MET* 유전자의 증폭은 *EGFR*-돌연변이 NSCLC에서 획득되는 내성의 더욱 흔한 원인 중 하나로 여겨진다.

[0664] 본원에 개시된 ABBV-399 및 다른 cMet-ADC에 대한 반응은 단백질 및 게놈 수준 둘 모두에서의 cMet의 발현(예를 들어, 증폭, 엑손 14 돌연변이)과 상호관련될 수 있다. 이들 바이오마커 둘 모두를 측정하는 바람직한 방법은 실시예에 상세히 기재되어 있다. 그러나, 해당 분야의 숙련자 중 하나는 상기의 것을 평가하기 위하여 다른 방법을 사용하는 방법을 알 것이며, 이들 방법은 본 발명의 범주 내이다.

[0665] 상이한 방법으로 상이한 결과가 수득된다면, 실시예에 기재된 방법으로 수득되는 결과는 특정 구현예가 구현예의 범주에 속하는지 여부를 결정하는 데 사용될 결과이다. 예를 들어, cMet 단백질의 발현을 평가하기 위하여, "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"을 사용할 것이다. 이러한 프로토콜에서 사용되는 벤타나 시약이 더 이상 이용가능하지 않다면, IHC에 의한 cMet 발현 수준의 평가를 위하여 또 다른 FDA-승인된 프로토콜이 사용될 수 있다. MET 유전자 카피수를 평가하기 위하여, "MET/CEP7 cMET 증폭 방법"을 사용할 것이다.

[0666] *MET*는 선택적인 스플라이싱을 겪는다. 상이한 크기의 다수의 MET 전사물이 인간 세포주 및 조직에서 확인되었다. 적어도 3개의 8-kb 변이체가 설명되었고, 선택적인 스플라이싱에 의해 생성되는 것으로 추정되었다. 세포외 영역(엑손 10) 내에 18개 아미노산이 결여되고, 다양한 조직 및 세포주에서 가장 풍부한 형태인 cMet 아이소폼이 설명되었다. 엑손 14의 선택적인 스플라이싱에 의해, 수용체의 막근접 세포질 도메인 내의 47개 아미노산의 프레임-내 결실을 갖는 또 다른 변이체가 생성된다. 선택적인 스플라이싱의 가능한 메커니즘은 악성 근골격 종양에서 관찰되는 85 kDa, N-말단 절두 형태의 MET의 기원에 있을 수 있지만, 이러한 짧은 형태는 또한 선택적인 전사 시작 또는 단백질 가수분해적 절단으로부터 기원할 수 있다.

[0667] 엑손 14의 결실을 포함하는 *MET* 돌연변이체가 cMet 수용체를 안정화시켜, 기능 활성의 획득을 초래하는 것이 입증되었다. *MET* 엑손 14는 티로신 잔기 1003(Y1003) 상에 Cbl 유비퀴틴 리가제 부위를 함유하며, 여기서 유비퀴틴은 다르게는 보통 티로신 잔기에 부착되며, cMet 단백질의 리소좀 분해를 야기한다. 이런 이유로, Y1003 잔기의 미스센스 돌연변이 또는 MET 엑손 14에 의해 인코딩된 단백질 영역의 "스키핑(skipping)"은 MET 단백질의 상대적인 과발현, 향상된 cMet 활성화 및 이후의 종양발생을 초래한다. MET 티로신 키나제 억제제(TKI)에 의한 억제는 적어도 이들 MET 엑손 14 변경을 지니는 NSCLC 환자에서 임상적 이익을 초래할 수 있다. 이들 돌연변이 중 임의의 것을 지니는 환자는 본원에 개시된 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0668] 따라서, 환자는 또한, 이들이 *MET* 유전자의 엑손 14 내에 돌연변이를 갖는 세포를 지니며, 이의 결과가 이들 암 세포에서의 증가된 수준의 cMet 단백질인 경우에, 치료를 위해 선택될 수 있다. 또한, 실시예는 이러한 바이오

마커를 평가하기 위한 다양한 방법을 제공한다.

[0669] *MET* 증폭은 *EGFR*-돌연변이된 NSCLC에서 EGFR-TKI에 대하여 획득된 내성의 가능한 분자 메커니즘 중 하나로서 인식된다. 본원에 개시된 ADC로의 치료를 위해 특정 환자를 선택하는지 여부에 대한 결정은 또한, 환자의 암이 상피 성장 인자 수용체(EGFR)의 엑손 19 내의 결실, 엑손 21 내의 치환(L858R) 또는 둘 모두를 지니는지의 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 암이 이의 세포의 적어도 일부에서 이들 게놈 변경 중 하나 또는 둘 모두를 지니는 환자가 본원에 개시된 ABBV-399 또는 임의의 다른 ADC로의 치료를 위해 우선적으로 선택된다. 이들 2가지 바이오마커를 평가하기 위한 방법은 하기 실시예에 제공되어 있다.

[0670] **6. 실시예**

[0671] 항-cMet ADC 및 환자를 치료하기 위한 이들 ADC의 사용 방법의 예시적인 구현예의 특정 특징 및 특성을 강조하는 하기의 실시예는 예시의 목적을 위해 제공되며, 제한하는 것이 아니다.

[0672] **실시예 1. ABT-700의 제조**

[0673] ABBV-399(ABT-700-vcMMAE)는 절단 가능한 발린-시트룰린(vc) 링커를 통하여 세포독성 미세소관 억제제 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 컨쥬게이트된 항체 ABT-700으로 이루어진 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)이다. ABT-700은 cMet의 독특한 에피토프를 표적화하여, HGF-의존적 및 HGF-독립적 cMet 신호전달의 차단을 초래하는 "인간화된" 재조합 면역글로불린 G 카파($IgG_1\kappa$)이다.

[0674] ABT-700은 cMet에 대해 유도된 인간화된 재조합 모노클로널 항체이다. 항체는 218개 아미노산의 2개의 동일한 경쇄와 쌍을 이루는 445개 아미노산의 2개의 동일한 IgG1 중쇄로 이루어져 있다. 위치 223에 가외의 시스테인을 도입하고, Cys-223 앞의 라이신 잔기의 결실 및 His-224의 측부 배치된 2개의 트레오닌 잔기의 결실을 도입하도록 중쇄를 조작하였다. 또한, 중쇄 상의 C-말단 라이신 아미노산을 조작하여, 라이신의 불완전한 절단으로 인한 C 말단에서의 불균질성을 제거하였다. 항체는 각 중쇄 상의 아스파라긴 296에서 글리코실화된다.

[0675] 중쇄는 12개의 시스테인 잔기를 함유하며, 경쇄는 5개의 시스테인 잔기를 함유한다. 각각의 중쇄는 4개의 쇄-내 이황화물 브릿지를 함유하며, 각각의 경쇄는 2개의 쇄-내 이황화물 브릿지를 함유한다. 또한, 2개의 중쇄는 3개의 쇄-내 이황화물 브릿지에 의해 공유 결합된다. 각각의 경쇄는 중쇄와의 1개의 이황화 결합에 참여한다.

[0676] 하기 기재된 시험관 내 연구를 위한 ABT-700을 일상적인 기법에 의해, 본질적으로 미국 특허 제8,741,290호에 기재된 바와 같이 제조하였다. 약술하면, 현탁액-채용 HEK293 EBNA 세포(인비트로겐(InVitrogen), 미국 소재)를 일상적으로 250 mℓ 플라스크 내에서 6 mM 글루타민이 보충된 50 mℓ의 무혈청 배지 엑셀(Excell) 293(SAFC 바이오사이언스즈(SAFC Biosciences)) 중에 오비탈 쉐이커(orbital shaker)(110 rpm 회전 속도) 상에서 성장시켰다. 혼합된 1 mg/mℓ의 최종 농도로 수 중 제조된 선형 25 kDa 폴리에틸렌이민(PEI)(폴리사이언스즈(Polysciences)) 및 플라스미드 DNA(1:1의 중쇄 대 경쇄 플라스미드 비에 있어서 1.25 μg/mℓ의 최종 농도)를 사용하여 2 x 10^6개 세포/mℓ로 일시적인 트랜스펙션을 수행하였다. 트랜스펙션 후 4시간에, 배양물을 1 부피의 신선한 배양 배지로 희석하여, 10^6개 세포/mℓ의 최종 세포 밀도를 달성하였다. 세포 생존력 및 Mab 생성에 기반하여 배양 과정을 모니터링하였다. 전형적으로, 배양을 4일 내지 5일 동안 유지하였다. ABT-700을 단백질 A 수지(지이 헬쓰케어(GE Healthcare), 미국 소재) 상에서 통상의 크로마토그래피 방법을 사용하여 정제하였다.

[0677] 하기 기재된 임상 연구를 위한 ABT-700을 본질적으로 다음에 기재된 바와 같이 제조하였다. 먼저, 글루타민 신테타제 GS-CHO 기술을 사용하여 CHO 세포 내의 ABT-700 모노클로널 항체의 높은 수준의 발현을 위하여 플라스미드 pConPlus γ1f ΔK/κ-hz224G11[TH7]을 작제하였다. 중쇄 및 경쇄 서열을 각각 벡터 pConPlus γ1f ΔK-hz224G11/TH7VH0 및 pConPlus κ2-hz224G11/VL4(4-39-84) 내로 클로닝하여, 단일-유전자 벡터(SGV)를 생성하였다. 그 다음, 중쇄 및 경쇄 유전자를 함유하는 SGV를 글루타민 신테타제(GS) 선택 유전자와 함께 합하여, 최종 이중-유전자 벡터(DGV)를 생성하였다: pConPlus γ1f ΔK/κ-

[0678] hz224G11[TH7]. pConPlus γ1f ΔK/κ-hz224G11[TH7]의 주요 성분은 하기의 순서로 하기의 유전자 또는 조절 요소를 포함한다: hCMV-MIE 프로모터, 인트론이 있는 5' UTR, ABT-700 경쇄 코딩 서열[224G11 (HzVL)], SV40 폴리아데닐화 서열, hCMV-MIE 프로모터, 인트론이 있는 5' UTR, ABT-700 중쇄 코딩 서열[224G11 (HzVH)], SV40 폴리아데닐화 서열, 플라스미드 복제 원점, 베타-락타마제 및 이의 조절 서열과 함께 글루타민 신테타제 cDNA.

[0679] ABT-700 약물 물질의 생성을 위해 사용되는 발현 시스템은 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 내의 론자 바이올로직스(Lonza Biologics)의 사유 글루타민 신테타제(GS) 유전자 발현 시스템이었다. 숙주 세포주는 (숙주 마스터 세포

은행 269-M으로부터 제조된) 269-W3으로 표기된 CHO-K1SV 숙주 작업용 세포 은행으로부터 유래되었다.

[0680] 이중-유전자 벡터 pConPlus γ1f ΔK/κ-hz224G11[TH7]을 전기천공법에 의해 CHO-K1SV 세포 내로 트랜스펙션시킨 다음, 96-웰 플레이트 내로 분배하였다. GS를 발현하는 세포 및 이에 따라 발현 벡터를 함유하는 세포를 무-단백질 및 무-글루타민 배지에서의 성장에 의해 선택하였다. 트랜스펙션된 세포의 중심이 보이기 시작할 때까지 플레이트를 인큐베이션시켰다. 단일의 콜로니(육안의 평가에 의해 결정시)를 함유하는 웰로부터 유래한 세포주만을 진행시켰다. 단일의 콜로니를 함유하는 웰로부터의 배양 상청액을 조립된 항체에 대한 ELISA를 사용하여 항체 생성에 대해 스크리닝하였다. 몇몇의 클론 세포주를 확립하고, 가장 일관된 성능을 보이는 것을 ABT-700 생성을 위해 선택하였다. 세포를 시험하여, mRNA의 품질 및 코딩 전사물의 충실도를 확인하였다.

[0681] 단일의 동결된 바이얼의 세포를 진탕 배양(shaker culture) 또는 세포 백(cell bag)에 의해 증식시켰다. 증식된 배양물을 더 큰 부피의 배양 배지에 접종하고, 배양물을 5% CO_2, 36℃ 인큐베이터에서 생물반응기(메티오닌 술폭시미드가 보충된 성장 배지 포함)에서 추가로 증식시켰다. 배양물을 수집하고, 세포 및 데브리스의 제거를 위하여 여과하였다. ABT-700을 단백질 A 컬럼에 이어서 음이온 교환 막 크로마토그래피, 양이온 교환 컬럼 크로마토그래피, 바이러스 여과, 한외여과 및 최종 벌크 여과를 통해 정제한다. 모든 용액을 cGMP에 따라 제조한다.

[0682] **실시예 2. 불균질한 DAR ABT700-vcMMAE ADC의 제조**

[0683] ABBV-399는 vc 링커를 통해 MMAE에 컨쥬게이트된 ABT-700(항-cMet IgG1 항체)으로 이루어진 ADC이다.

[0684] ABBV399는 술프하이드릴 기로의 온건한 환원 후에 ABT-700 내의 쇄-간 이황화 결합으로의 vcMMAE의 컨쥬게이션으로부터 유래된다. 더욱 고차의 DAR 종을 제거하기 위한 추가의 처리 단계 후에, ABBV-399에 대한 평균 DAR은 대략 3이다.

[0685] 2가지 상이한 과정, 과정 I(도 2a 및 도 2b) 및 과정 II(도 3a 및 도 3b)를 사용하여 ABBV-399 불균질 DAR 조성물을 제조하였다.

[0686] DAR이 불균질한 ABBV399 조성물을 2-단계 화학 과정에 의해 제조하였다: ABT-700의 이황화물 환원에 이어서 하기 예시된 말레이미도카프로일 발린-시트룰린("val-cit") 파라-아미노벤질 알코올("PABA") 모노메틸 아우리스타틴 E(본원에 "vcMMAE"로 지칭)로의 알킬화(컨쥬게이션):

[0687] 제1 단계에서, ABT700의 제한된 수의 쇄간 이황화 결합을 트리스(2-카복시에틸)포스핀("TCEP")(0.8 당량 이상)으로 환원시킨다. 그 다음, 부분 환원된 ABT700을 DMSO 중에서 vcMMAE(1.8 당량 이상)에 컨쥬게이트시킨다. 미반응 잔류 vcMMAE를 N-아세틸-L-시스테인으로 켄칭시킨다.

[0688] 도 2a 및 도 3a는 과정 I(도 2a) 또는 과정 II(도 3a)로부터 수득되는 생성된 미정제 ADC 제제의 크로마토그래피 분해능을 보여준다. 알 수 있는 바와 같이, 생성된 ADC 제제는 0개의 MMAE 분자가 부착되고("E0" 피크), 2개의 MMAE 분자가 부착되고("E2" 피크), 4개의 MMAE 분자가 부착되고("E4" 피크), 6개의 MMAE 분자가 부착되고("E6" 피크), 8개의 MMAE 분자가 부착되고("E8" 피크), 10개의 MMAE 분자가 부착된("E10" 피크) 항체를 함유하는 불균질한 혼합물이다. 과정 I에 있어서, 미정제 생성물 제제의 평균 DAR은 대략 4.3이다. 과정 II에 있어서, 미정제 생성물 제제의 평균 DAR은 대략 3.2이다.

[0689] **실시예 3. DAR3.1이 농축된 ABT700-vcMMAE ADC 및 1:1 E2/E4 비가 농축된 ABBV-399의 제제**

[0690] **과정 I을 사용하여 DAR 3.1이 농축된 ABBV-399의 제제**

[0691] 3.1의 평균 DAR을 수득하기 위하여, 도 2b에 도시된 바와 같이, 회분식 크로마토그래피 방법을 사용하였다. ABBV-399 미정제 생성물 용액(도 2a)을 인산칼륨 완충액으로 희석하고, HIC 수지로 처리하여, DAR을 대략 3으로 감소시킨다. HIC 수지를 여과에 의해 제거하고, 인산염-완충 염수 용액으로 세척하고, 세척액을 임의로 ABBV-399 DAR 3.1 생성물 용액과 합한다.

[0692] 도 2b는 HIC 수지로의 처리 후의 방법 I로부터의 최종 생성물의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다(알 수 있는 바와 같이, 생성된 ADC 제제는 0개의 MMAE 분자가 부착되고("E0" 피크), 2개의 MMAE 분자가 부착되고("E2" 피크), 4개의 MMAE 분자가 부착되고("E4" 피크), 6개의 MMAE 분자가 부착된("E6" 피크) 항체를 함유하는 불균질한 혼합물이며, 3.1의 평균 DAR을 갖는다).

[0693] **1:1 E2/E4 비로 농축된 ABBV-399의 제제**

[0694] 1:1 E2/E4 비를 수득하기 위하여, 도 YB에 도시된 바와 같이, 컬럼 크로마토그래피 방법을 사용하였다. ABBV-

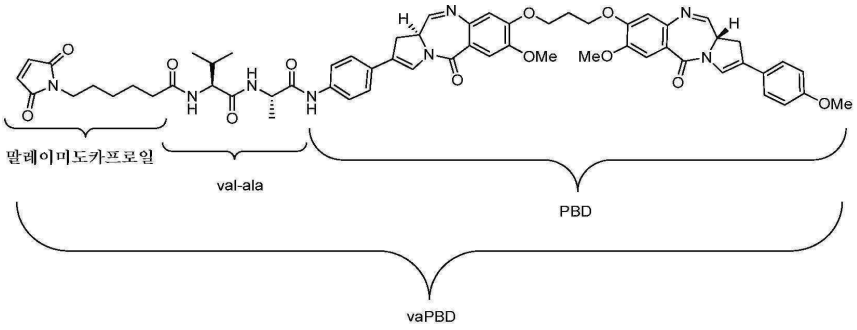
399 미정제 생성물 용액(도 3a)을 황산암모늄/인산나트륨 용액을 사용하여 표적 결합 농도로 희석한다. 이러한 물질을 컬럼 상에 로딩하고, HIC 수지에 결합시킨다. 황산암모늄/인산나트륨 완충액을 사용하는 단계 기울기 용리를 사용하여 항체 약물 컨쥬게이트를 농축시키고, 2개 또는 4개의 vcMMAE 분자가 부착된 ADC 종을 단리한다. 이들은 컬럼으로부터 하나의 피크로 용리된다.

[0695] 도 3b는 HIC 크로마토그래피 컬럼을 사용하는 농축 후에 과정 II로부터의 최종 생성물의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다. 알 수 있는 바와 같이, 생성된 ADC 제제는 0개의 MMAE 분자가 부착되고("E0" 피크), 2개의 MMAE 분자가 부착되고("E2" 피크), 4개의 MMAE 분자가 부착된("E4" 피크) 항체를 함유하는 불균질한 혼합물이며, 3.0의 평균 DAR을 갖는다.

[0696] 하기 실시예 16에 나타낸 바와 같이, ABBV-399는 2.7 ㎎/㎏ Q3W의 용량의 단계 I 임상 시험에서 항암 효과를 나타내었다. 브렌툭시맙 베도틴 및 DCDT2980S(CD22를 표적화하는 MMAE ADC)가 1.8 ㎎/㎏ 및 2.4 ㎎/㎏에서 용인되나 각각 2.7 ㎎/㎏ 또는 3.2 ㎎/㎏에서 용인되지 않음을 염두에 두고, 단계 II 연구를 위한 최대 용인 용량을 확인하기 위하여, 3 ㎎/㎏으로의 용량 증량이 본원에서 제안된다. 약물 항체 비(DAR; 항체 분자당 MMAE 로딩)의 고려사항에 기초하여, 3.1의 DAR을 갖는 ABBV-399가 4의 DAR 근사치를 갖는 브렌툭시맙 베도틴보다 더 용인될 수 있는 가능성이 있다.

[0697] **실시예 4. ABT700-PBD 항체 약물 컨쥬게이트의 제조**

[0698] ABT-700(S238C)-PBD는 cys 조작된 mAb ABT-700에 컨쥬게이트된 2개의 PBD 약물-링커 분자로 이루어진다. PBD 신톤 vaPBD를 ABT-700(카바트를 사용하는 경우 S238C, EU 넘버링 시스템을 사용하는 경우 S239C) 항체에 컨쥬게이트시켰다. 컨쥬게이션 방법은 조작된 쇄간 이황화물의 정량적 환원으로 이루어진다. 이것은 쇄간 이황화물의 환원, 정량적 산화 및 과잉의 PBD 약물 링커와의 컨쥬게이션을 통해 일어난다. 그 다음, 환원 혼합물을 정제하여, 과잉의 시약 및 이의 부산물을 제거한 다음, 쇄간 이황화물을 정량적으로 산화시킨 다음, 과잉의 PBD 약물-링커와 컨쥬게이션시킨다. 켄칭 후에, 반응 혼합물을 정제하고, 완충액-교환하여, ABT-700(S238C)-PBD를 제공한다. 80% 초과의 DAR2 약물 로딩을 갖는 컨쥬게이트를 제공하기 위하여 반응 파라미터를 확인하였다.

[0699] 

[0700] **실시예 5. ABBV-399는 시험관 내에서 재조합 및 세포 cMet에 결합한다**

[0701] **결합 ELISA, 세포 결합 검정 및 형광-활성화 세포 분류(FACS) 분석**

[0702] 96-웰 플레이트(코스타(Costar) #3369)를 PBS pH 7.4 중에서 1 ㎍/㎖의 마우스 항-His 항체(인비트로겐 #37-2900) 100 ㎕/웰로 4℃에서 하룻밤 코팅시킨 다음, 실온에서 1시간 동안 슈퍼블록(Superblock)(피어스(Pierce), #37535)을 사용하여 블로킹하였다. 플레이트를 PBST로 4회 세척한 다음, 실온에서 1시간 동안 PBST 중 10% 슈퍼블록 중 2 ㎍/㎖의 재조합 인간 cMet 세포외 도메인(rh-cMet ECD-6His)(SEQ ID NO: 100으로 개시된 "6His") 100 ㎕와 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBST로 4회 세척한 다음, 실온에서 1시간 동안 3벌의 웰에서 10% 슈퍼블록 중 단계 희석물의 ABT-700 또는 대조군 인간 IgG와 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBST로 4회 세척한 다음, 실온에서 1시간 동안 1:15,000 염소 항-인간 IgG-HRP(써모-사이언티픽 피어스(Thermo-scientific Pierce), Cat#31412) 100 ㎕와 인큐베이션시켰다. 플레이트를 PBST에서 4회 세척하고, 100 ㎕의 TMB(피어스, #34028)를 각 웰에 첨가하고, 발색될 때까지(대략 10분) 실온에서 인큐베이션시켰다. 2 N 황산(몰린크로드트 케미컬즈(Mallinckrodt chemicals), Cat#H381-05)의 첨가에 의해 반응을 중단시키고, 광학 밀도(OD)를 450 nm에서 판독하였다.

[0703] 인간 암 세포의 패널 상의 표면 cMet로의 ABBV-399의 결합을 형광-보조 세포 분류(FACS) 분석에 의해 결정하였다. 세포 cMet 결합 연구를 위하여, 세포 분리 완충액(인비트로겐 #13151-014 또는 #13150-016)을 사용하여 대략 80% 컨플루언트(confluent)인 때 세포를 플라스크로부터 수집하였다. 세포를 PBS/1% FBS(FACS 완충액)에서 1

회 세척하고, FACS 완충액 중에 1.5 내지 2 x 106개 세포/㎖로 재현탁화시키고, 둥근 바닥 96-웰 플레이트(비디 팔콘(BD Falcon) #3910)에 100 ㎕/웰로 전달하였다. 10 ㎕의 10x 농도의 ABT-700, ABBV-399 또는 대조군을 첨가하고, 플레이트를 4℃에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. 웰을 FACS 완충액으로 2회 세척하고, FACS 완충액 중에 희석된 1:500 항-인간 IgG Ab(알렉사플루오르(AlexaFluor) 488, 인비트로겐 #11013) 50 ㎕ 중에 재현탁화시켰다. 플레이트를 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션시키고, FAC 완충액으로 2회 세척하였다. 세포를 100 ㎕의 PBS/1% 포름알데히드 중에 재현탁화시키고, 벡톤 딕킨슨(Becton Dickinson) LSRII 유세포분석기에서 분석하였다.

[0704] ABBV-399는 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있고 이용 가능한 바와 같이, 겉보기 친화성 측정을 위한 일상적인 방법을 사용하여, 효소-연결 면역흡착 검정(ELISA)에 의해 결정시 재조합 형태의 인간 cMet 세포외 도메인(ECD, 잔기 25 내지 932)과 반응성이다. ABBV-399는 ABT-700(0.22 nM의 EC_{50})(표 6)과 유사한 0.30 nM의 겉보기 친화성(EC_{50})(표 6)으로 인간 cMet ECD에 결합한다.

[0705] ABBV-399는 NCI-H441, NCI-H292 및 NCI-H1650 폐암 세포 및 Hs746T, IM-95 및 SNU-5 위암 세포주를 포함하는 종양 세포에 대하여 0.2 nM 내지 1.5 nM(표 6)의 결합 친화성을 나타내었다. 이러한 검정은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있고 이용 가능한 바와 같이, 겉보기 친화성 측정을 위해 일상적으로 행하였다.

[0706] [표 6]

제조합 및 세포 cMet로의 ABBV-399의 결합 친화성

	ABBV-399 (EC_{50} nmol/L)	ABT-700 (EC_{50} nmol/L)
ELISA[b]에 의한 cMet ECD[a]	0.30	0.22
FACS[c]에 의한 세포 cMet		
Hs746T	0.4 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1
SNU-5	1.4+/- 0.4	1.6+/- 1.1
IM-95	1.5 +/- 0.9	1.8 +/- 0.4
NCI-H820	0.2 +/- 0.1	0.3 +/- 0.2
NCI-H441	1.0 +/- 0.6	1.1 +/- 1.1
NCI-H1573	0.6 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1
NCI-H1650	0.3 +/- 0.2	0.4 +/- 0.2

[a] 세포외 도메인(cMet의 잔기 25 내지 932)

[b] cMet ECD를 His 태그를 통해 플레이트 상에 포획한 ELISA로부터 유래된 EC_{50} 값. 값은 6회의 실험의 평균이다.

[c] 암 세포주 상의 ABBV-399의 FACS 분석으로부터 유래된 EC_{50} 값. 값은 적어도 2회의 실험의 평균 +/- 표준 편차이다.

[0707]

[0708] **실시예 6. 종양 세포주에 대한 ABBV-399의 시험관내 효력**

[0709] **세포독성 검정**

[0710] 종양 세포를 10% FBS를 함유하는 성장 배지 180 ㎕ 중에 2000 내지 5000개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 37℃에서 5% CO2와 함께 가습 인큐베이터에서 배양하였다. 다음 날, 20 ㎕ 중 항체 또는 ADC의 적정을 첨가하고, 세포를 6일 동안 인큐베이션시켰다. 세포 생존력을 제조처의 지침에 따라 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 발광 세포 생존력 검정(프로메가(Promega))을 사용하여 결정하였다. MMAE에 컨쥬게이트된 관련 없는 비-결합 음성 대조군 ADC도 또한 모든 검정에 포함시켜, 세포 사멸이 항원 의존적이었음을 확인하였다.

[0711] ABBV-399는 MET-증폭된 세포주 Hs746T 및 SNU-5 위암 세포를 포함하는, cMet를 과발현하는 암 세포의 증식을 억제하였다(도 4). 비교로서, ABT-700은 MET 증폭이 있는 세포의 증식을 억제하였으나(도 4a 및 도 4b), MET 증식이 없는 세포주, 즉, NCI-H820 및 NCI-H441의 증식을 억제하지 않았다(도 4c 및 도 4d).

[0712] **수용체 밀도의 결정**

[0713] cMet 세포 표면 밀도(세포당 항원 결합 능력)를 QIFIKIT(다코(Dako))를 사용하여 배양된 세포 상의 세포 표면 항원의 간접적인 면역형광 염색에 의해 결정하였다. 약술하면, 세포를 FACS 분석을 위하여 상기 기재된 바와 같

이 배양 플라스크로부터 수집하고, 둥근 바닥 96-웰 플레이트에 100 ㎕/웰로 첨가하고, 4℃에서 3 ㎍/㎖의 cMet 항체 m224G11과 인큐베이션시켰다. 3 ㎍/㎖의 동일한 아이소타입 mIgG1의 관련 없는 마우스 모노클로널 항체로 처리된 웰을 대조군으로서 포함시켰다. 일차 항체와의 1시간 인큐베이션 후에, 세포를 300 x g에서 3분 동안 원심분리하고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, 4℃에서 FACS 완충액 중에 1:50 희석된 QIFIT-제공되는 FITC 컨쥬게이트된 항체 100 ㎕와 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 세포를 300 x g에서 3분 동안 원심분리하고, FACS 완충액으로 2회 세척하고, PBS 중 1% 포름알데히드 100 ㎕/웰로 고정하였다. QIFIKIT 비드의 간접적인 면역형광 염색을 위하여, 바이얼 1 및 바이얼 2로부터의 100 ㎕의 재현탁화된 비드를 개별 웰에 첨가하고, 300 x g에서 3분 동안 원심분리하고, FACS 완충액으로 1회 세척하고, PBS 중 1% 포름알데히드 100 ㎕/웰로 고정하였다. 벡톤 딕킨슨 LSRII 유세포분석기에서 데이터를 획득하고, 5개의 비드 집단에 대한 기하평균 값을 기록하고, 이를 사용하여, 비드당 롯트(lot) 특이적 항체 분자에 기초하여 표준 곡선을 계산하였다. 표준 곡선을 사용하여 ABC(항체 결합 능력 또는 수용체의 수)를 염색된 세포 시료에 지정하였다.

[0714] ABBV-399는 cMet를 과발현하는 암 세포에 대하여 세포독성이다. cMet 발현 수준과 ABBV-399에 대한 감수성의 상관관계를 결정하기 위하여, 시험관 내 분석을 16개 세포주의 패널을 포함하도록 확대시켰다. 이들은 6개의 NSCLC 세포주(A549, NCI-H1573, NCI-H820, NCI-H441 및 NCI-H1650), 4개의 위식도암 세포주(Hs746T, SNU-5, SNU-620 및 IM-95), 2개의 CRC 세포주(SW-48 및 HT-29), 2개의 유방암 세포주(MDA-MB-231 및 MCF-7), KP4 췌장암 세포주 및 U-87 MG 교모세포종 암 세포주를 포함하였다. 추가의 NSCLC 세포주(EBC-1, NCI-H226, SW900, HCC15, SK-MES-1 및 NCI-H1702)도 또한 시험하였으며, 표 7a에 나타나 있다.

[0715] [표 7a]

		세포독성 IC_{50}(nM)		
NSCLC 세포주	cMet 수용체/세포	ABBV-399	ABT700-PBD	MMAE/PBD
H820(선암종)	320,000	0.1	0.02	5
H441(선암종)	197,000	0.06	0.003	20
H1573(선암종)	116,000	18.3	0.07	261
H1650(선암종)	55,000	47.9	0.4	120
A549(선암종)	43,000	1.6	0.1	16
EBC-1(편평세포암종, 증폭)	233,000	0.06	0.095	0.6
H226(편평세포암종)	114,000	대조군과 동일	0.04	해당 없음
SW900(편평세포암종)	63,000	7.5	0.02	375
HCC15(편평세포암종)	59,000	대조군과 동일	0.003	해당 없음
SK-MES-1(편평세포암종)	39,000	대조군과 동일	0.17	해당 없음
H1703(편평세포암종)	23,000	대조군과 동일	0.7	해당 없음
기타 세포주				
Hs746T(Ga, 증폭)	350,000	0.11	0.018	6.1
BT-20(Br)	41,000	0.23	0.1	2.3
U87MG(GBM)	22,000	1.9	0.21	9
M059J(GBM)	87,000	3.6	0.03	120
U118MG(GBM)	12,500	0.54	0.2	2.7
KP4(Pa)	15,000	2.9	0.02	145
SW48(CRC)	26,000	대조군과 동일	0.0029	>1000
NHBE(정상 기관지 상피)	40,000	없음	없음	해당 없음

[0716]

[0717] FACS 분석에 의해, 이들 세포주가 세포 표면 cMet 분자의 수를 나타내는 cMet 항체 결합 능력을 통하여 정량화되는 경우 다양한 cMet 발현 수준을 지니는 것이 나타났다(표 7b). 세포 증식 검정에서 ABBV-399에 대한 감수성을 최대 사멸 및 IC_{50}으로서 정량화하였다(표 7b). 이들 데이터는 ABBV-399에 의한 유의미한 사멸에 필요한 cMet 발현의 역치 수준이 존재하는 것을 시사한다. 이에 대한 예외는 자가분비 HGF 루프를 갖는 것으로 알려져 있는 세포주, 예를 들어, IM 95, KP4 및 U-87 MG였으며, 여기서, ABBV-399가 유의미한 세포독성을 가하기에 더 낮은 cMet 발현 수준이 충분하였다.

[0718] [표 7b]

시험관 내에서 종양 세포 상의 cMet 발현 및 ABBV-399에 대한 감수성

	cMet 발현[a]	최대 사멸[b]	ABBV-399 IC_{50}[c]
폐암			
A549	43,000	22%	1.6 +/- 1.1
NCI-H1573	115,667	18%	18 +/- 14
NCI-H820	320,000	87%	0.20 +/- 0.07
NCI-H441	197,000	56%	0.06 +/- 0.05
NCI-H1650	4,500	13%	47.9 +/- 8.5
EBC-1	233,231	96%	0.06 +/- 0.03
위암			
Hs746T	350,000	87%	0.11 +/- 0.06
SNU-620	230,000	80%	0.17 +/- 0.08
SNU-5	291,000	85%	0.28 +/- 0.07
IM-95	21,500	53%	1.7 +/- 0.9
대장암			
SW48	25,500	0%	해당 없음
HT-29	161,438	70%	9.0 +/- 1.4
유방암			
MDA-MB-231	30,500	0%	해당 없음
MCF-7	8,300	0%	해당 없음
췌장암			
KP4	15,300	53%	2.9 +/- 1.9
교모세포종			
U-87MG	22,000	30%	1.9 +/- 0.1
비-종양 세포주			
NHBE(기관지 상피)	40,085	10%	해당 없음
HUVEC(혈관 내피)	15,790	6%	해당 없음
HMEC(유방 상피)	미측정	0%	해당 없음

[0719]

PrEC(전립선 상피)	64,853	0%	해당 없음
NHDF(진피 섬유모세포)	1,602	0%	해당 없음

[a] 10 ㎍/㎖에서 m224G11(ABT-700의 쥣과 모체) 결합을 위한 항체 결합 능력으로서 FACS 분석에 의해 결정되는 세포 표면 상의 cMet 분자의 근사치

[b] 6일 증식에서 1 ㎍/㎖ 이하의 미처리 대조군과 비교

[0720]

[0721] **실시예 7. ABT700-PBD ADC는 광범위한 세포주 패널에서 종양 세포 증식을 억제한다**

[0722] 종양 세포를 10% FBS를 함유하는 180 ㎕의 성장 배지에서 2000 내지 5000개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 5% CO2와 함께 가습 인큐베이터에서 37℃에서 배양하였다. 다음 날, 20 ㎕ 중 ADC의 적정을 첨가하고, 세포를 6일 동안 인큐베이션시켰다. 세포 생존력을 제조처의 지침에 따라 셀타이터-글로 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 결정하였다. MMAE에 컨쥬게이트된 관련 없는 미-결합 음성 대조군 ADC도 또한 모든 검정에 포함시켜, 세포 사멸이 항원 의존적이었음을 확인하였다.

[0723] 결과는 도 5에 나타나 있다. 두 cMet ADC 모두는 다양한 종양 유형의 패널에 대하여 활성이었으며, cMet 발현(고/저) 및 유전자 증폭(amp)의 수준은 다양하였다. MMAE/PBD 열은 PBD ADC로 달성되는 것과 동일한 세포독성 활성을 제공하는데 얼마나 더 많은 MMAE ADC가 필요한지를 나타낸다. 대부분의 세포주에서, PBD ADC는 MMAE 컨쥬게이트보다 유의미하게 더 강력하다.

[0724] **실시예 8. ABT700-PBD ADC는 시험관 내에서 인간 대장암 세포주에 대하여 활성이다**

[0725] 종양 세포를 10% FBS를 함유하는 성장 배지 180 ㎕에서 2000 내지 5000개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 5% CO2와 함께 가습 인큐베이터에서 37℃에서 배양하였다. 다음 날, 20 ㎕ 중 ADC 및 유리 약물(PBD 및 MMAE)의 적정을 첨가하고, 세포를 6일 동안 인큐베이션시켰다. 세포 생존력을 제조처의 지침에 따라 셀타이터-글로 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 결정하였다. MMAF에 컨쥬게이트된 관련 없는 비-결합 음성 대조군 ADC(Ab095 MMAF)도 또한 모든 검정에 포함시켜, 세포 사멸이 항원 의존적이었음을 확인하였다. 세톡심맙-MMAE ADC는 양성 대조군이다. 수용체 밀도 수준을 실시예 6에 기재된 바와 같이 계산하였다.

[0726] 결과는 도 6a 및 도 6b에 나타나 있다. ABT700-PBD는 세포 표면 상에 낮은 수준의 cMet 수용체를 갖는 것들을 포함하는 다양한 대장암 세포주에 대하여 활성이다(예를 들어, SW48, 도 6b). cMet 유전자-증폭된 세포주는 평균하여 세포당 200 K 내지 300 K 수용체를 갖는다. 비교 목적을 위하여 ABBV-399 ADC의 활성도 또한 나타나 있다. 결과가 입력되지 않은 경우, 활성이 관찰되지 않았다. 일반적으로, 대장암 세포주에서 ABT700-PBD는 ABBV-300보다 더 활성이다.

[0727] **실시예 9. ABT700-PBD ADC는 시험관 내에서 인간 뇌암 세포주에 대하여 활성이다**

[0728] 종양 세포를 10% FBS를 함유하는 성장 배지 180 ㎕에서 2000 내지 5000개 세포/웰로 96-웰 플레이트에 플레이팅하고, 5% CO2와 함께 가습 인큐베이터에서 37℃에서 배양하였다. 다음 날, 20 ㎕ 중 ADC 및 유리 약물(PBD 및 MMAE)의 적정을 첨가하고, 세포를 6일 동안 인큐베이션시켰다. 세포 생존력을 제조처의 지침에 따라 셀타이터-글로 발광 세포 생존력 검정(프로메가)을 사용하여 결정하였다. MMAF에 컨쥬게이트된 관련 없는 비-결합 음성 대조군 ADC(Ab095 MMAF)도 또한 모든 검정에 포함시켜, 세포 사멸이 항원 의존적이었음을 확인하였다. 수용체 밀도 수준을 실시예 6에 기재된 바와 같이 계산하였다. cMet 유전자 증폭된 세포주는 평균하여 세포마다 200 K 내지 300 K 수용체를 갖는다.

[0729] 결과는 도 7에 나타나 있다. ABT700-PBD는 세포 표면 상에 낮은 수준의 cMet 수용체를 갖는 것들을 포함하는 다양한 뇌암 세포주에 대하여 활성이다(예를 들어, SW48, 도 6b). 비교 목적을 위하여 ABBV-399 ADC의 활성도 또한 나타나 있다. 결과가 입력되지 않은 경우, 활성이 관찰되지 않았다. 일반적으로, 뇌암 세포주에서 ABT700-PBD는 ABBV-300보다 더 활성이다.

[0730] **실시예 10. ABT700-PBD ADC는 생체 내에서 인간 대장 종양 아종이식편에 대하여 활성이다**

[0731] ABT-700, ABBV-399 및 ABT-700 PBD의 생체 내 효능을 SW-48 대장 세포(cMet IHC 1+)가 이식된 마우스에서 평가하였다. 실험을 본질적으로 하기 실시예 13에 기재된 바와 같이 행하였다.

[0732] ADC 또는 항체를 나타낸 용량(mg/kg)으로 7일마다 투여하였다. ABT-700 PBD는 cMet 저 발현 SW-48 이종이식편에서 ABBV-399보다 뛰어났다. 도 8을 참조한다.

[0733] **실시예 11. ABBV-399 및 ABT700-PBD ADC는 생체 내에서 인간 NSCLC 환자-유래 이종이식편에 대하여 활성이다**

[0734] ABBV-399 ABT700-PBD ADC의 효능을 비-소세포 폐암 및 대장암 환자로부터 유래된 이종이식편에서 결정하였다. 계대 3(P3)에 3 내지 5 ㎣의 종양 단편을 투관침을 사용하여 NSG 마우스(더 잭슨 래보러터리(The Jackson Laboratory))의 우측 뒤 옆구리에 피하 이식하였다. ABBV-399 및 ABT-700 PBD를 총 6회의 투여를 위하여 7일마다 투여하였다. 괄호 안의 수는 투여되는 용량을 mg/kg으로 나타낸다. 모든 군을 위하여, 종양 체적을 완전한 세트의 동물이 연구에 남아 있게 하는 기간 동안만 플롯팅하였다. 동물이 연구를 중단해야 하는 경우, 남아 있는 동물을 이들이 정의된 종점에 도달할 때까지 종양 성장에 대하여 모니터링하였다. 종양 성장 지연(TGD) 결과는 표 8에 나타나 있다.

[0735] [표 8]

#	적응증	PDX 모델	TGD[1] (%) ABBV-399	TGD (%) ABT-700 PBD
1	대장암	CTG-0440	12	0
2	대장암	CTG-0084	0	0
3	대장암	CTG-0419	54	54
4	대장암	CTG-0117	0	54
5	대장암	CTG-0387	0	63
6	대장암	CTG-0058	71	80
7	대장암	CTG-0115	114	114
8	대장암	CTG-0796	78	122
9	대장암	CTG-0382	126	126
10	대장암	CTG-0062	0	186
11	대장암	CTG-0358	94	250
12	대장암	CTG-0406	0	271
13	대장암	CTG-0652	350	350
14	NSCL	CTG-0176	71	79
15	NSCL	CTG-0363	0	125
16	NSCL	CTG-0164	25	136
17	NSCL	CTG-0165	170	170
18	NSCL	CTG-0178	0	200
19	NSCL	CTG-0162	88	288
20	NSCL	CTG-0159	288	288
21	NSCL	CTG-0170	336	336
22	NSCL	CTG-0167	0	445

[1]백분율로서 표현되는 종양 성장 지연(TGD)은 시험 용품 처리군 종양이 1 ㎤에 도달하기 위한 시간 중간값의 대조군에 비한 차이이다.

[0736]

[0737] 그래프는 상대적으로 낮은(CTG-0363), 중등의(CTG-0159) 및 높은(CTG-0170) 수준의 cMet mRNA의 발현, 즉 세포 표면 상의 cMet 단백질 수준에 대한 대용물을 갖는 3가지 상이한 인간 종양 이종이식편에 대하여 나타나 있다(각각 도 9a, 도 9b 및 도 9c). 각각의 ADC에 대한 종양 반응은 cMet 수준에 좌우된다. ABT700-PBD ADC는 용량의 약 1/10에서 ABBV-399보다 더 활성이다.

[0738] **실시예 12. ABBV-399는 생체 내에서 인간 NSCLC 환자-유래 이종이식편에 대하여 활성이다**

[0739] LG0703 및 LG1049 환자-유래 이종이식편 모델(더 잭슨 래보러터리, 미국 캘리포니아주 새크라멘토 소재)에 있어서, ABBV-399의 효능을 비-소세포 폐암 환자로부터 유래된 이종이식편에서 결정하였다. 계대 3(P3)에 3 ㎟ 내지 5 ㎟의 종양 단편을 투관침을 사용하여 NSG 마우스(더 잭슨 래보러터리)의 우측 뒤 옆구리에 피하 이식하였다. 모든 군을 위하여, 종양 체적을 완전한 세트의 동물이 연구에 남아 있게 하는 기간 동안만 플롯팅하였다. 동물이 연구를 중단해야 하는 경우, 남아 있는 동물을 이들이 정의된 종점에 도달할 때까지 종양 성장에 대하여 모니터링하였다. 효능은 치료법 후 지정된 종양 체적에 도달하는 분율로서 (a) LG0703 및 (b) LG1049 모델에 대한 카플란-마이어 플롯에 도시되어 있다. 두 모델 모두에서, ABBV-399 및 대조군 작용제를 총 6회 투여를 위하여 4일마다 투여하였다. LG1049 모델에서, ABT-700을 총 6회의 투여를 위하여 7일마다 투여하였다. 괄호 안의 수는 투여되는 용량을 mg/kg으로 나타낸다.

[0740] ABBV-399 ADC는 단독의 ABT-700보다 더욱 활성이다. 도 10을 참조한다.

[0741] **실시예 13. ABBV399는 단독으로, 그리고 병용하여, 동물 모델에서 cMet-과발현 종양의 종양 성장을 억제한다**

[0742] ABBV-399는 위암, NSCLC 및 다형성 교모세포종 모델을 포함하는 다양한 이종이식편 모델에서 강력하고 재현 가능한 항종양 효과를 나타내었다. 종양에서의 활성은 부분적으로 MMAE 세포독성 페이로드(payload)의 전달에 기초한다. 또한, ABBV-399는 HGF-의존적 및 -독립적 cMet 신호전달 둘 모두의 억제 및 항체 매개의 이펙터 기능을 통하여 항종양 활성을 가질 수 있다.

[0743] ABBV-399의 생체내 효능을 Hs746T 위암(도 11a), NCI-H441 폐암 세포(도 11b) 및 SW-40 대장암 세포(도 11c)가 이식된 마우스에서 평가하였다. 암컷 SCID, SCID-Beige 및 누드 마우스를 찰스 리버(Charles River)(미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)로부터 수득하고, 케이지당 10마리의 마우스를 가두었다. 도착 시의 체중은 20 g 내지 22 g이었다. 음식물과 물은 자유롭게 이용 가능하였다. 마우스를 적어도 1주의 기간 동안 동물 시설에 적응시킨

후, 실험을 개시하였다. 동물을 12시간 명:12시간 암 일정의 명 단계에서 시험하였다(06:00시에 점등). 모든 실험을 국제실험동물관리평가인증협회(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)에 의해 승인된 시설에서 미국국립보건원의 실험동물의 관리와 사용 지침 및 아비에의 동물실험윤리위원회에 따라 행하였다.

[0744] 이종이식편을 생성하기 위하여, 동량의 매트리겔(Matrigel)(비디 바이오사이언스즈(BD Biosciences))과 혼합된 생존 가능한 종양 세포의 현탁액을 6 내지 8주령 마우스의 옆구리 내로 피하 주사하였다. 주사 부피는 S-MEM 및 매트리겔(비디 바이오사이언스즈)의 1:1 혼합물로 이루어진 0.2 ㎖이었다. 달리 나타내지 않는 한, 종양을 대략 200 내지 250 ㎣로 크기를 일치시켰다. 종양을 크기 일치시킨 날 또는 그 24시간 후에, 치료법을 시작하였다. 마우스는 치료법의 시작 시에 체중이 대략 25 g이었다. 각각의 실험군은 8마리 내지 10마리의 동물을 포함하였다. 주 2회 내지 3회 종양을 측정하였다. 종양의 길이(L) 및 너비(W)의 측정치를 전자 캘리퍼를 통해 수득하고, 체적을 하기의 식에 따라 계산하였다: V = L x W2/2. 종양 체적이 3,000 ㎣의 최대치에 도달한 때 또는 피부 궤양 또는 다른 병적 상태 중 어느 것이든 먼저 발생한 때에 마우스를 안락사시켰다. Hs746T에 있어서, ABT-700을 7일마다 투여한 한편, ABBV-399를 4일마다 투여하였다. NCI-H441 이종이식편에 있어서, ABT-700 및 ABBV-399 둘 모두를 총 6회의 투여를 위하여 4일마다 투여하였다. 괄호 안의 수는 투여되는 용량을 mg/kg으로 나타내며, 화살표는 투여일을 나타낸다. 두 암 유형 모두에서, ABBV-399 ADC는 단독의 ABT-700보다 더 활성이며, 효과는 용량-의존적이다(도 11a 및 도 11b).

[0745] (도 11c) ABBV-399 및 FOLFIRI의 병용 효능을 SW-48 인간 대장암 이종이식편을 사용하여 결정하였다. 5-플루오로우라실(에이피피 파마슈티컬즈(APP Pharmaceuticals), 미국 일리노이주 샴버그 소재), 이리노테칸(호스피라(Hospira), 미국 일리노이주 레이크 포레스트 소재)을 용액으로서 수득하고, 0.9% 주사용 염화나트륨(USP)으로 희석하고, 류코보린 칼슘(플루카 케미컬 코포레이션(Fluka Chemical Corp.), 미국 위스콘신주 밀워키 소재)을 염으로서 수득하고, 투여 전에 염수로 재구성하였다. 표준 관리 작용제 5-플루오로우라실(50 mg/kg) 및 이리노테칸(30 mg/kg)을 정맥내 투여하고, Q7Dx5 용법(FOLFIRI)에서 류코보린(25 mg/kg)을 경구 투여하였다. IgG 대조군, Ig MMAE 및 ABBV-399를 7일마다 복강내 투여하였다. 괄호 안의 수는 투여되는 용량을 mg/kg으로 나타내며, 화살표는 투여일을 나타낸다. ABBV-399 + FOLFIRI 병용은 SW-48 결장암 이종이식편에서 효율적이다.

[0746] **실시예 14. ABT-700에 불응성인 인간 종양 이종이식편 모델에 대한 ABBV-399 효능**

[0747] 단독으로(도 12b) 또는 ABT-700으로의 처리시 재발 후(도 12a 및 도 12b) 모체 Hs746T로 이종이식된 마우스에서 ABBV-399 효능을 평가하였다. 도 12c에서, EBC-1 이종이식편 종양이 이식된 마우스 이종이식편에서 ABT-700으로의 처리시 재발 후 ABBV=399 효능을 평가한다. 괄호 안의 수는 투여되는 용량을 mg/kg으로 나타내며, 화살표는 투여일을 나타낸다. 종양 체적은 평균 ± S.E.M으로 도시되어 있다.

[0748] ABBV-399의 효능을 생체 내에서 항체로의 반복 노출에 의해 ABT-700에 대하여 불응성이 되게 한 위암종 모델(Hs746T) 및 폐 편평 세포 암종 모델(EBC-1)에서 평가하였다(Hs746T ABT-700R 및 EBC-1 ABT-700R). 처음에, 모체 Hs746T로부터 유래된 이종이식편을 ABT-700으로 처리하면, 종양 정체에 이어서 재발이 초래된다(도 12a; 청색 선). 이들 재발된 종양(적색 선)을 ABBV-399로 처리하면, 퇴행이 야기된다(도 12a, 적색 선). 대조적으로, Hs746T ABT-700R 이종이식편은 ABT-700 치료에 불응성이었으며, 치료법에서 신속한 종양 증식이 존재한다(도 12b; 청색 선). 이들 불응성 종양이 대략 1,000 ㎣의 평균 코호트 크기에 도달하는 경우, ABBV-399로의 치료는 종양 퇴행(도 12b; 적색 선)에 이어서 궁극적인 증식을 초래하였다. 대략 300 ㎣의 Hs746T ABT-700R을 ABBV-399로 처리하면, 완전한 종양 퇴행이 초래되었다(도 12b). ABT-700-내성 세포주 EBC-1을 ABT-700에 이어서 ABBV-399로 처리한 후에 유사한 결과가 관찰되었다. 이들 결과는 ABBV-399의 효능이 적어도 증폭된 cMet를 갖는 세포주에 있어서 ABT-700에 대한 반응에 독립적임을 뒷받침한다.

[0749] **실시예 15. 임상적 이용을 위한 ABBV-399의 제형**

[0750] ABBV-399 약제품은 재구성을 위한 멸균 동결건조된 분말로서 제공된다. 각 바이얼은 100 mg의 ABBV-399를 함유한다. 5.0 ㎖의 멸균 주사용수로의 재구성 후에, ABBV-399의 최종 농도는 20 mg/㎖이다. 제형은 ABBV-399에 더하여, 수크로스, 폴리소르베이트 80을 함유하며, 히스티딘 완충액 중에 존재한다. ABBV-399는 투여 전에, 보통의 염수로 대상체의 체중에 따라 1 내지 10 mg/㎖ 범위의 농도로 추가로 희석한다.

[0751] **실시예 16. 진행성 고형 종양을 갖는 환자(pts)에서의 cMet를 표적화하는 항체 약물 컨쥬게이트(ADC), ABBV-399의 단계 I 공개-표지, 용량-증량 및 확대 연구.**

[0752] **16.1. 요약**

[0753] 진행 중인 단계 1/1b 공개-표지 연구는 진행성 고형 종양이 있는 대상체에서 ABBV-399의 안전성, 약동학(PK) 및 예비 효능을 평가하는 것이다. 연구는 2개의 단계로 이루어져 있다: (1) 용량 증량/확대 단계(단일 요법) 및 병용 요법 단계. 아마도 NSCLC, 식도/위, CRC 또는 두경부암을 포함하나 이에 제한되지 않는 cMet 과발현, MET 엑손 14 돌연변이 또는 MET 증폭이 있는 진행성 고형 종양을 갖는 대상체는 연구의 용량 확대 및 병용 요법 단계에 등록될 수 있다.

[0754] 연구의 단일요법 단계는 도 13에 도시된 용량-증량 계획에 따라 대략 24명 내지 42명의 대상체에서 정맥내 투여되는 경우 ABBV-399의 안전성 및 약동학 프로파일을 평가하였다. ABBV-399를 21일 투여 주기에서 0.15 mg/kg에서 시작하여, 증량되는 용량 수준으로 투여하였다. 21일마다의 투여로부터의 안전성 및 PK 데이터에 기초하여, ABBV-399는 또한 28일 일정으로 14일마다 투여될 것이다. 3명 내지 6명의 대상체를 각 코호트에 등록하고, 질환이 진행되거나, 독성이 허용 가능하지 않을 때까지 21일마다(21일 주기마다 1회 투여) 또는 14일마다(28일 주기마다 2회 투여) 1회 투여하여, 최대 허용 용량(MTD) 또는 최대 투여 용량(MAD)을 결정할 것이다. 용량 제한 독성(DLT) 정의를 사용하여, 용량-증량에 관한 결정을 할 것이다. 이용 가능한 안전성, PK 및 약력학적(PDx) 데이터에 기초하여, 최대 40명의 대상체를 확대 코호트에 등록시켜, MTD 또는 MAD에서의 또는 그 미만의 용량 수준에서 ABBV-399를 추가로 평가할 것이다. 용량-확대 시에, cMet 과발현, MET 엑손 14 돌연변이 또는 MET 증폭을 갖는 진행성 고형 종양이 있는 대상체를 등록할 것이다.

[0755] 병용 요법 단계에서, 최대 18명의 대상체를 하기 기재된 바와 같은 병용 요법 아암의 각각에 등록할 것이다:

[0756] ● 병용 코호트 A: ABBV-399 + 에를로티닙을 받기에 적격한 대상체

[0757] ● 병용 코호트 B: ABBV-399 + 세툭시맙을 받기에 적격한 대상체

[0758] ● 병용 코호트 C: ABBV-399 + 베바시주맙을 받기에 적격한 대상체

[0759] ● 병용 코호트 D: ABBV-399 + 니볼루맙을 받기에 적격한 대상체

[0760] 모든 대상체를 용법의 안전성 및 내약성, ABBV-399의 PK 프로파일 및 효능의 예비 증거에 대하여 평가할 것이다. 병용 요법 아암에서, cMet 과발현, MET 엑손 14 돌연변이 또는 MET 증폭을 갖는 진행성 고형 종양이 있는 대상체를 등록할 것이다. 병용 아암 A, B 또는 C에 있는 대상체는 14일 또는 21일 ABBV-399 투여 일정을 지정할 것이며, 아암 D에 있는 대상체는 14일 일정으로 14일마다의 니볼루맙 투여와 동시에 ABBV-399를 제공할 것이다.

[0761] 기록보존 종양 조직이 본 연구에의 등록을 위해 필요하다. 종양 조직을 cMet 단백질, MET 카피수 및 다른 바이오마커에 대하여 분석할 것이다. cMet의 발현을 면역조직화학 검정에 의해 결정할 것이며; MET의 증폭을 형광 동소 혼성화(FISH), 또는 종양 또는 순환하는 종양 DNA의 DNA 시퀀싱에 의해 결정할 것이다.

[0762] **16.2. 환자 선택: 진단 및 포함/배제를 위한 주요 기준**

[0763] ABBV-399 단일요법 용량-증량/확대에 대한 포함을 위한 기준의 일부:

[0764] ● 대상체는 18세 이상이어야 한다.

[0765] ● 비-소세포 폐암(NSCLC), 대장, 유방, 난소, 식도/위 및 두경부암을 포함하나 이에 제한되지 않는 진행성 고형 종양이 있는 대상체.

[0766] ● 대상체는 수술적 절제 또는 임상적 이익이 입증된 기타 승인된 치료 옵션을 받아 들일 수 없는 진행성 고형 종양을 가져야 한다.

[0767] ○ 용량-확대를 위하여: 대상체는 cMet 과발현, MET 엑손 14 돌연변이 또는 MET 증폭을 갖는 종양을 가져야 한다.

[0768] ● 대상체는 0 내지 2의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 기능 상태를 갖는다.

[0769] ● 대상체는 RECIST 버전 1.1에 따라 측정 가능한 질환을 가져야 한다.

[0770] 병용 요법 단계에 등록되는 대상체를 위한 추가의 포함 기준

[0771] ● 병용 요법 아암에서 대상체는 상기 포함 기준을 충족시키고, 대부분의 현재의 처방 정보에 따라 또는 연구자의 재량으로 에를로티닙, 세툭시맙, 베바시주맙 또는 니볼루맙을 받기에 적격해야 한다.

[0772] 주요 배제 기준:

[0773] 모든 코호트에 있어서:

[0774] ● 대상체는 ABBV-399의 처음의 투여 이전 21일의 기간 내에 화학요법, 면역요법, 방사선 요법, 면역요법, 생물학적 또는 임의의 시험 치료법, 또는 7일 이내에 한방(herbal) 요법을 포함하는 항암 요법을 받은 적이 있다.

[0775] ● 10개 이하의 분획에 대한 고통스러운 뼈, 피부 또는 피하 전이를 위한 일시적 방사선 요법이 휴약기를 겪지 않는다.

[0776] ● 승인된 표적화된 소분자에 있어서, 5 반감기의 휴약기가 적당하다(현재 에를로티닙이 진행 중인 대상체에 대하여 휴약기는 필요하지 않음).

[0777] ● 대상체는 알려진 중추신경계(CNS)에 대한 제어되지 않는 전이를 갖는다. 뇌 전이를 갖는 대상체는 최종적인 치료법 후에 적격하되, 이들은 ABBV-399의 처음의 투여 전 적어도 2주 동안 스테로이드 및 항경련제 없이 무증상이다.

[0778] ● 대상체는 탈모증 또는 빈혈을 제외하고, 이전의 항암 요법으로부터 2 등급 이상의 해결되지 않은 임상적으로 유의미한 이상 사례를 갖는다.

[0779] ● 대상체는 ABBV-399의 처음의 투여 전 21일 내에 대수술을 받은 적이 있다.

[0780] 병용 요법 단계에 등록되는 대상체에 대한 추가의 배제 기준

[0781] ● 병용 요법 단계에 등록되는 대상체는 상기 배제 기준 및 또한 하기를 만족시켜야 한다:

[0782] ○ 대상체에는 이들이 조사자의 판단에서 대상체를 병용으로부터 독성에 대하여 허용 가능하지 않게 큰 위험에 있게 하는 임의의 의학적 병증을 갖는다면, 에를로티닙, 세툭시맙, 베바시주맙 또는 니볼루맙과 병용하여 ABBV-399를 제공하지 않을 수 있다.

[0783] ● 대상체가 K-ras 돌연변이를 갖는다면, 대상체에는 세툭시맙을 제공하지 않을 수 있다.

[0784] ● 대상체가 편평 NSCLC를 갖는다면, 대상체에는 베바시주맙을 제공하지 않을 수 있다.

[0785] 또한, 본원에 개시된 항-cMet ADC의 특정 연구에서, 그리고 장래의 임상적 이용을 위하여, 환자는 이들의 cMet 발현 수준(유전자 증폭, 막 cMet) 및 MET 엑손 14 돌연변이에 기초하여 선택될 것으로 계획된다. 이들 마커의 각각을 평가하기 위한 방법이 하기 제공되어 있다.

[0786] **16.3. 투여 용법**

[0787] **용량-증량/확대 단계:**

[0788] ABBV-399를 질환이 진행되거나 독성이 용인 가능하지 않을 때까지 정맥내 주입으로서 21일마다 1회 투여하였다. 투여를 0.15 mg/kg에서 시작하고, 용인되는 경우 이후의 코호트에서 0.3, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 및 3.3 mg/kg으로 증량하였다. 임상적 안전성 및 PK 데이터에 기초하여 대안적인 용량(중간 또는 그 이상) 또는 투여 일정이 사용될 수 있다. 또한, 임상적 안전성 및 PK 데이터에 기초하여 2.7 mg/kg의 용량을 사용하였다. 21일마다의 투여로부터의 안전성 및 PK 데이터에 기초하여, ABBV-399는 또한 28일 일정으로 14일마다 투여될 것이다(1.6 mg/kg의 시작 용량). ABBV-399는 30 ± 10분에 걸쳐 제공된다. 이는 급속 정맥주입(intravenous push) 또는 볼루스로서 투여되지 않는다.

[0789] **병용 요법 단계:**

[0790] ABBV-399는 표준 용량의 에를로티닙, 세툭시맙, 베바시주맙 또는 니볼루맙과 병용될 것이며, 이는 MTD 또는 MAD 미만의 ABBV-399 용량 수준에서 시작한 다음, 단일요법 용량-증량/확대에서 결정되는 MTD 또는 MAD 이하로 증량된다. 용량 제한 독성 정의는 각 병용의 용량-증량 부분에 적용될 것이다.

시험 제품:	ABBV-399
용량:	21일마다의 투여를 위한 2.7 mg/kg의 현재의 용량의 ABBV-399 14일마다의 투여를 위한 1.6 mg/kg의 시작 용량의 ABBV-399 100 kg 초과의 체중을 갖는 대상체에 대한 용량은 100 kg을 위해 계산되어야 한다
투여 방식:	정맥내 주입
투여 빈도	21일마다(21일 주기) 또는 14일마다(28일 주기)
참조 요법:	에를로티닙
용량:	150 mg
투여 방식:	경구
투여 빈도	매일
참조 요법:	세툭시맙
용량:	120분에 걸친 400 mg/m² 초기 용량; 그 다음, 60분에 걸친 250 mg/m²
투여 방식:	정맥내 주입
투여 빈도	7일마다
참조 요법:	베바시주맙
용량:	10 – 15 mg/kg
투여 방식:	정맥내 주입
투여 빈도	21일마다(15 mg/kg) 또는 14일마다(10 mg/kg)
참조 요법:	니볼루맙
용량:	3 mg/kg
투여 방식:	정맥내 주입
투여 빈도	14일마다
치료 기간:	임상적 이익(CR, PR 또는 SD)을 갖는 대상체는 질환 진행, 용인 가능하지 않은 부작용까지, 또는 최대 24개월 동안 ABBV-399로의 연구 치료가 계속되게 할 것이다. 24개월을 넘어서 임상적 이익을 가지며, 약물을 용인할 수 있는 대상체는 확대 연구에서 치료를 계속할 수 있다.

[0791]

[0792] 16.4. 평가

[0793] 연구 방문 및 평가를 스크리닝시에 그리고 제1주기 동안 적어도 주마다, 그리고 각각의 이후의 주기의 제1일에 수행할 것이다. 평가는 모든 연구 약물 투여 이전에, 그리고 마지막 방문 시에 제한된 신체 검사, 혈액 및 화학 시험을 포함할 것이다. ECG는 스크리닝, 제1주기 제1일, 제2주기 제1일 및 마지막 방문 시에 수집할 것이다. 이상 사례, 실험실 데이터 및 활력 징후는 연구 내내 평가될 것이다.

[0794] 두부, 흉부, 복부 및 골반의 CT(또는 MRI)를 사용한 기준선 방사선 종양 평가를 제1주기 제1일 전 28일 이하의 시간까지 수득할 것이다. 그 다음, CT 스캔(또는 MRI)을 치료법의 시작 후 대략 6주마다 반복하여, 종양 부담의 정도를 평가할 것이다. 방사선 종양 평가는 영상화에 의해 문서화되는 질환 진행, 새로운 항암 요법의 시작, 사망 또는 동의의 철회까지 계속할 것이다. 반응 평가는 RECIST 버전 1.1에 기초할 것이다. 또한, 조사자는 대상체를 각 방문 시에 임상적 질환 진행의 증거에 대하여 평가할 것이다.

[0795] 16.4.1. 바이오마커 평가

[0796] 기록보존 종양 조직(가장 최근의 시료가 바람직함)이 본 연구에 등록하기 위하여 필요하다. 대상체가 cMet 과발현, MET 엑손 14 돌연변이 또는 MET 증폭을 보이는 지역 또는 중앙 실험실 데이터를 갖고, 기록보존 종양 조직이 이용 가능하지 않다면, 대상체는 메디컬 모니터(Medical Monitor)와의 논의 후에 적격할 수 있다. 임의의 치료-전 및 치료-중 생검(치료법의 시작 후 임의의 시간)은 조사자의 판단 하에 그렇게 하는 것이 안전하다면, 자발적으로 동의한 대상체로부터 수득될 수 있다. 신선하게 수집된 조직을 고정하고, 파라핀에 포매시키기 위하여 제도적 절차를 따라야 한다. cMet 단백질, MET 카피수 및 다른 바이오마커에 대하여 종양 조직을 분석할 것이다.

[0797] cMet의 발현은 면역조직화학 검정(실시예 17 참조)에 의해 결정될 것이며; MET의 증폭은 종양 또는 순환하는 종양 DNA의 형광 동소 혼성화(FISH) 또는 DNA 시퀀싱에 의해 결정될 것이다(실시예 18 참조). 대상체 결과와 관련된 바이어마커를 확인하기 위한 의도를 갖는 연구를 행하거나, 질환을 더 잘 특성화하기 위하여 생물학적 시편을 연구 내내 지정된 시점에 수집할 것이다.

[0798] **16.4.2 평가를 위한 기준**

효능: 효능 종점은 객관적 반응률(ORR)(RECIST 버전 1.1을 사용하여 결정), 무진행 생존(PFS) 및 전체 반응 기간(DOR)을 포함한다. 방사선 평가는 CT 스캔(또는 조영제를 용인할 수 없는 대상체에서 MRI)으로 이루어지고, 치료법의 시작 후 대략 6주마다 수행되어, 종양 부담의 정도를 평가할 것이다. 방사선 종양 평가는 영상화에 의해 문서화되는 질환 진행, 새로운 항암 요법의 시작, 사망 또는 동의의 철회까지 계속될 것이다. 반응 평가는 고형 종양에서의 반응 평가 기준(RECIST) 1.1에 기초할 것이다. 문헌[Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts B, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47] 약동학: ABBV-399, 총 ABT-700 및 유리 MMAE 약물 수준의 검정을 위한 혈액 시료를 사용하여 PK 파라미터를 평가할 것이다. 항약물 항체(ADA) 및 중화 ADA(nADA)를 위한 혈액 시료를 연구 내내 표기된 시점에 수집할 것이며, ADA/nADA를 PK 및 안전성 결과와 상호연관시킬 것이다.
안전성: 이상 사례, 실험실 프로파일, 신체 검사 및 활력 징후를 연구 내내 평가할 것이다. 이상 사례를 국립 암 연구소 유해 사례 일반 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE), 버전 4.03에 따라 등급화될 것이다.
통계적 방법: 효능: ORR, PFS 및 DOR의 분석이 모든 평가 가능한 투여된 대상체에 대하여 수행될 것이다. 약동학: ABBV-399의 혈청 농도 및 PK 파라미터 값을 각 대상체 및 각 용법에 대하여 표로 작성할 것이며, 요약 통계자료를 각 시료추출 시간 및 각 파라미터에 대하여 계산할 것이다. 안전성: ABBV-399의 안전성은 연구 약물 노출, 이상 사례, 심각한 이상 사례, 모든 사망, 및 실험실 측정 및 활력 징후 파라미터의 변화를 평가함으로써 평가될 것이다.

[0799]

[0800] **효능**

[0801] 모든 효능 분석은 성질이 탐구적이다. 탐구적 효능 종점은 객관적 반응률(ORR)(RECIST 버전 1.1을 사용하여 결정), 무진행 생존(PFS) 및 반응 기간(DOR)을 포함한다.

[0802] **객관적 반응률**

[0803] 객관적 반응률(ORR)은 치료에 대하여 부분 또는 완전 반응이 확인된 대상체의 비로 정의된다. 풀링된 모든 위치를 사용하여 각 치료 코호트에 대한 ORR을 추정할 것이다. ORR, 및 CR 및 PR 비율의 2-측 80% 신뢰 구간이 클로퍼-피어슨(Clopper-Pearson)(정밀한) 방법에 기초하여 제공될 것이다.

[0804] **무진행 생존**

[0805] 각 대상체에 있어서, PFS 시간은 ABBV-399의 대상체의 처음의 투여로부터 대상체의 질환 진행 또는 사망 중 먼저 일어나는 것까지의 시간으로 정의된다. 어느 사례도 발생하지 않는 상황 하에서, PFS 시간은 마지막 질환 평가일에 검열될 것이다. 모든 대상체는 질환 진행까지 또는 연구 약물을 계속하는 대상체에 있어서 최대 24개월까지 추적될 것이다.

[0806] 치료 코호트에 대한 PFS 시간은 카플란-마이어 추정에 의해 요약될 것이다. 2-측 80% 신뢰 구간을 갖는 시간 평균 및 중간값을 계산하여, 시간-대-사례 분포를 설명할 것이다.

[0807] **반응 기간**

[0808] 대상체에 대한 반응 기간(DOR)은 연구 약물 치료법에 대한 대상체의 초기 객관적 반응으로부터 질환 진행 또는 사망 중 먼저 발생하는 것까지의 시간으로 정의된다. 질환 진행 또는 사망 일이 이용 가능하지 않는다면, 마지막 종양 평가 일에 DOR을 검열할 것이다. DOR을 PFS에 대해서와 동일한 방식으로 분석할 것이다.

[0809] **종양 평가**

[0810] 기준선 방사선 종양 평가를 제1주기 제1일 이전 28시간 내에 수행해야 하며, 두부, 흉부, 복부 및 골반(및 임상적으로 나타난 바와 같은 다른 종양 포함 영역)의 CT(또는 조영제를 용인할 수 없는 대상체에서 MRI 또는 비-조영제 CT)로 이루어질 것이다. 일반적으로, ABBV-399를 사용한 치료법 중의 영상화는 대략 6주마다 발생할 것이다(영상화는 약물의 다음의 투여 이전 7일 이하의 시간까지 수득될 수 있다). 니볼루맙과 ABBV-399의 병용을 위하여, 계획된 처음의 치료법 중 영상화는 대략 제9주에 발생할 것이며, 이후의 영상화는 대략 6주마다 발생할 것이다. 영상화는 다음 예정된 ABBV-399의 용량을 투여하기 이전에 행해져야 한다. 영상화에 의해 입증되는 진행성 질환 이외의 임의의 이유로 연구 약물을 중단한 대상체는 이들이 영상화에 의해 문서화되는 진행성 질환을

갖거나, 새로운 항암 치료법을 시작하거나, 사망 또는 동의의 철회 시까지 추적될 것이다. 또한, 영상화는 임상적으로 보증된다면, RECIST 1.1 기준에 의해 방사선 검사적 진행이 문서화된 적이 없는 대상체에 대하여 최종 방문 시에 수행될 것이다. 또한, 영상화는 조사자가 종양 진행을 의심되는 경우 다른 때에 수행될 수 있다. 전이성 질환을 위한 뇌의 영상화는 임상적으로 지시된 경우에만 반복될 것이다. 가능하다면 동일한 영상화 기법을 연구 내내 사용해야 한다. 스크리닝 시에 수행되는 종양 평가는 임상 평가를 위한 기준선으로서 제공될 것이다. 치료법의 과정에 걸친 측정 가능한 병변의 변화는 하기 기재된 바와 같이 RECIST 버전 1.1을 사용하여 평가될 것이다.

[0811] **종양 반응에 대한 RECIST(버전 1.1) 기준**

[0812] RECIST(버전 1.1)를 사용하여 반응 기준을 평가할 것이다. 치료법의 과정에 걸친 측정 가능한 병변의 변화는 하기 열거된 기준을 사용하여 평가되어야 한다.

[0813] a. 적격성

[0814] 기준선에서 측정 가능한 질환을 갖는 대상체는 RECIST 기준에 의해 평가되는 객관적 종양 반응을 가질 수 있다. 측정 가능한 질환은 적어도 하나의 측정 가능한 병변의 존재에 의해 정의된다. 측정 가능한 질환이 고립 병변에 제한된다면, 이의 신생물 성질은 가능하다면, 세포검사/조직검사에 의해 확인되어야 한다.

[0815] b. 측정 가능성

측정 가능한 병변	하기의 최소 크기를 갖는 적어도 하나의 치수에서 정확하게 측정된 병변 ● 10 ㎜ 이상의 가장 긴 직경(5 ㎜ 이하의 CT 스캔 슬라이스 두께) ● 임상 시험에 의한 10 ㎜ 캘리퍼 측정
측정 가능하지 않은 병변	작은 병변(가장 큰 직경이 10 ㎜ 미만) 및 정확히 측정 가능하지 않은 병변을 포함하는 모든 다른 병변. 정확히 측정 가능하지 않은 것으로 간주되는 병변은 영상화 기법에 의해 확인 및 추적되지 않는 연수막 질환, 복수, 흉막/심막 삼출, 염증성 유방 질환, 피부 또는 폐의 림프관염 병발 및 복부 종괴를 포함한다.
측정 가능한 악성 림프절	병리학적으로 확대되고, 측정 가능한 것으로 간주하기 위하여, CT 스캔에 의해 평가시 림프절은 짧은 축이 15 ㎜ 이상이어야 한다(CT 스캔 슬라이스 두께는 5 ㎜ 이하인 것이 권고됨). 기준선 및 추적에서, 오직 짧은 축만을 측정하고, 추적할 것이다.
측정 가능하지 않은 악성 림프절	10 ㎜ 이상 및 15 ㎜ 미만의 짧은 축을 갖는 병리학적 림프절

[0816]

[0817] 모든 측정은 임상적으로 평가되는 경우 캘리퍼를 사용하여 측정하고, 미터법으로 기록해야 한다. 모든 기준선 평가는 치료의 시작에 가능한 가깝게, 치료의 시작 이전 4주 이하의 시간까지 수행해야 한다.

[0818] 기준선에서, 그리고 추적 동안 동일한 평가 방법 및 동일한 기법을 사용하여 각각의 확인되고 보고된 병변을 특성화하여야 한다.

[0819] 임상적 병변은 오직 이들이 표피 상에 존재하고(예를 들어, 피부 결절 및 촉진 가능한 림프절), 캘리퍼를 사용하여 평가시 10 ㎜ 이상의 직경을 갖는 경우에만 측정 가능한 것으로 간주될 것이다. 피부 병변의 경우에 있어서, 병변의 크기를 추정하기 위한 자를 포함하는 컬러 사진에 의한 문서화가 권고된다.

[0820] c. 측정 방법

[0821] 통상의 CT는 5 ㎜ 이하의 슬라이스 두께로 연속 절단하여 수행해야 한다. 이는 흉부 및 복부의 종양에 적용된다. 눈금이 모든 방사선 측정에 포함되어야 한다.

[0822] 세포검사 및 조직검사를 사용하여 드문 경우에 부분 반응(PR)과 완전 반응(CR)을 구별할 수 있다.

[0823] **d. "표적" 및 "비-표적" 병변의 기준선 문서화**

[0824] 기관당 최대 2개의 병변, 및 모든 관련 기관을 대표하는 총 5개의 병변의 모든 측정 가능한 병변을 기준선에서 표적 병변으로 확인하고, 기록하고, 측정해야 한다. 이전에 방사선 조사된 영역 또는 다른 국소-영역 치료법으로 처리된 영역에 위치한 종양 병변은 병변에서 진행이 입증되지 않는 한, 통상 측정 가능한 것으로 간주되지 않는다.

[0825] 림프절은 이들이 심지어 종양이 수반되지 않는 경우에도, 영상화에 의해 볼 수 있는 정상적인 해부학적 구조이기 때문에, 특별히 언급할 가치가 있다. 측정 가능한 것으로 정의되고, 표적 병변으로 확인될 수 있는 병리학적 결절은 CT 스캔에 의해 15 ㎜ 이상의 짧은 축의 기준을 만족시켜야 한다. 이들 결절의 짧은 축만이 기준선 합계에 기여할 것이다. 결절의 짧은 축은 결절에 고형 종양이 수반되는지를 판단하기 위하여 방사선 전문의가 통상적으로 사용되는 직경이다. 결절 크기는 보통 영상을 수득하는 평면(CT 스캔에 있어서, 이것은 거의 항상 축면임)에서 2개의 치수로 기록된다. 이들 치수 중 더 작은 것이 짧은 축이다. 예를 들어, 20 ㎜ × 30 ㎜로 보고된 복부 결절은 20 ㎜의 짧은 축을 가지며, 악성, 측정 가능한 결절로서 자격을 얻는다. 이러한 예에서, 20 ㎜는 결절 측정으로 보고되어야 한다. 모든 다른 병리학적 결절(짧은 축이 10 ㎜ 이상, 15 ㎜ 미만인 결절)은 비-표적 병변으로 간주되어야 한다. 짧은 축이 10 ㎜ 미만인 결절은 비-병리학적인 것으로 간주되며, 기록하거나 추적하지 않아야 한다.

[0826] 모든 표적 병변에 대한 직경의 합계를 계산하고, 직경의 기준선 합계로서 기록할 것이다. 림프절이 합계에 포함되어야 한다면, 상기 언급된 바와 같이, 오직 짧은 축만을 합계에 더한다. 기준선 직경 합계를 객관적 종양 반응을 특성화하기 위한 참조로서 사용할 것이다.

[0827] 병리학적 림프절을 포함하는 모든 다른 병변(또는 질환 부위)은 비-표적 병변으로 식별해야 하며, 또한, 기준선으로 기록해야 한다. 이들 병변의 측정은 필요하지 않지만, 각각의 존재(안정, 증가 또는 감소) 또는 부재는 추적 동안 언급해야 한다.

[0828] **e. 표적 병변의 평가**

[0829] 완전 반응(CR):

[0830] 모든 표적 병변의 소실. 임의의 병리학적 림프절(표적이든 비-표적이든)은 짧은 축의 10 ㎜ 미만까지의 감소를 가져야 한다.

[0831] 부분 반응(PR):

[0832] 기준선 직경 합계를 참조로서 사용하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 30%의 감소.

[0833] 진행성 질환(PD):

[0834] 치료가 시작된 이후(기준선 또는 그 이후), 또는 하나 이상의 새로운 병변의 출현 이후 기록된 가장 작은 직경의 합계를 참조로서 사용하여, 표적 병변의 직경의 합계의 적어도 20%의 증가. 20%의 상대적 증가에 더하여, 합계는 또한 적어도 5 ㎜의 절대치 증가를 나타내야 한다.

[0835] 안정한 질환(SD):

[0836] 치료가 시작된 이후(기준선 또는 그 이후) 가장 작은 직경의 합계를 참조로서 사용하여, PR에 대한 자격을 얻기에 충분한 위축도 없고, PD에 대한 자격을 얻기에 충분한 증가도 없음.

[0837] 표적 병변의 평가:

[0838] 표적 병변으로 식별된 림프절은 심지어 결절이 연구 중에 10 ㎜ 미만으로 퇴행하는 경우에도 항상 실제 짧은 축 측정치가 기록되어야 한다(기준선 시험과 동일한 해부학적 면에서 측정). 이것은 림프절이 표적 병변으로서 포함되는 경우, 심지어 완전 반응 기준이 충족되는 경우에도 정상의 림프절이 10 ㎜ 미만의 짧은 축을 갖는 것으로 정의되기 때문에, 병변의 '합계'가 0이 아닐 수 있음을 의미한다. PR, SD 및 PD에 있어서, 결절의 실제 짧은 축 측정치는 표적 병변의 합계에 포함될 것이다.

[0839] 기준선에서 기록된 모든 병변(결절 및 비-결절)은 심지어 매우 작은(5 ㎜ 미만) 경우에도 각각의 이후의 평가시에 그들의 실제 측정치가 기록되어야 한다. 그러나, 때때로, 표적 병변 또는 림프절은 측정하기에 너무 작다. 방사선 전문의의 판단 하에 병변이 소실된 것 같으면, 측정치를 0 ㎜로 기록해야 한다. 병변이 존재하는 것으로 여겨지지만 측정하기에 너무 작은 경우에, 5 ㎜의 디폴트 값(5 ㎜ CT 슬라이드 두께에서 유래)이 지정되어야 한

다. 이들 병변의 측정은 잠재적으로 비-재현 가능하며; 이에 따라 이러한 디폴트 값을 제공하는 것은 측정 오류에 기초한 잘못된 반응 또는 진행을 방지할 것이다.

[0840] **f. 비-표적 병변의 평가**

[0841] 완전 반응(CR):

[0842] 모든 비-표적 병변의 소실 및 종양 마커 수준의 정상화. 모든 림프절은 크기가 병적이지 않아야 한다(10 ㎜ 미만의 짧은 축).

[0843] 비-CR/비-PD:

[0844] 하나 이상의 비-표적 병변(들)의 지속 및/또는 정상 한계의 초과의 종양 마커 수준의 유지.

[0845] 진행성 질환(PD):

[0846] 기존의 비-표적 병변의 명백한 진행.

[0847] 이러한 환경에서, 비-표적 질환에 기반한 '명백한 진행'을 달성하기 위하여, 심지어 표적 질환에서 SD 또는 PR의 존재 시에도 전체 종양 부담은 치료법의 중단을 얻어내기에 충분히 증가되도록 비-표적 질환에서 실질적인 악화의 전체 수준이 존재하여야 한다. 하나 이상의 비-표적 병변의 크기의 적당한 '증가'는 보통 명백한 진행 상태를 위한 자격을 얻기에 충분하지 않다. 따라서, 단지 표적 질환의 SD 또는 PR에서 비-표적 질환의 변화를 기초로 한 전체 진행의 지정은 극도로 드물 것이다.

[0848] 주의: 대상체가 증상의 악화로 치료를 중단한다면, 심지어 치료의 중단 후에도 객관적 진행을 문서화하기 위한 모든 노력이 이루어져야 한다.

[0849] 새로운 병변

[0850] 새로운 악성 병변의 출현은 질환 진행을 나타낸다. 새로운 방사선 촬영 병변의 식별을 위한 구체적인 기준이 존재하지 않지만, 새로운 병변의 관찰은 명백해야 하며, 즉, 스캐닝 기법의 차이, 스캐닝 시기, 조영제 투여 단계, 종양 이외의 어떤 것을 나타내는 것으로 여겨지는 영상화 양식 또는 관찰의 변화에 기인하지 않아야 한다(예를 들어, 몇몇의 '새로운' 뼈 병변은 단순히 기존 병변의 치유 또는 발적일 수 있다). 기준선에서 스캐닝되지 않았던 해부학적 위치에서 추적 연구에서 식별된 병변은 새로운 병변으로 여겨지며, 질환 진행을 나타낼 것이다. 이의 일 예는 기준선에서 내장 질환을 가지며, 연구 중에 뇌의 CT 또는 MRI가 처방되며, 이것이 전이를 나타내는 대상체이다. 대상체의 뇌 전이는 심지어 그/그녀가 기준선에서 뇌 영상화를 갖지 않았더라도, 진행성 질환의 증거로 여겨진다.

[0851] 새로운 병변이 불분명하다면(즉, 측정하기에 너무 작다면), 치료법을 계속하고, 추적 평가에 의해, 그것이 진실로 새로운 질환을 나타내는 지를 명확하게 할 것이다. 반복 스캔에 의해, 새로운 병변이 존재하는 것이 확인되면, 초기 스캔 날짜를 사용하여 진행을 표명한다.

[0852] **16.5. 결과**

[0853] **16.5.1. ABBV-399 단일요법 용량-증량/확대 단계(단계 1):**

[0854] 3+3 용량 증량 설계에서, ABBV-399를 전이성 고형 종양을 갖는 환자에게 0.15 내지 3.3 ㎎/㎏ 범위의 용량으로 21일마다 1회 투여하였다(NCT02099058). 도 13에 도시된 바와 같이, ABBV-399를 질환이 진행되거나 독성이 용인 가능하지 않을 때까지 21일마다 1회 정맥내 주입으로서 투여하였다. 투여를 0.15 ㎎/㎏에서 시작하고, 용인되는 경우 이후의 코호트에서 0.3, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3.0 및 3.3 ㎎/㎏으로 증량시켰다. 21일마다 제공되는 2.7 ㎎/㎏의 용량의 ABBV-399를 또한 평가하고, 안전성 및 PK에 기초하여, 확대 코호트를 위한 용량으로서 선택하였다. 21일마다의 투여로부터의 안전성 및 PK 데이터에 기초하여, ABBV-399는 또한, 28일 일정에서 14일마다 투여될 것이다(0.3 ㎎/㎏ 증분식 증가로, 1.6 ㎎/㎏의 시작 용량에서 2.5 ㎎/㎏, 즉, 1.6, 1.9, 2.2 및 2.5 ㎎/㎏). 14일 또는 21일의 투여를 위하여, ABBV-399를 30 ± 10분에 걸쳐 제공할 것이다. 이는 급속 정맥주입 또는 볼루스로서 투여되지 않는다.

[0855] 2016년 3월 31일 현재, 48명의 환자가 적어도 1회 용량의 ABBV-399를 받았다. 단일의 용량 투여 후에 ABBV-399 및 전체 항체에 대한 곡선 아래 면적의 용량-비례적 증가가 관찰되었다. ABBV-399 및 전체 항체에 대한 반감기는 대략 2 내지 4일이었다. 발열성 호중구감소증의 용량-제한 독성이 3 ㎎/㎏에서 1명의 환자 및 3.3 ㎎/㎏에서 1명의 환자(패혈증 쇼크)에서 발생하였다. 적어도 1회의 기준선-후 종양 평가를 갖는 환자에서의 표적 병변의

최적의 변화 백분율은 도 14에 나타나 있다. 도 14에(그리고 도면에 도시되지 않은 데이터로부터) 나타나 바와 같이, 모든 처치된 환자에서 ABBV-399 단일요법에 대한 최적의 반응은 3/40(7.5%)명의 부분 반응, 안정한 질환을 갖는 20/40(50%)명의 환자 및 진행성 질환을 갖는 17/40(42.5%)명의 환자였다. RECIST 데이터는 임상적 진행(4), 이상 사례(2), 동의의 철회(1) 및 폐렴으로 인한 사망(1)으로 인하여 8명의 환자에 대하여 이용 가능하지 않았다. 부분 반응을 갖는 3명의 환자는 cMet 과발현 비-소세포 폐암(NSCLC)을 가졌다.

[0856] 용량-확대를 위하여, 주로 안전성 및 내약성에 기초하여, 2.7 mg/kg의 용량을 선택하였다. 이러한 연구 단계에의 등록을 위하여, NSCLC 대상체를 벤타나(REF # 790-4430)로부터 구매한 CONFIRM 항-전체 cMet(SP44) 토끼 모노클로널 일차 항체 키트를 사용한 IHC 검정을 사용하여 cMet 과발현에 대하여 스크리닝하였다. 저수준 내지 고수준의 다양한 세기로 염색되는 표적 조직 세포의 백분율을 결정함으로써, 조직 시료를 즉, 0, 1+, 2+ 또는 3+의 IHC 점수 또는 0 내지 149, 150 내지 224 또는 225 내지 300의 H-점수에 의해 점수화하였다. 점수화는 수동으로 또는 컴퓨터의 도움으로 행해질 수 있다. IHC 검정 및 점수화의 상세사항은 실시예 17에 기재되어 있다. 하기의 표는 예비 스크리닝되는 NSCLC 환자의 수 및 cMet 과발현을 평가하기 위해 사용되는 H-점수를 보여준다:

[0857]

스크리닝	H-점수 0 내지 149 N (%)	H-점수 150 내지 224 N (%)	H-점수 225 내지 300 N (%)	150 이상의 총 cMet H-점수 N (%)
91	39 (43%)	35 (38%)	17 (19%)	52 (57%)

[0858] 치료-관련 사망이 존재하지 않았다. 환자의 10% 이상에서 발생하는 치료-관련 이상 사례(모든 용량 수준 및 모든 등급 포함)는 피로(22.9%), 구역질(20.8%), 신경병증(14.6%), 식욕 감소(12.5%), 구토(12.5%) 및 저알부민혈증(10.4%)이었다. ABBV-399로 치료되는 cMet+ NSCLC가 있는 16명의 환자 중에, 11명으로부터의 결과가 도 15에 나타나 있다. 도 15는 방사선 촬영 데이터에 기초하여 ABBV-399 단일요법에 반응하는 표적 병변의 최적의 변화 백분율을 보여주는 워터풀 플롯이다. 도 15에 나타낸 바와 같이(그리고 도면에 나타내지 않은 데이터로부터), 3/16명의 치료 환자가 부분 반응을 갖고(19%), 6/16명의 치료 환자가 안정한 질환을 갖고(37.5%), 2/16명의 치료 환자가 방사선 촬영 진행성 질환을 갖고(12.5%), 5명의 환자가 임상적 진행(3), 동의의 철회(1) 및 폐렴으로 인한 사망(1) 때문에 이용 가능한 영상화를 갖지 않았다.

[0859] 도 16은 임상적 진행 이전에 16명의 환자가 연구 중에 있었던 주수를 보여준다.

[0860] **16.5.2. 병용 요법 단계(단계 1b):**

[0861] 21일마다 1회 2.7 mg/kg의 ABBV-399 및 매일 경구 투여되는 에를로티닙 150 mg을 사용한 NSCLC 병용 요법 시험으로부터의 결과는 도 17 및 도 18에 나타나 있다. 도 17은 ABBV-399 및 에를로티닙으로 치료된 6명의 환자에 대한 표적 병변에서의 최적의 변화 백분율을 보여주는 워터풀 플롯이다. 도 17에 나타낸 바와 같이, 2/6명의 환자는 부분 반응을 달성하였으며, 1/6명은 새로운 병변에 의해 입증되는 바와 같이 진행성 질환을 가졌다. 도 18은 임상적 진행 이전에 6명의 환자가 연구 중에 있었던 주수를 보여준다.

[0862] **16.5.3. IHC2+/3+ 점수 또는 150 이상의 H-점수를 갖는 cMet+ 종양을 지니는 환자에 대한 치료전 선택은 치료 결과를 유의미하게 개선시킬 수 있다**

[0863] 세포주 및 이종이식편 모델을 사용한 예비-임상 결과에 의해, cMet IHC2+/IHC3+ 점수를 갖는 것들이 IHC 0/1+를 갖는 것들보다 더욱 반응성일 것임이 뒷받침된다. cMet IHC2/3+ 또는 150 이상의 H-점수의 암을 가진 환자의 치료전 선택을 돕기 위한 동반 진단의 이용은 전체 치료 결과를 유의미하게 개선시킬 것이며, 비효율적일 것으로 예상되는 치료를 환자가 겪지 않아도 되게 한다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 cMet+는 cMet가 과발현되든지 그렇지 않든지 관련 없이, cMet를 발현하는 모든 종양을 포함한다. 일부 cMet+ 구현예에서, cMet는 과발현된다. 일부 cMet+ 구현예에서, cMet는 과발현되지 않는다.

[0864] 유사하게, 이러한 진행 중인 단계 1 임상 시험의 결과에 의해, 150 이상의 H-점수가 ABBV-399를 포함하는 항-cMet ADC로의 치료에 대한 반응과 관련되며, 이를 예측할 수 있는 것이 뒷받침된다.

[0865] 임의의 이론에 결부되지 않고, 예비 결과에 의해, 종양 불균질성이 ABBV-399의 효능의 제한 인자일 수 있음이 뒷받침된다. IHC2+ 및 IHC3+ 점수를 갖는 이들 cMet+ 종양 중에, cMet 발현을 보이지 않거나, 낮은 cMet 발현을 보이는 암 세포가 존재한다. 이들 중에, "방관자 효과"에 의해 사멸되지 않는 적어도 일부의 세포는 종양을 늘

리고, 종양 반응을 방해할 수 있다. ABBV-399는 낮은 수준의 cMet를 발현하는 종양 세포를 억제하거나 사멸시키는 표준 관리 치료, 비제한적으로, 에를로티닙과 같은 표적화된 작용제 및 니볼루맙과 같은 면역요법제뿐 아니라, 바람직하게는 중첩하지 않는 독성을 갖는 표준 관리 화학요법과 병용될 수 있다.

[0866] 표 9는 단일요법으로서 2주(Q2W) 또는 3주(Q3W)마다 1회 ABBV-399로 치료되거나, 또는 에를로티닙과 병용하여 ABBV-399로 치료되는 NSCLC 환자에서 전체 반응을 H 점수와 상호관련시키는 진행 중인 단계 1 시험으로부터의 임상 결과를 제공한다. 실시예 17에 기재된 프로토콜을 사용하여 IHC 점수를 수득하였다.

[0867] [표 9]

대상체	투여 용량(mg/kg) 및 빈도	종양 조직학	IHC 점수	전체 반응
1	2.7 Q3W PLUS 에를로티닙 (150 mg QD)	선암종	295	PR
2	2.7 Q3W PLUS 에를로티닙 (150 mg QD)	선암종	250	PR
3	2.7 Q3W PLUS 에를로티닙 (150 mg QD)	선암종	270	PR
4	1.6 Q2W	선암종	280	PR
5	1.9 Q2W	선암종	250	CR
6	2.7 Q3W PLUS ERLOTINIB (150 mg QD)	선암종	250	PR
7	2.7 MG/KG Q3W	편평 세포 암종	165	PR
8	2.7 MG/KG Q3W	편평 세포 암종	185	PR
9	2.7 MG/KG Q3W	편평 세포 암종	170	PR

[0868]

[0869] 표 9에 나타낸 바와 같이, 225 이상의 IHC 점수를 갖는 3주마다 1회(Q3W)의 2.7 mg/kg의 ABBV-399 및 에를로티닙으로 치료되는 NSCLC 선암종을 지니는 4명의 환자는 부분 반응(PR)을 달성하였다. 225 이상의 IHC 점수를 갖는 2주마다 1회 ABBV-399로 치료되는 NSCLC 선암종을 지닌 2명의 환자는 부분 반응 또는 완전 반응을 달성하였다. 150 내지 224의 IHC 점수를 갖는 2.7 mg/kg의 ABBV-399로 3주마다 1회 치료되는 NSCLC 편평 세포 암종을 지니는 3명의 환자는 부분 반응을 달성하였다.

[0870] **실시예 17. cMet 면역조직화학 검정 및 H-점수: "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"**

[0871] 면역조직화학(IHC)에 의해 cMet 단백질 발현 수준을 평가하기 위한 해당 분야에서 이용 가능한 다양한 방법이 존재한다. 해당 분야의 숙련자는 일상적으로 이들을 사용하는 방법 및 이들을 그들의 특정 연구에 적응시키는 방법을 알 것이다. 몇몇의 판매회사는 유료 서비스로서 cMet 염색을 제공한다(예를 들어, 플래그쉽 바이오사이언스즈 엘엘씨(Flagship Biosciences L.L.C.), ARUP 래보러터리즈(ARUP Laboratories), 패쓰그룹 인코포레이티드(PathGroup Inc.) 참조). 이러한 단계 I 연구에서, cMet 발현 수준을 벤타나® 자동화 슬라이드 염색기(BenchMark ULTRA®) 및 벤타나 울트라뷰(*ultra*View)® 유니버설(Universal) DAB 검출 키트(카탈로그 번호 760-500)와 함께 벤타나 메디컬 시스템즈(Ventana Medical Systems)로부터의 SP44 항-cMet mAb, 더욱 구체적으로, 벤타나의 CONFIRM® 항-전체 cMet 토끼 모노클로널 항체(벤타나 메디컬 시스템즈, 인코포레이티드; 카탈로그 번호 790-4430)를 사용하여 평가하였다. 염색 및 결과를 ARUP 래보러터리즈와 공동으로 플래그쉽 바이오사이언스즈 엘엘씨가 처리하였다. 양성 대조군 조직은 결장 선암종 및 폐 선암종을 포함한다. 음성 대조군 조직은 유방 ER100 대조군, 유방 ER13781 대조군 및 호지킨 림프종 CD15-5 대조군을 포함한다. 청구범위를 포함하는 본 출원의 목적을 위하여, 이러한 단계 1 연구에 사용되는 특정 검정은 본원에 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 지칭된다.

[0872] 환자 종양 생검을 PBS 중 포르말린에서 고정하고, 파라핀에 포매시켰다. 슬라이드를 4 미크론으로 절단하고, 건조되게 한 다음, 60℃에서 60분 동안 베이킹하였다. 슬라이드를 절단 2주 이내에 사용하였다. 슬라이드를 벤치마크 울트라(BenchMark ULTRA)® 기기로 전달하였으며, 하기의 파라미터를 선택하였다:

[0873] 절차: *ultra*View® DAB

[0874] 명칭: cMet CONFIRM®

[0875] 파라핀[선택]

[0876] 파라핀제거[선택]

[0877] 세포 컨디셔닝(Conditioning)[선택]

[0878] 컨디셔너(conditioner) #1[선택]

[0879] [단기간 - 8분 컨디셔닝]

[0880] 온건한 CC1[선택]

[0881] [가혹한 - 95분 컨디셔닝]

[0882] Ab 인큐베이션 온도[선택]

[0883] 36℃ Ab[선택]

[0884] 항체[선택]

[0885] 제조 키트 #[4430] ** 0시간 16분

[0886] 대조염색[선택]

[0887] 헤마톡실린[2021] 4분

[0888] 대조염색 후[선택]

[0889] 블루잉 시약(BLUING REAGENT)[2037] 4분

[0890] 염색이 종료되는 경우, 슬라이드를 기기로부터 제거하고, 수돗물로 헹구었다. 슬라이드를 하기와 같이 탈수시켰다:

[0891] 슬라이드를 70% 에탄올에, 2회 교환하여, 각각 1분 내지 2분 침지시킨다.

[0892] 슬라이드를 95% 에탄올에 1분 내지 2분 침지시킨다.

[0893] 슬라이드를 99%(또는 무수) 에탄올에 3분 내지 5분 침지시킨다.

[0894] 자일렌을 사용하여 3회 교환하여, 각각 3분 내지 5분 투명화시킨다.

[0895] 탈수 후에, 슬라이드를 유리 커버슬립을 사용하여 비-수성 봉입 매질로 커버슬립을 덮었다.

[0896] 하기의 시약을 이러한 자동화 시스템에 사용하였다:

[0897] **벤타나® cMet CONFIRM® 카탈로그 번호 790-4430(36℃에서 대략 16분 인큐베이션)**

[0898] CONFIRM® 항-전체 cMet의 5 ㎖ 디스펜서(dispenser)는 대략 48.75 ㎍의 재조합 토끼 모노클로널 항체 SP44(또한, 다른 상업적 판매회사로부터 입수 가능)를 포함한다. 항체를 1% 운반 단백질 및 0.10% ProClin 300®(보존제)과 함께 0.05 M Tris-HCl 중에 희석한다. 시약의 총 단백질 농도는 대략 10 ㎎/㎖이다. 구체적인 항체 농도는 대략 9.75 ㎍/㎖이다. 이러한 생성물에서 관찰되는 비 특이적인 항체 반응성은 알려져 있지 않다.

[0899] **벤타나 울트라 CC1 완충액 카탈로그 번호 950-224**

[0900] 울트라 CC1 용액에서의 세포 컨디셔닝을 64℃에서 95분 동안 행하였다.

[0901] **벤타나 *ultra*View® 유니버셜 검출 키트 카탈로그 번호 760-500**

[0902] **벤타나 헤마톡실린 II 카탈로그 번호 760-2021**

[0903] **벤타나 블루잉 시약 카탈로그 번호 760-2037**

[0904] **H-점수 및 IHC 점수 결정**

[0905] 처리된 슬라이드를 면허가 있는 MD 병리학자가 분석하였다. 제조처에 의해 제공되는 바와 같은 점수화 지침을

사용하였다(예를 들어, 도 19 참조). 각 슬라이드의 10개 내지 12개의 대표적인 영역을 사용하여 점수를 추론하였다. cMet 염색의 평가 시에, H-점수 방법이 cMet 발현을 정량화하기 위한 최적의 방법일 것으로 결정되었다. H-점수 방법은 종양 유형 내의 그리고 그 중의 염색의 세기 및 종양 염색 백분율의 변화를 결정하기 위한 최적의 데이터 분해능을 제공한다. 또한, 그것은 양성 염색에 대한 역치를 결정하기 위한 우수한 도구를 제공한다. 이러한 방법에서, 0 내지 3+의 범위의 염색 세기를 갖는 종양 내의 세포의 백분율(0 내지 100)이 제공된다. 이러한 프로토콜은 세포질 및 세포 표면/막 둘 모두에서 cMet 단백질의 염색을 초래한다. 처리된 종양 생검의 고정 시야에서 각 세포에 대한 염색 세기가 결정되며, 개별 값은 세포 표면/막 염색에 따라 하기와 같이 각 세포에 귀속된다:

[0906] 0 = 염색 부재

[0907] 1+ = 약한 염색

[0908] 2+ = 중등의 염색

[0909] 3+ = 강한 염색

[0910] H-점수를 수득하기 위하여, 종양 세포의 백분율을 각 세기로 곱하고, 함께 합한다. 100%의 종양 세포가 3+ 세기로 표지된다면, 최대 H-점수는 300이다. H-점수는 하기와 같이 계산된다:

[0911] H-점수 = [1 x (1+ 세포%) + 2 x (2+ 세포%) + 3 x (3+ 세포%)]

[0912] 이러한 프로토콜은 세포질 및 막 cMet 염색 둘 모두를 초래한다. 본원에 언급된 H-점수 계산을 위하여, 막 염색을 사용하였다. 최종 종양 H-점수(0 내지 300) 점수는 더 높은 세기의 막 염색에 더욱 상대적인 가중치를 제공한다(3+ 세포 > 2+ 세포 > 1+ 세포).

[0913] 도 20은 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 수득되는 다양한 종양 H-점수(15, 90, 180 및 290)에 대한 예시적인 염색 결과를 보여준다.

[0914] 각 종양에는 또한 IHC 0, IHC 1+, IHC 2+ 또는 IHC 3+의 IHC 점수가 제공될 수 있다. IHC 점수 둘 모두가 0, 1+, 2+ 및 3+ 값을 포함하지만, 이들을 혼동하지 않아야 한다. H-점수에 있어서, 0, 1+, 2+ 및 3+ 값은 특정 개별 세포의 염색의 세기를 지칭한다. IHC 점수에 있어서, 0, 1+, 2+ 및 3+ 값은 종양 시료의 특정 영역의 전체 염색을 지칭한다. 도 21은 "cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 수득되는 다양한 종양 IHC0/1+/2+/3+ 점수에 대한 예시적인 염색 결과를 보여준다.

[0915] 본 발명에서의 목적을 위하여, 그리고 본원에 기재된 프로토콜에 따라, 세포 중 어느 것도 고정 시야에서 염색되지 않는다면, 종양에 귀속되는 값은 IHC 0이다. 고정 시야에서 전체 염색 수준이 낮다면, 귀속되는 값은 IHC 1+이다. 고정 시야에서 대부분의 세포가 중등의 염색을 나타낸다면, 귀속되는 값은 IHC 2+이다. 고정 시야에서 대부분의 세포가 강한 염색을 나타낸다면, 귀속되는 값은 IHC 3+이다.

[0916] 또 다른 구현예에서, 본 발명에서의 목적을 위하여, 그리고 본원에 기재된 프로토콜에 따라, 고정 시야에서 세포 중 어느 것도 염색되지 않는다면, 종양에 귀속되는 값은 IHC 0이다. 고정 시야에서 전체 염색 수준이 낮다면, 귀속되는 값은 IHC 1+이다. 고정 시야에서 적어도 15%의 세포가 중등의 염색을 나타낸다면, 귀속되는 값은 IHC 2+이다. 고정 시야에서 적어도 15%의 세포가 강한 염색을 나타낸다면, 귀속되는 값은 IHC 3+이다.

[0917] **실시예 18. *MET* 유전자 카피수 증폭의 측정**

[0918] *MET* 유전자의 증폭은 본원에 개시된 치료를 포함하여, cMet 억제제에 대한 환자 반응을 개선시킬 수 있다. *MET* 유전자 증폭을 측정하기 위한 다양한 방법은 해당 분야에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, et al. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2009;27:1667-74]; 문헌[Koeppen H, Yu W, Zha J, Pandita A, Penuel E, Rangell L, et al. Biomarker analyses from a placebo-controlled phase II study evaluating erlotinib {+/-} onartuzumab in advanced non-small-cell lung cancer: MET expression levels are predictive of patient benefit. Clin Cancer Res 2014;20:4488-98]을 참조한다.

[0919] 바람직한 방법은 다음과 같이 기재되며, 본원에서 "MET/CEP7 cMET 증폭 방법"으로 지칭된다. 약술하면, 포르말린-고정된, 파라핀-포매 조직 블록(block)을 MET DNA(RP 11-95I20 BAC 클론) 프로브로 제조된 MET/CEP7 프로브 칵테일을 사용하여 또는 스펙트럼레드(SpectrumRed) 및 스펙트럼그린(SpectrumGreen) CEP7(애보트 몰레큘러

(Abbott Molecular))로 표지된 7q31.1 상의 전체 MET 유전자에 걸쳐 있는 3개의 박테리아 인공 염색체(BAC) 클론으로부터 작제된 319 kb 프로브를 사용하여 이중-색상 FISH 검정으로 제출할 수 있다. FISH 검정은 예를 들어, 75℃에서 2× 염화나트륨-시트르산나트륨 완충액으로의 전처리 및 각각 7분 내지 15분 동안의 프로테이나제 K로의 분해, 85℃에서 15분 동안의 동시변성, 대략 36시간 동안의 혼성화 및 2× 염화나트륨-시트르산나트륨 완충액/0.4 노닐-페녹실-폴리에톡실에탄올로의 신속한 혼성화후 세척을 포함하는 이전에 기재된(문헌[Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. (2005) Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 97:643-655]) 프로토콜에 따라 수행될 수 있다. 녹색(FITC), 적색(Texas red) 및 청색(DAPI) 및 이중(적색/녹색) 및 삼중(청색, 적색, 녹색) 밴드 통과 필터를 위한 단일 간섭 필터 세트가 있는 형광 현미경을 사용하여, 코어당 적어도 50개의 종양 핵에서 신호를 계수한다. 각각의 코어에 있어서, 각 시험된 DNA 서열의 세포당 카피수의 평균 및 표준 편차, 2 이하, 3 및 4 이상의 카피의 *MET* 유전자를 지니는 세포의 백분율 및 MET/CEP7(동일한 염색체의 중심체 가까이에 위치한 유전자)의 비. 3개의 시험된 코어 중에 불균일한 결과가 검출된 경우, 가장 큰 평균 카피 수를 갖는 코어를 사용하여, 통계적 분석에서 환자를 나타내었다. 문서화를 위하여, 영상을 CCD 카메라를 사용하여 캡쳐하고, 전용 소프트웨어(사이토비젼(CytoVision); 미국 매사추세츠주 보스톤 소재의 제네틱스 유에스에이(Genetix USA))를 사용하여 병합였다. *MET*는 이전의 연구에 기초하여 의학박사 앤더슨 병리학과(MD Anderson Pathology Department)에 의해 확립된 기준에 따라, *MET:CEP7* 신호 비가 2.0 이상인 경우, 또는 이러한 비가 2.0 미만이지만, 계수된 10% 초과의 종양 핵에서 20 카피 초과의 MET 신호가 존재하는 경우에 증폭된 것으로 간주될 수 있다. 문헌[Zeng, ZS, Weiser MR, Kuntz E, Chen CT, Khan SA, Forslund A, et al]. cMet 유전자 증폭은 진행된 병기의 대장암 및 간 전이와 연관된다. 문헌[Cancer Lett 2008;265:258-69]. 일부 연구에서, *CEP7*과 관련된 *MET* 유전자의 카피수가 2.05 내지 16.14 범위(중간값 3.48)인 것이 보고되었다.

[0920] 또 다른 *cMET* 증폭 시험은 혈액 기반의 시험이다. 이것은 다양한 상업적으로 이용 가능한 시약, 예컨대 바이오셉트(Biocept) 액체 생검 MET 증폭 시험(바이오셉트), MET *Detect*-R ®(퍼스널 게놈 디아그노스틱스(Personal Genome Diagnostics)) 및 가던트(Guardant)360®(가던트 헬쓰(Guardant Health)®) 중 임의의 것에 의해 행해질 수 있다.

[0921] **실시예 19. 엑손 14 돌연변이의 존재/*MET* 유전자의 스키핑의 평가**

[0922] *MET* 엑손 14는 티로신 잔기 1003(Y1003) 상에 Cbl 유비퀴틴 리가제 부위를 함유하며, 여기서 유비퀴틴은 다르게는 보통 티로신 잔기에 부착되며, cMet 단백질의 리소좀 분해를 야기한다. 이런 이유로, Y1003 잔기의 미스센스 돌연변이 또는 *MET* 엑손 14에 의해 인코딩된 단백질 영역의 "스키핑"은 *MET* 단백질의 상대적인 과발현, 향상된 cMet 활성화 및 이후의 종양발생을 초래한다. *MET* 티로신 키나제 억제제(TKI)에 의한 억제는 적어도 이들 *MET* 엑손 14 변경을 지니는 NSCLC 환자에서 임상적 이익을 초래할 수 있다. 이들 돌연변이 중 임의의 것을 지니는 환자는 본원에 개시된 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0923] *MET* 유전자에서 돌연변이를 검출하기 위하여 몇몇의 방법이 해당 분야의 숙련자에게 이용 가능하다. 돌연변이가 존재하거나 존재하지 않기 때문에(즉, 그것이 절대 값이며, 정도의 문제가 아니기 때문에), 이의 검출은 검정-의존적이지 않으며, 임의의 방법을 사용하여 종양 시료에서 돌연변이를 검출할 수 있다. 다수의 돌연변이가 *MET* 유전자의 엑손 14에서 기재되어 있으며, 이 중 다수가 문헌[Impaired cMet Receptor Degradation Mediated by MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer, Mark M. Awad JCO Mar 10, 2016:879-881; published online on January 19, 2016; 10.1200/JCO.2015.64.2777]에 요약되어 있다. 암 세포의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 엑손 14 유전자 내의 임의의 알려져 있는 돌연변이에 관한 것이며, 본원에 예시된 것들에 제한되지 않는다.

[0924] 엑손 14의 몇몇의 스플라이스 돌연변이가 폐 선암종에서 확인되었다. 예를 들어:

[0925] 문헌[MET amplification, protein expression, and mutations in pulmonary adenocarcinoma. Park S, Koh J, Kim DW, Kim M, Keam B, Kim TM, Jeon YK, Chung DH, Heo DS. Lung Cancer. 2015 Dec;90(3):381-7. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.022. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26791796]. 암 시료의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0926] 문헌[Responses to the multitargeted MET/ALK/ROS1 inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with MET amplification or *MET* exon 14 skipping mutation. Jorge SE, Schulman S,

Freed JA, VanderLaan PA, Rangachari D, Kobayashi SS, Huberman MS, Costa DB. Lung Cancer. 2015 Dec;90(3):369-74. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.028. Epub 2015 Oct 31]. 암 시료의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0927] NSCLC에서 추가의 엑손 14 돌연변이는 하기의 참고문헌에 기재된 방법에 의해 검출될 수 있다:

[0928] 문헌[Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable MET Gene Mutations Exon 14 Xuewen Liu, Yuxia Jia, Mark B. Stoopler, Yufeng Shen, Haiying Cheng, Jinli Chen, Mahesh Mansukhani, Sanjay Koul, Balazs Halmos, and Alain C. Borczuk, JCO Mar 10, 2016:794-802; published online on July 27, 2015]. 암 시료의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0929] 문헌[MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and cMet Overexpression. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, Heng JC, Dahlberg SE, J_nne PA, Verma S, Christensen J, Hammerman PS, Sholl LM. J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4]. 암 시료의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0930] 또 다른 *MET* 엑손 14 결실이 위장 악성종양에서 보고되었다. 문헌[Oncotarget. 2015 Sep 29;6(29):28211-22. doi: 10.18632/oncotarget.4721. Gastrointestinal malignancies harbor actionable MET exon 14 deletions. Lee J, Ou SH3, Lee JM, Kim HC5, Hong M6, Kim SY1, Jang J1, Ahn S6, Kang SY6, Lee S1, Kim ST1, Kim B4, Choi J4, Kim KA4, Lee J, Park C Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, Park K, Park YS, Kim KM]. 암 시료의 엑손 14에서 추가의 돌연변이를 확인하기 위한 이러한 방법 및 거기에서 인용된 참고문헌에서 이용되는 방법은 그들 전체가 본원에 참조로 포함된다. 이들 방법은 암 시료에서 이들 특정 돌연변이를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

[0931] **실시예 20. 암 환자의 *EGFR* 유전자에서의 엑손 19 결실 및 엑손 21(L858R) 치환의 존재의 평가**

[0932] 2가지의 가장 흔한 EGFR 체세포 돌연변이, 엑손 19 결실 및 L858R 미스센스 돌연변이는 EGFR 티로신 키나제 억제제(EGFR-TKI) 제피티닙 및 에를로티닙으로의 치료에 대한 시험관 내 및 생체 내 감수성과 관련된다. 이들 2가지 상이한 유형의 돌연변이는 NSCLC가 있는 환자에서 확인된 모든 EGFR 체세포 돌연변이의 약 85%의 원인이 된다. 본원에 개시된 치료의 이익은 엑손 19 결실 및 엑손 21 L858R 치환이 있는 환자에서 관찰될 수 있다.

[0933] 암 시료에서 엑손 19 결실의 검출을 위한 몇몇의 방법이 해당 분야에 기재되어 있다. 해당 분야의 숙련자에게 이용 가능한 이러한 방법의 예는 하기에 제공되어 있다. 돌연변이가 존재하거나 존재하지 않기 때문에(즉, 그것이 절대 값이며, 정도의 문제가 아니기 때문에), 이의 검출은 검정-의존적이지 않으며, 임의의 방법을 사용하여 종양 시료에서 돌연변이를 검출할 수 있다.

[0934] 암 환자에서 이들 돌연변이의 영향을 보고한 문헌의 최근의 검토는 문헌[EGFR-TKIEGFR-tyrosine kinase inhibitor treatment in a patient with advanced non-small cell lung cancer and concurrent exon 19 and 21 EGFR mutations: A case report and review of the literature.Yang Y, Zhang B, Li R, Liu B, Wang L. Oncol Lett. 2016 May;11(5):3546-3550. Epub 2016 Apr 5]이다. 환자의 암 시료에서 *EGFR* 유전자 내의 엑손 19 결실 및 엑손 21(L858R) 치환을 확인하기 위한 이러한 논문에 사용된 방법 및 거기에 인용된 참고문헌에 사용된 방법은 이들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0935] NSCLC 및 EGFR 엑손 19 결실이 있는 환자가 제피티닙 또는 에를로티닙으로의 치료 후에 L858R 돌연변이를 갖는 환자에 비하여 더 긴 생존을 갖는 것이 보고되었다. 문헌[Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. (2006) Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res 12:3908-3914]. 이러한 참고문헌은 EGFR 엑손 19 결실 및 L858R 돌연변이를 검출하기 위한 2가지 상이한 방법을 제공한다. 환자의 암 시료에서 *EGFR* 유전자 내의 엑손 19 결실 및 엑손 21(L858R) 치환을 확인하기 위한 이들 방법 및 거기에서 인용된 참고문헌에서 이용되는 방법은 그들 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0936] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 다른 문헌은 각 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 모든 목적을 위하여 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 표기되는 것과 동일한 정도로 모든 목적을 위하여 그들 전체내용이 본원에 참조로 포함된다.

[0937] 다양한 구체적인 구현예가 예시되고 기재되고, 일부가 하기 나타나 있지만, 본 발명(들)의 목적과 범주로부터 벗어남 없이 다양한 변경이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

[0938] 1. 항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")를 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양 및 기간으로 cMet를 과발현하는 고형 종양 암을 갖는 인간 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 cMet를 과발현하는 고형 종양 암의 치료 방법.

[0939] 2. cMet 과발현 암은 cMet가 소정의 암 유형을 갖는 환자 집단의 적어도 약 10%에서 과발현되는 암 유형인 구현예 1의 방법.

[0940] 3. 대상체로부터의 cMet 과발현 종양 조직의 생검이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 2+의 IHC 점수 및/또는 150 내지 224의 H-점수를 갖는 구현예 1의 방법.

[0941] 4. 대상체로부터의 cMet 과발현 종양 조직의 생검이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 3+의 IHC 점수 및/또는 225 초과의 H-점수를 갖는 구현예 1의 방법.

[0942] 5. cMet 과발현 암이 비-소세포 폐암("NSCLC")인 구현예 1 내지 4 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[0943] 6. NSCLC가 비-편평 NSCLC인 구현예 5의 방법.

[0944] 7. NSCLC가 편평 NSCLC인 구현예 5의 방법.

[0945] 8. NSCLC의 조직학이 달리 특정되지 않은 NSCLC(NSCLC-NOS)인 구현예 5의 방법.

[0946] 9. 암이 대장암("CRC")인 구현예 1의 방법.

[0947] 10. CRC의 조직학이 특정되지 않은 구현예 9의 방법.

[0948] 11. CRC가 선암종인 구현예 10의 방법.

[0949] 12. 암이 두경부("H&N") 암인 구현예 1의 방법.

[0950] 13. H&N 암의 조직학이 특정되지 않은 구현예 12의 방법.

[0951] 14. 암이 췌장암인 구현예 1의 방법.

[0952] 15. 췌장암이 선암종인 구현예 14의 방법.

[0953] 16. cMet 과발현 암이 FDA 승인된 시험에 의해 검출시 상피 성장 인자 수용체("EGFR") 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 갖는 구현예 5의 방법.

[0954] 17. cMet 과발현 암이 표적화된 및/또는 비-표적화된 화학요법으로의 이전의 치료에 내성인 구현예 1의 방법.

[0955] 18. cMet 과발현 암이 항-cMet 항체로의 이전의 치료에 내성인 구현예 1의 방법.

[0956] 19. 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 구현예 1의 방법.

[0957] 20. 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되며, 추가의 작용제가 이의 FDA-승인된 투여 용법에 따라 투여되는 구현예 1의 방법.

[0958] 21. 추가의 항암제가 상피 성장 인자 수용체("EGFR")의 억제제인 구현예 20의 방법.

[0959] 22. 추가의 항암제가 에를로티닙인 구현예 21의 방법.

[0960] 23. cMet 과발현 암이 FDA 승인된 시험에 의해 검출시 EGFR 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 가지며, 추가의 항암제가 이러한 결실 또는 치환을 갖는 EGFR의 억제제인 구현예 20의 방법.

[0961] 24. 추가의 항암제가 아파티닙인 구현예 23의 방법.

[0962] 25. 암이 NSCLC인 구현예 20의 방법.

[0963] 26. 추가의 항암제가 이마티닙(GLEEVEC®), 다사티닙(SPRYCE®), 닐로티닙(TASIGNA®), 보수티닙(BOSULIF®),

포나티닙(ICLUSIG®), 아파티닙(GIOTRIF®), 악시티닙(INLYTA®), 크리조티닙(XALKORI®), 에를로티닙(TARCEVA®), 제피티닙(IRESSA®), 라파티닙(TYVERB®), 닐로티닙(TASIGNA®), 파조파닙(VOTRIENT®), 레고라페닙(STIVARGA®), 소라페닙(NEXAVAR®), 수니티닙(SUTENT®), 토세라닙(PALLADIA®), 바탈라닙 및 라도티닙(SUPECT®)으로부터 선택되는 구현예 25의 방법.

[0964] 27. 추가의 항암제가 PD1의 억제제인 구현예 26의 방법.

[0965] 28. PD1의 억제제가 항-PD1 항체인 구현예 27의 방법.

[0966] 29. 항-PD1 항체가 니볼루맙인 구현예 28의 방법.

[0967] 30. 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg 범위의 양으로 3주마다 1회 투여되는 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예의 방법.

[0968] 31. 항-cMet ADC가 약 2.7 mg/kg의 양으로 투여되는 구현예 30의 방법.

[0969] 32. 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg의 범위의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 1 내지 29 중 어느 한 구현예의 방법.

[0970] 33. 항-cMet ADC가 약 1.6 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 32의 방법.

[0971] 34. 항-cMet ADC가 약 1.9 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 32의 방법.

[0972] 35. 항-cMet ADC가 링커를 통해 세포증식억제제 및/또는 세포독성제에 연결된 항-cMet 항체를 포함하는 구현예 1 내지 34 중 어느 하나의 방법.

[0973] 36. 항-cMet 항체가 전장 항체인 구현예 35의 방법.

[0974] 37. 항-cMet 항체가 내재화되며, 약 10 나노몰/ℓ 미만, 바람직하게는 약 1 피코몰/ℓ 내지 10 나노몰/ℓ의 겉보기 친화성 EC_{50} 값을 갖는 구현예 35의 방법.

[0975] 38. 항-cMet 항체가 시험관 내에서 약 0.3 nmol/ℓ의 겉보기 친화성 EC_{50} 값으로 인간 cMet에 결합하는 구현예 35의 방법.

[0976] 39. 항-cMet 항체가 3개의 CDR, 즉, V_H CDR #1(SEQ ID NO:112), V_H CDR #2(SEQ ID NO:113) 및 V_H CDR #3(SEQ ID NO: 114)을 포함하는 V_H 쇄; 및 3개의 CDR, 즉, V_L CDR #1(SEQ ID NO: 115), V_L CDR #2(SEQ ID NO: 116) 및 V_L CDR #3(SEQ ID NO: 117)을 포함하는 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 구현예 35 내지 38 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[0977] 40. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 39의 방법.

[0978] 41. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 78의 V_H 쇄; SEQ ID NO: 79의 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 구현예 38의 방법.

[0979] 42. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 41의 방법.

[0980] 43. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 86의 중쇄 및 SEQ ID NO: 87의 경쇄를 포함하는 구현예 39의 방법.

[0981] 44. 항-cMet 항체가 ABBV399인 구현예 39의 방법.

[0982] 45. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO: 172의 경쇄를 포함하는 구현예 39의 방법.

[0983] 46. 항-cMet 항체가 ABT-700(S238C)-PBD인 구현예 39의 방법.

[0984] 47. 항-cMet 항체가 항체 STI-D0602/STI-0602의 6개의 CDR을 포함하는 구현예 38의 방법.

[0985] 48. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 47의 방법.

[0986] 49. 항-cMet 항체가 STI-D0602/STI-0602의 V_H 쇄 및 STI-D0602/STI-0602의 V_L 쇄를 포함하는 구현예 35의 방법.

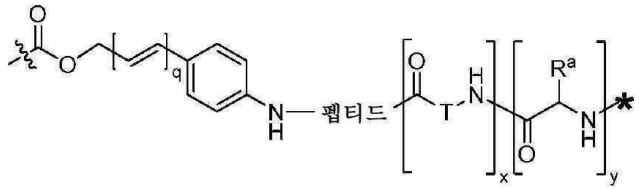
[0987] 50. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 49의 방법.

[0988] 51. 링커가 리소좀 효소에 의해 절단 가능한 구현예 35의 방법.

[0989] 52. 리소좀 효소가 카텝신 B인 구현예 51의 방법.

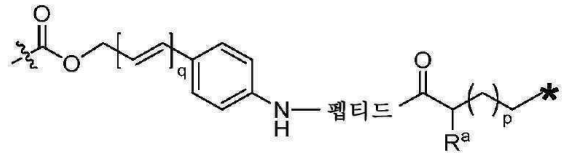
[0990] 53. 링커가 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 및 (IVd) 중 하나 이상에 따른 세그먼트 또는 이의 염을 포함하는 구현예 52의 방법:

[0991] [구조식 IVa]



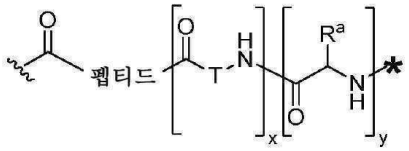
[0992]

[0993] [구조식 IVb]



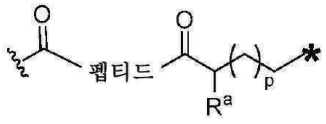
[0994]

[0995] [구조식 IVc]



[0996]

[0997] [구조식 IVd]



[0998]

[0999] 상기 식에서,

[1000] 펩티드는 카텝신 B에 의해 절단 가능한 펩티드(C→N으로 예시되며, 카복시 및 아미노 "말단"을 나타내지 않음)를 나타내며;

[1001] T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 폴리머 또는 알킬렌 쇄 또는 이의 조합을 나타내며;

[1002] R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

[1003] p는 0 내지 5 범위의 정수이며;

[1004] q는 0 또는 1이며;

[1005] x는 0 또는 1이며;

[1006] y는 0 또는 1이며;

[1007] $\sim$ 는 상기 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 상기 링커의 부착점을 나타내며;

[1008] *는 상기 링커의 나머지로의 부착점을 나타낸다.

[1009] 54. 펩티드가 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; 및 Val-Ala, 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구현예 53의 방법.

[1010] 55. 리소좀 효소가 β-글루쿠로니다제인 구현예 51의 방법.

[1011] 56. 항-cMet ADC가 0 내지 10의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 구현예 35의 방법.

[1012] 57. 항-cMet ADC가 1 내지 4의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 구현예 35의 방법.

[1013] 58. 항-cMet ADC가 2 내지 4 범위의 DAR을 갖는 구현예 57의 방법.

[1014] 59. 항-cMet ADC가 약 3.1의 DAR을 갖는 구현예 57의 방법.

[1015] 60. 항-cMet ADC가 약 1:1 비의 E2 및 E4 ADC를 갖는 구현예 57의 방법.

[1016] 61. 항-cMet ADC가 3.0의 DAR을 갖는 구현예 57의 방법.

[1017] 62. 세포증식억제제 및/또는 세포독성제가 미세소관 억제제인 구현예 35의 방법.

[1018] 63. 미세소관 억제제가 아우리스타틴인 구현예 62의 방법.

[1019] 64. 아우리스타틴이 MMAE 또는 MMAF인 구현예 63의 방법.

[1020] 65. 아우리스타틴이 MMAE인 구현예 63의 방법.

[1021] 66. 항-cMet ADC가 구조식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염인 구현예 35의 방법:

[1022] [구조식 I]

[1023] $[D\text{-}L\text{-}XY\text{-}]_n\text{-}Ab$

[1024] 상기 식에서,

[1025] D는 세포독성 및/또는 세포증식억제제이며;

[1026] L은 링커이며;

[1027] Ab는 항-cMet 항체이며;

[1028] XY는 링커 L을 항체 Ab에 연결하는 공유 결합을 나타내며;

[1029] n은 2 내지 8 범위의 값을 갖는다.

[1030] 67. n이 2, 3 또는 4의 값을 갖는 구현예 66의 방법.

[1031] 68. XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 아미노 기와 형성된 결합인 구현예 66의 방법.

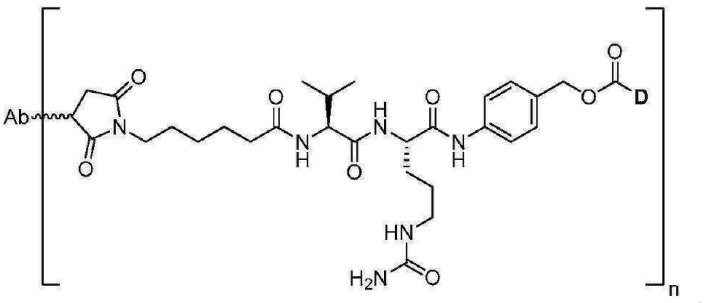
[1032] 69. XY가 아미드 또는 티오우레아인 구현예 66의 방법.

[1033] 70. XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 술프하이드릴 기와 형성된 결합인 구현예 66의 방법.

[1034] 71. XY가 티오에테르인 구현예 66의 방법.

[1035] 72. 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 구현예 66의 방법:

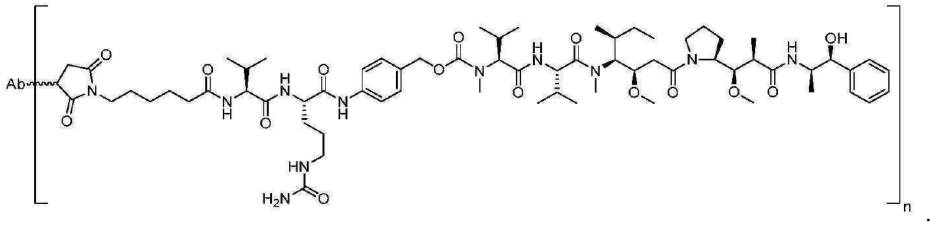
[1036] [화학식 IIa]

[1037] 

[1038] 73. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 72의 방법.

[1039] 74. 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조를 갖는 구현예 66의 방법:

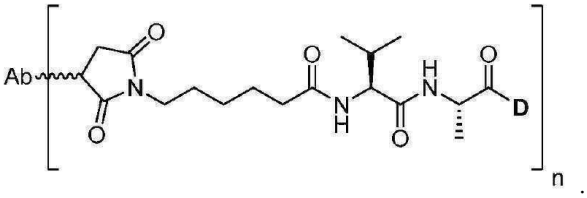
[1040] [구조식 I]

[1041] 

[1042] 75. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 74의 방법.

[1043] 76. 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 구현예 66의 방법:

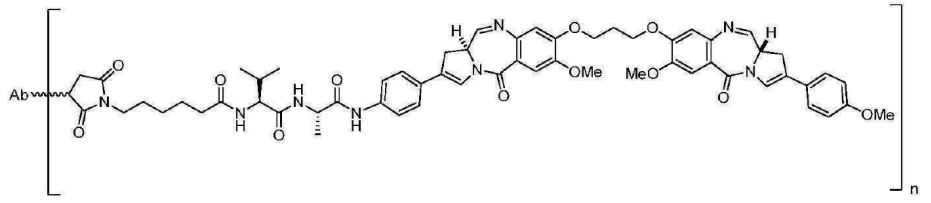
[1044] [화학식 IIb]

[1045] 

[1046] 77. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 76의 방법.

[1047] 78. 구조식 (I)에 따른 화합물이 하기의 구조를 갖는 구현예 66의 방법:

[1048] [구조식 I]

[1049] 

[1050] 79. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 78의 방법.

[1051] 80. 항-cMet 항체 약물 컨쥬게이트("ADC")를 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양 및 기간으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 비-소세포 폐암("NSCLC")으로 진단받은 인간 환자의 치료 방법.

[1052] 81. NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 150 이상의 면역조직화학("IHC") H-점수 또는 2+의 IHC 점수를 갖는 구현예 80의 방법.

[1053] 82. NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 225 초과의 면역조직화학("IHC") H-점수 또는 3+의 IHC 점수를 갖는 구현예 80의 방법.

[1054] 83. NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 2+의 IHC 점수 및/또는 150 내지 224의 H-점수를 갖는 구현예 80의 방법.

[1055] 84. NSCLC 종양 조직이 cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜에 따라 측정되는 경우 3+의 IHC 점수 및/또는 225 초과의 H-점수를 갖는 구현예 80의 방법.

[1056] 85. NSCLC가 비-편평 세포 암종인 구현예 80, 81 및 94 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1057] 86. NSCLC가 편평 세포 암종인 구현예 80, 81 및 83 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1058] 87. NSCLC의 조직학이 달리 특정되지 않은 NSCLC(NSCLC-NOS)인 구현예 80의 방법.

[1059] 88. NSCLC 종양이 FDA-승인된 시험, 예를 들어, cobas® EGFR 돌연변이 시험 v2 또는 therascreen® EGFR RGQ PCR 키트에 의해 검출시 상피 성장 인자 수용체("EGFR") 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 갖는 구현예 80의 방법.

[1060] 89. NSCLC 종양이 미세소관 억제제로의 이전의 치료에 내성인 구현예 80 내지 88 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1061] 90. NSCLC 종양이 항-cMet 항체로의 이전의 치료에 내성인 구현예 80 내지 89 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1062] 91. 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 구현예 80 내지 90 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1063] 92. 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되며, 추가의 작용제가 이의 FDA-승인된 투여 용법에 따라 투여되는 구현예 80 내지 91 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1064] 93. 추가의 항암제가 상피 성장 인자 수용체("EGFR")의 억제제인 구현예 92의 방법.

[1065] 94. 추가의 항암제가 에를로티닙이며, 1일 1회 투여되는 구현예 93의 방법.

[1066] 95. NSCLC 종양이 FDA-승인된 시험에 의해 검출시 EGFR 엑손 18 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 가지며, 추가의 항암제가 이러한 결실 또는 치환을 갖는 EGFR의 억제제인 구현예 92의 방법.

[1067] 96. 추가의 항암제가 아파티닙인 구현예 95의 방법.

[1068] 97. 추가의 항암제가 미세소관 억제제인 구현예 92의 방법.

[1069] 98. 추가의 항암제가 카바지탁셀, 콜세미드, 콜히친, 크립토피신, 데모콜신, 도세탁셀, 노코다졸, 파클리탁셀, 타칼로놀리드, 탁산 및 빈블라스틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구현예 97의 방법.

[1070] 99. 추가의 항암제가 PD1의 억제제인 구현예 92의 방법.

[1071] 100. PD1의 억제제가 항-PD1 항체인 구현예 99의 방법.

[1072] 101. 항-PD1 항체가 니볼루맙인 구현예 100의 방법.

[1073] 102. 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg 범위의 양으로 3주마다 1회 투여되는 구현예 80 내지 101 중 어느 한 구현예의 방법.

[1074] 103. 항-cMet ADC가 약 2.7 mg/kg의 양으로 3주마다 1회 투여되는 구현예 102의 방법.

[1075] 104. 항-cMet ADC가 약 0.15 mg/kg 내지 약 3.3 mg/kg 범위의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 80 내지 101 중 어느 한 구현예의 방법.

[1076] 105. 항-cMet ADC가 약 1.6 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 104의 방법. 1.9에 의존적으로 첨가

[1077] 106. 항-cMet ADC가 약 1.9 mg/kg의 양으로 2주마다 1회 투여되는 구현예 104의 방법.

[1078] 107. 항-cMet ADC가 링커를 통해 세포증식억제제 및/또는 세포독성제에 연결된 항-cMet 항체를 포함하는 구현예 80 내지 105 중 어느 한 구현예의 방법.

[1079] 108. 항-cMet 항체가 전장 항체인 구현예 107의 방법.

[1080] 109. 항-cMet 항체가 내재화되며, 약 10 나노몰/ℓ 미만, 바람직하게는 약 1 피코몰/ℓ 내지 10 나노몰/ℓ의 겉보기 친화성 EC_{50} 값을 갖는 구현예 109의 방법.

[1081] 110. 항-cMet 항체가 시험관 내에서 약 0.3 nmol/ℓ의 겉보기 친화성 EC50 값으로 인간 cMet에 결합하는 구현예 109의 방법.

[1082] 111. 항-cMet 항체가 3개의 CDR, 즉, V_H CDR #1(SEQ ID NO:112), V_H CDR #2(SEQ ID NO:113) 및 V_H CDR #3(SEQ ID NO: 114)을 포함하는 V_H 쇄; 및 3개의 CDR, 즉, V_L CDR #1(SEQ ID NO: 115), V_L CDR #2(SEQ ID NO: 116) 및 V_L CDR #3(SEQ ID NO: 117)을 포함하는 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 구현예 107 내지 110 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1083] 112. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 111의 방법.

[1084] 113. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 78의 V_H 쇄; SEQ ID NO: 79의 V_L 쇄; 및 SEQ ID NO: 170의 변형된 힌지 영역을 포함하는 구현예 111의 방법.

[1085] 114. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 113의 방법.

[1086] 115. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 86의 중쇄 및 SEQ ID NO: 87의 경쇄를 포함하는 구현예 111의 방법.

[1087] 116. 항-cMet 항체가 SEQ ID NO: 171의 중쇄 및 SEQ ID NO: 172의 경쇄를 포함하는 구현예 111의 방법.

[1088] 117. 항-cMet 항체가 항체 STI-D0602/STI-0602의 6개의 CDR을 포함하는 구현예 110의 방법.

[1089] 118. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 117의 방법.

[1090] 119. 항-cMet 항체가 STI-D0602/STI-0602의 V_H 쇄 및 STI-D0602/STI-0602의 V_L 쇄를 포함하는 구현예 104의 방법.

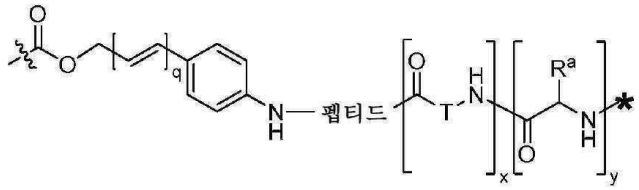
[1091] 120. 항-cMet 항체가 IgG1인 구현예 119의 방법.

[1092] 121. 링커가 리소좀 효소에 의해 절단 가능한 구현예 107의 방법.

[1093] 122. 리소좀 효소가 카텝신 B인 구현예 121의 방법.

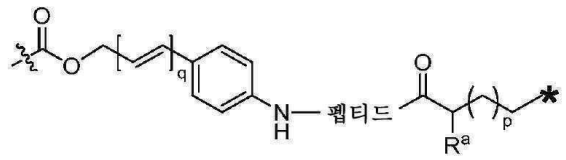
[1094] 123. 링커가 구조식 (IVa), (IVb), (IVc) 및 (IVd) 중 하나 이상에 따른 세그먼트 또는 이의 염을 포함하는 구현예 122의 방법:

[1095] [구조식 IVa]



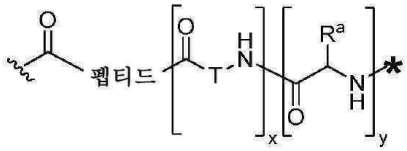
[1096]

[1097] [구조식 IVb]



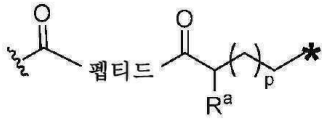
[1098]

[1099] [구조식 IVc]



[1100]

[1101] [구조식 IVd]



[1102]

[1103] 상기 식에서,

[1104] 펩티드는 카텝신 B에 의해 절단 가능한 펩티드(C→N으로 예시되며, 카복시 및 아미노 "말단"을 나타내지 않음)를 나타내며;

[1105] T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 유닛을 포함하는 폴리머 또는 알킬렌 쇄 또는 이의 조합을 나타내며;

[1106] R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되며;

[1107] p는 0 내지 5 범위의 정수이며;

[1108] q는 0 또는 1이며;

[1109] x는 0 또는 1이며;

[1110] y는 0 또는 1이며;

[1111] 는 상기 세포독성 및/또는 세포증식억제제로의 상기 링커의 부착점을 나타내며;

[1112] *는 상기 링커의 나머지로의 부착점을 나타낸다.

[1113] 124. 펩티드가 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; 및 Val-Ala, 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구현예 123의 방법.

[1114] 125. 리소좀 효소가 β-글루쿠로니다제인 구현예 121의 방법.

[1115] 126. 항-cMet ADC가 0 내지 10의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 구현예 107의 방법.

[1116] 127. 항-cMet ADC가 1 내지 4의 범위의 평균 약물-대-항체 비("DAR")를 갖는 구현예 107의 방법.

[1117] 128. 항-cMet ADC가 2 내지 4 범위의 DAR을 갖는 구현예 127의 방법.

[1118] 129. 항-cMet ADC가 약 3.1의 DAR을 갖는 구현예 127의 방법.

[1119] 130. 항-cMet ADC가 약 1:1 비의 E2 및 E4 ADC를 갖는 구현예 127의 방법.

[1120] 131. 항-cMet ADC가 3.0의 DAR을 갖는 구현예 127의 방법.

[1121] 132. 세포증식억제제 및/또는 세포독성제가 미세소관 억제제인 구현예 107 내지 131 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1122] 133. 미세소관 억제제가 아우리스타틴인 구현예 132의 방법.

[1123] 134. 아우리스타틴이 MMAE 또는 MMAF인 구현예 133의 방법.

[1124] 135. 아우리스타틴이 MMAE인 구현예 134의 방법.

[1125] 136. 항-cMet ADC가 구조식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 염인 구현예 107 내지 135 중 어느 한 구현예에 따른 방법:

[1126] [구조식 I]

[1127]

[1128] 상기 식에서,

[1129] D는 세포독성 및/또는 세포증식억제제이며;

[1130] L은 링커이며;

[1131] Ab는 항-cMet 항체이며;

[1132] XY는 링커 L을 항체 Ab에 연결하는 공유 결합을 나타내며;

[1133] n은 2 내지 8의 범위의 값을 갖는다.

[1134] 137. n이 2, 3 또는 4의 값을 갖는 구현예 136의 방법.

[1135] 138. XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 아미노 기와 형성된 결합인 구현예 136의 방법.

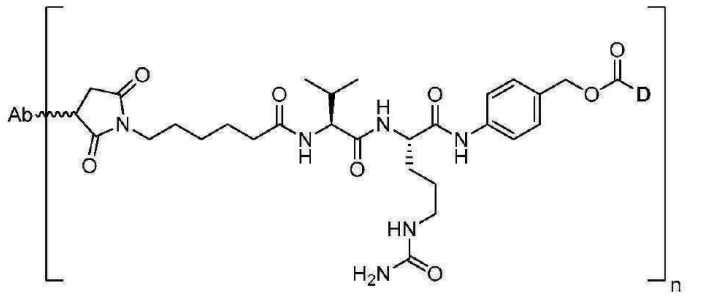
[1136] 139. XY가 아미드 또는 티오우레아인 구현예 136의 방법.

[1137] 140. XY가 항-cMet 항체 Ab 상의 술프하이드릴 기와 형성된 결합인 구현예 136의 방법.

[1138] 141. XY가 티오에테르인 구현예 136의 방법.

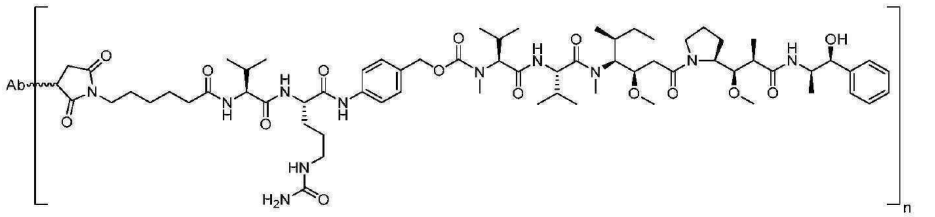
[1139] 142. 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 구현예 136의 방법:

[1140] [화학식 IIa]

[1141] 

[1142] 143. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 142의 방법.

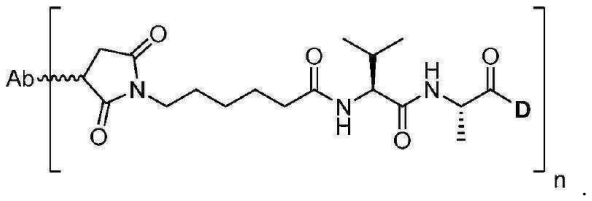
[1143] 144. 구조식 (I)의 화합물이 하기의 구조를 갖는 구현예 136의 방법:

[1144] 

[1145] 145. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 144의 방법.

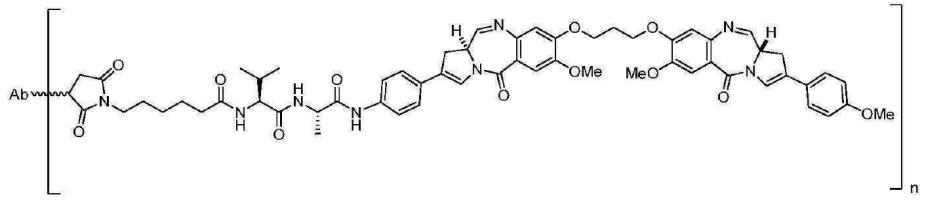
[1146] 146. 구조식 (I)에 따른 화합물이 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 구현예 136의 방법:

[1147] [화학식 IIb]

[1148] 

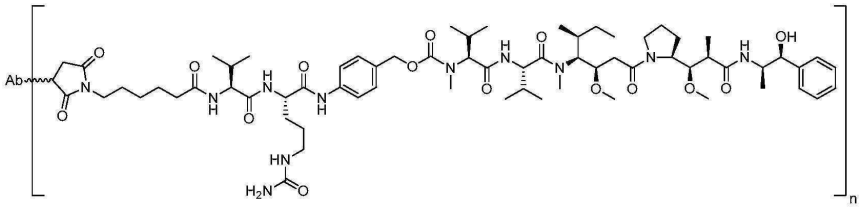
[1149] 147. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 146의 방법.

[1150] 148. 구조식 (I)에 따른 화합물이 하기의 구조를 갖는 구현예 136의 방법:

[1151] 

[1152] 149. 항-cMet 항체 Ab가 ABT-700인 구현예 148의 방법.

[1153] 150. 항-cMet ADC를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 또는 3주마다 1회 투여하는 단계로서, 상기 항-cMet ADC가 하기의 구조에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 단계를 포함하는 대상체로부터의 적어도 하나의 종양 생검에서 적어도 2+의 IHC 점수를 갖는 NSCLC 종양을 갖는 인간 대상체의 치료 방법:

[1154] 

[1155] 상기 식에서,

[1156] n은 2 내지 4 범위의 값을 가지며, Ab는 전장 항-cMet 항체이다.

[1157] 151. 항-cMet 항체가 ABT-700인 구현예 150의 방법.

[1158] 152. 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 구현예 151의 방법.

[1159] 153. 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되는 구현예 150의 방법.

[1160] 154. 추가의 항암제가 에를로티닙인 구현예 153의 방법.

[1161] 155. 추가의 항암제가 니볼루맙인 구현예 153의 방법.

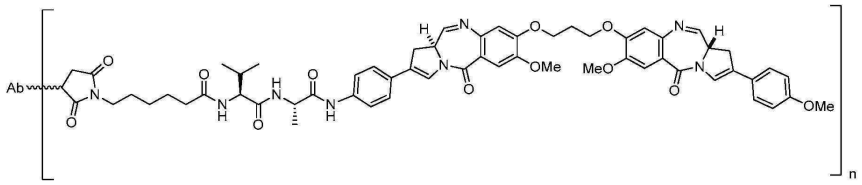
[1162] 156. NSCLC 종양이 FDA-승인된 시험에 의해 검출시 EGFR 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 가지며, 추가의 항암제가 아파티닙인 구현예 153의 방법.

[1163] 157. 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 PBD((S)-2-(4-아미노페닐)-7-메톡시-8-(3-(((S)-7-메톡시-2-(4-메톡시페닐)-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일)옥시)프로폭시)-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온); SG2000(SJG-136; (11aS,11a'S)-8,8'-(프로판-1,3-디일비스(옥시))비스(7-메톡시-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온))(또는 SGD-1882)인 구현예 1 내지 34 중 어느 한 구현예의 방법.

[1164] 158. 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 SGD-1882인 구현예 35 내지 56 및 62 중 어느 한 구현예의 방법.

[1165] 159. 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 SGD-1882인 구현예 66 내지 71 및 76 내지 78 중 어느 한 구현예의 방법.

[1166] 160. 화학식 I의 화합물이 하기의 구조를 갖는 구현예 66에 따른 방법:

[1167] 

[1168] 상기 식에서, Ab는 항체이며, n은 2이다.

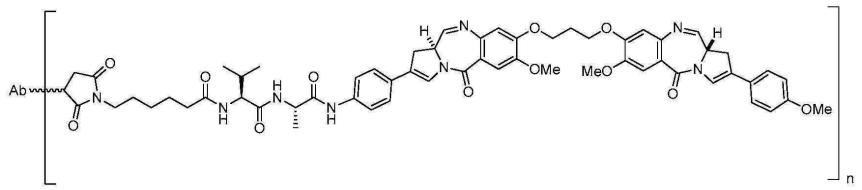
[1169] 161. 항체가 ABT-700 또는 ABT-700(S238C)인 구현예 160에 따른 방법.

[1170] 162. 약물이 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 SGD-1882인 구현예 80 내지 131 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1171] 163. 세포증식억제제 및/또는 세포독성제가 DNA 좁은 홈 결합 가교제인 구현예 107에 따른 방법.

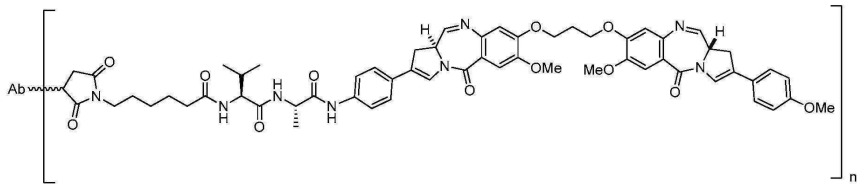
[1172] 164. DNA 좁은 홈 결합 가교제가 피롤로벤조디아제핀(PBD), 바람직하게는 SGD-1882인 구현예 163에 따른 방법.

[1173] 165. cMet ADC가 하기의 화학식의 화합물인 구현예 107에 따른 방법:

[1174] 

[1175] 상기 식에서, Ab는 ABT-700 또는 ABT-700(S238C)이며, n은 2이다.

[1176] 166. 항-cMet ADC를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 또는 3주마다 1회 투여하는 단계로서, 상기 항-cMet ADC가 하기의 구조에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 단계를 포함하는 대상체로부터의 적어도 하나의 종양 생검에서 적어도 2+의 IHC 점수를 갖는 NSCLC 종양을 갖는 인간 대상체의 치료 방법:

[1177] 

[1178] 상기 식에서, n은 2이며, Ab는 전장 항-cMet 항체이다.

[1179] 167. 항-cMet 항체가 ABT-700 또는 ABT-700(S238C)인 구현예 166의 방법.

[1180] 168. 항-cMet ADC가 단일요법으로서 투여되는 구현예 167의 방법.

[1181] 169. 항-cMet ADC가 추가의 항암제에 부가하여 투여되는 구현예 166의 방법.

[1182] 170. 추가의 항암제가 에를로티닙인 구현예 169의 방법.

[1183] 171. 추가의 항암제가 니볼루맙인 구현예 169의 방법.

[1184] 172. NSCLC 종양이 FDA 승인된 시험에 의해 검출시 EGFR 엑손 19 결실 또는 엑손 21(L858R) 치환을 가지며, 추가의 항암제가 아파티닙인 구현예 169의 방법.

[1185] 173. ABBV-399를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 선암종이 적어도 225의 H-점수를 갖는 방법.

[1186] 174. ABBV-399를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 선암종이 3+의 IHC 점수를 갖는 방법.

[1187] 175. ABBV-399가 에를로티닙에 부가하여 투여되며, 에를로티닙이 150 mg으로 1일 1회 투여되는 구현예 173 및 174 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1188] 176. ABBV-399를 약 1.6 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

[1189] 177. ABBV-399를 약 1.6 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 선암종이 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

[1190] 178. ABBV-399를 약 1.9 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

[1191] 179. ABBV-399를 약 1.9 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

[1192] 180. ABT-700(S238C)-PBD를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 선암종이 적어도 225의 H-점수를 갖는 방법.

[1193] 181. ABT-700(S238C)-PBD를 약 2.7 mg/kg의 양으로 대상체에게 3주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 선암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 선암종이 3+의 IHC 점수를 갖는 방법.

[1194] 182. ABT-700(S238C)-PBD가 에를로티닙에 부가하여 투여되며, 에를로티닙이 150 mg으로 1일 1회 투여되는 구현예 180 및 181 중 어느 한 구현예에 따른 방법.

[1195] 183. ABT-700(S238C)-PBD를 약 1.6 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

[1196] 184. ABT-700(S238C)-PBD를 약 1.6 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

[1197] 185. ABT-700(S238C)-PBD를 약 1.6 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 150 내지 224의 H-점수를 갖는 방법.

[1198] 186. ABT-700(S238C)-PBD를 약 1.9 mg/kg의 양으로 대상체에게 2주마다 1회 투여하는 단계를 포함하는 NSCLC 편평 세포 암종을 갖는 인간 대상체의 치료 방법으로서, 편평 세포 암종이 2+의 IHC 점수를 갖는 방법.

도면

도면1a

에미베투주맙(인간화 IgG4)
(US 8217148호로부터의 SEQ ID NO: 17 및 5)

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 101로 개시된 전장 서열):

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT DYYMHWVRQA PGQGLEWMGR 050
VNPNRRGTTY NQKFEGRVTM TTDTSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARAN 100
WLDYWGQGTT VTVSS                                        115
```

경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 102로 개시된 전장 서열):

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSSVS SIYLHWYQQK PGKAPKLLIY 050
STSNLASGVP SRFSGSGSGT DFTLTISSLQ PEDFATYYCQ VYSGYPLTFG 100
GGTKVEIKR                                               109
```

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로,
각각 SEQ ID NO: 130 내지 135로 개시된 CDR 서열)

도면1b

오나투주맙(인간화 IgG1/카파, 1-아암)
(특허 US 7476724호로부터의 SEQ ID NO: 14 및 12)

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 103으로 개시된 전장 서열):

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT SYWLHWVRQA PGKGLEWVGM 050
IDPSNSDTRF NPNFKDRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCATYR 100
SYVTPLDYWG QGTLVTVSS                                    119
```

경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 104로 개시된 전장 서열):

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSLL YTSSQKNYLA WYQQKPGKAP 050
KLLIYWASTR ESGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLQPEDFA TYYCQQYYAY 100
PWTFGQGTKV EIKR                                         114
```

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로,
각각 SEQ ID NO: 136 내지 141로 개시된 CDR 서열)

도면1c

huAbF46-H4(인간화 IgG1/카파)
(US20130089557호로부터의 SEQ ID NO: 83 및 84)

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 105로 개시된 전장 서열):

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DYYMSWVRQA PGKGLEWLGF 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAR 100
DNWFAYVVGQ GTLVTVSS                                     118
```

경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 106으로 개시된 전장 서열):

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKSSQSLL ASGNQNNYLA WHQQKPGKAP 050
KMLIIWASTR VSGVPSRFSG SGSGTDFTLT ISSLQPEDFA TYYCQQSYSA 100
PLTFGQGTKV EIKR                                         114
```

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로, 각각 SEQ ID NO:
142 내지 147로 개시된 CDR 서열)

도면1d

ARGX-111(36C4)(인간 IgG1/람다)
(US 8,637,027호로부터의 SEQ ID NO: 51 및 55)

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 107로 개시된 전장 서열):

```
QVQLVESGPG LVKPSQTLSL TCAVSGGSIT TNYYYWSWIR QSPGKGLEWM 050
GVIAYDGSTD YSPSLKSRTS ISRDTSKNQF SLQLSSVTPE DTAVYYCARD 100
VRVIATGWAT ANALDAWGQG TLVTVSS                           127
```

경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 108로 개시된 전장 서열):

```
QSVLTQPPSV SGSPGKTVTI SCAGTSSDVG YGNYVSWYQQ LPGTAPKLLI 050
FAVSYRASGI PDRFSGSKSG NTAFLTISGL QSEDEADYYC ASYRSSNNAA 100
VFGGGTHLTV L                                            111
```

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로, 각각 SEQ ID NO: 148 내지 153으로 개시된 CDR 서열)

도면1e

SAIT-301

아미노산 서열(그룹마다 10개 아미노산, 줄마다 5개 그룹)

중쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 109로 개시된 전장 서열):

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT DYYISWVRQA PGKGLEWVGF 050
IRNKANGYTT EYSASVKGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR 100
DNWFAYWGQG TLVTVSS                                      117
```

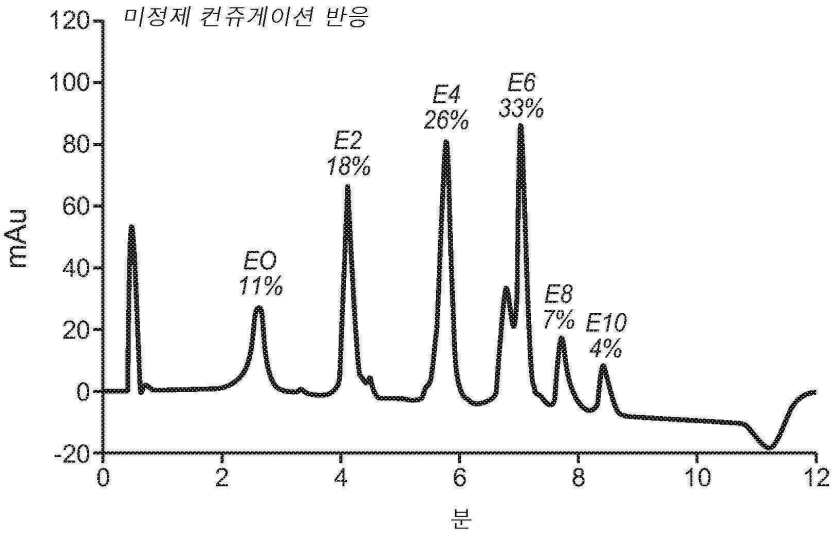
경쇄 가변 영역(SEQ ID NO: 110으로 개시된 전장 서열):

```
DIVMTQSPLS LPVTPGEPAS ISCKSSQSLL AWSNQNNYLA WYLQKPGQSP 050
QMLIIWAITR VGGVPDRFSG SGSGTDFTLK ISRVEAEDVG VYYCQQSYSR 100
PYTFGQGTKL EIKRT                                        115
```

CDR은 밑줄 표시되어 있다(출현 순서로, 각각 SEQ ID NO: 154 내지 158 및 111로 개시된 CDR 서열)

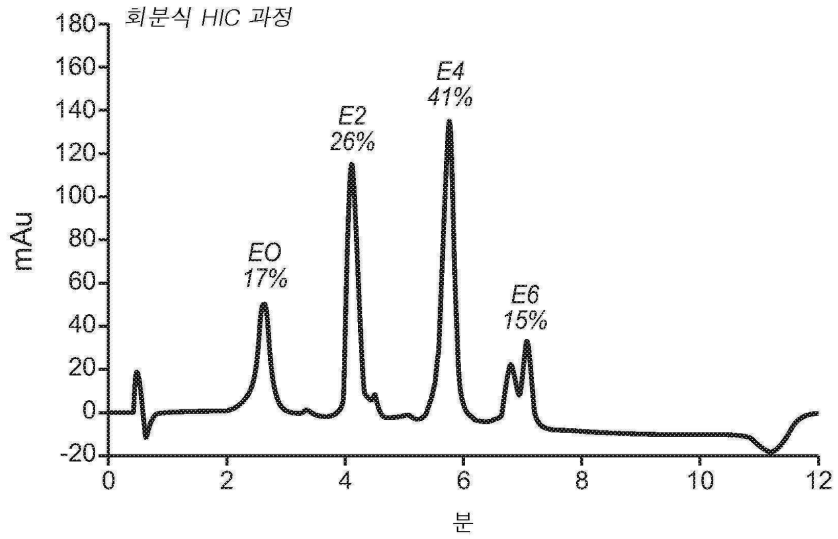
도면2a

ABBV-399 과정 I: 미정제 컨쥬게이션 반응 혼합물과 회분식 HIC 처리 물질의 비교



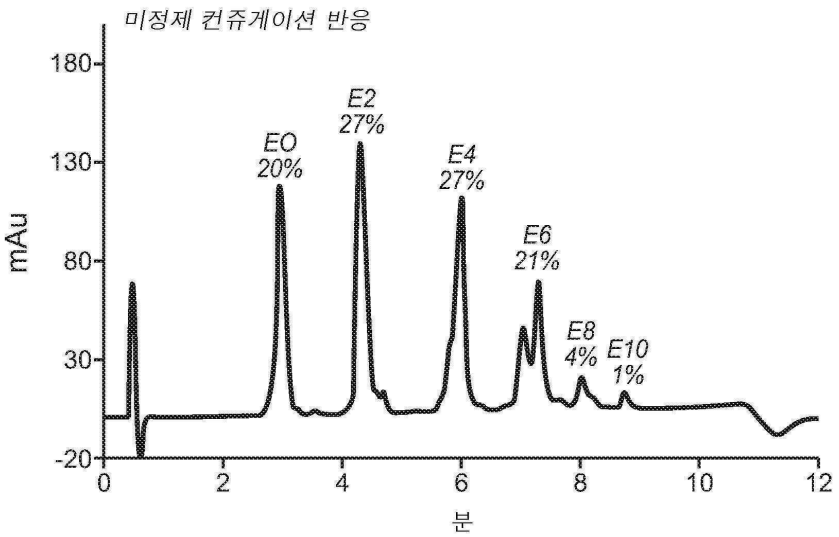
도면2b

ABBV-399 과정 I: 미정제 컨쥬게이션
반응 혼합물과 회분식 HIC 처리 물질의 비교



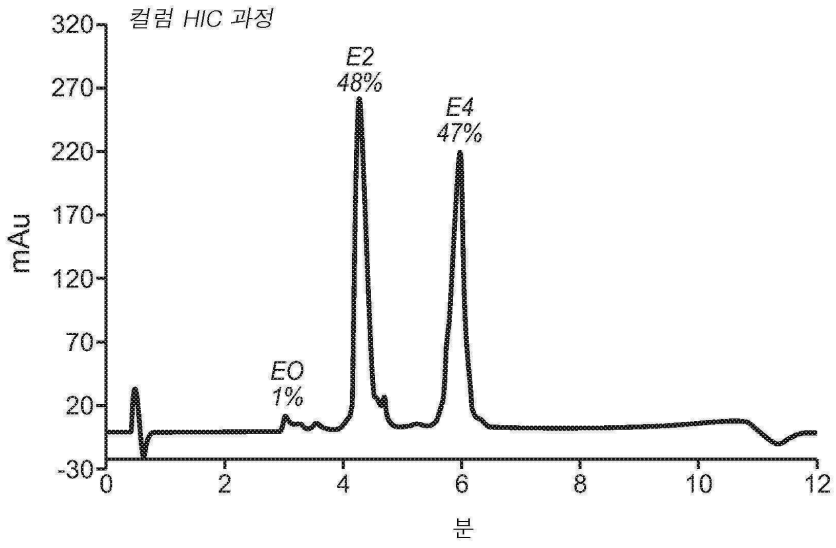
도면3a

ABBV-399 과정 II: 미정제 컨쥬게이션
반응 혼합물과 컬럼 HIC 처리 물질의 비교



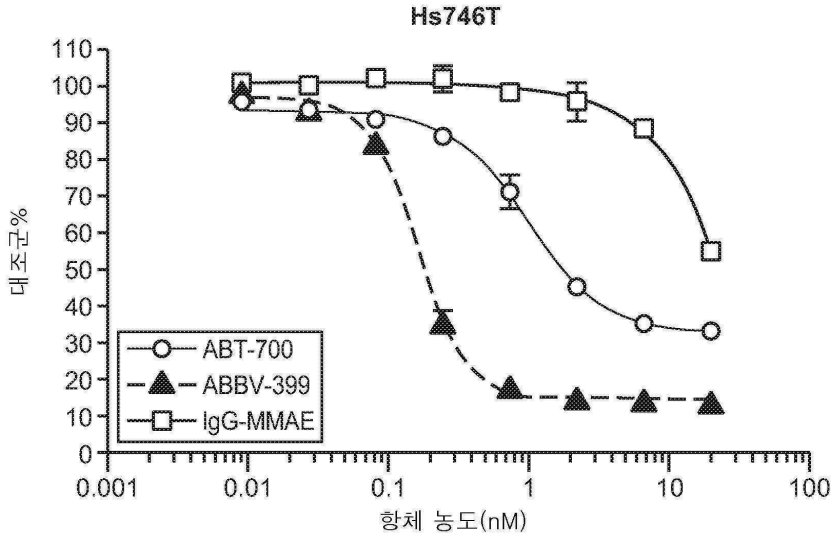
도면3b

ABBV-399 과정 II: 미정제 컨쥬게이션
반응 혼합물과 컬럼 HIC 처리 물질의 비교

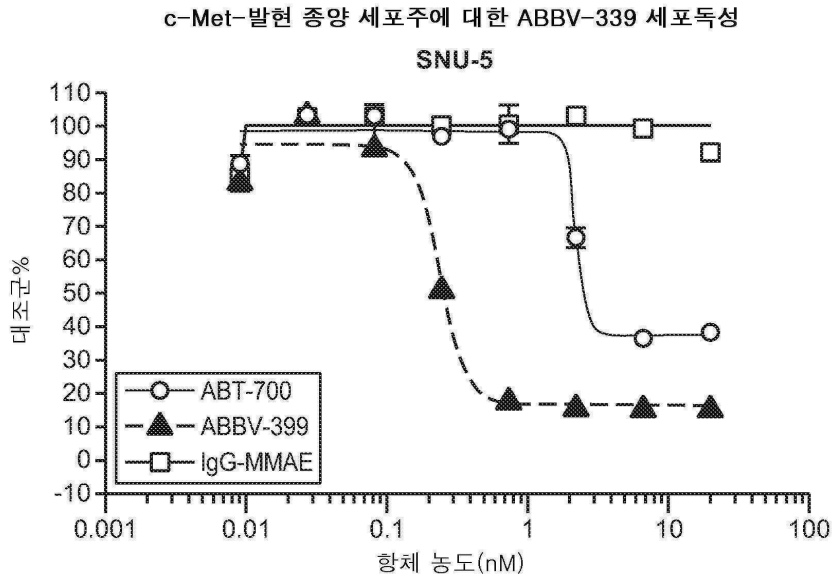


도면4a

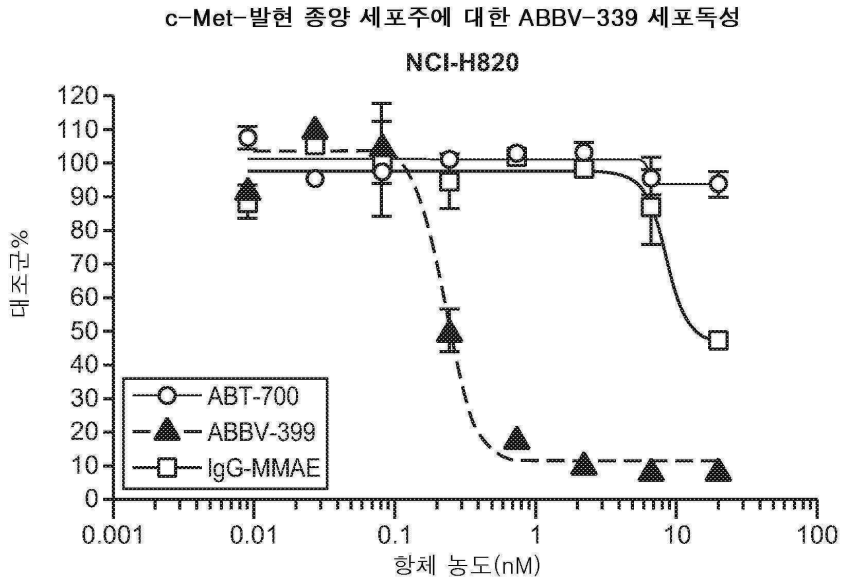
c-Met-발현 종양 세포주에 대한 ABBV-339 세포독성



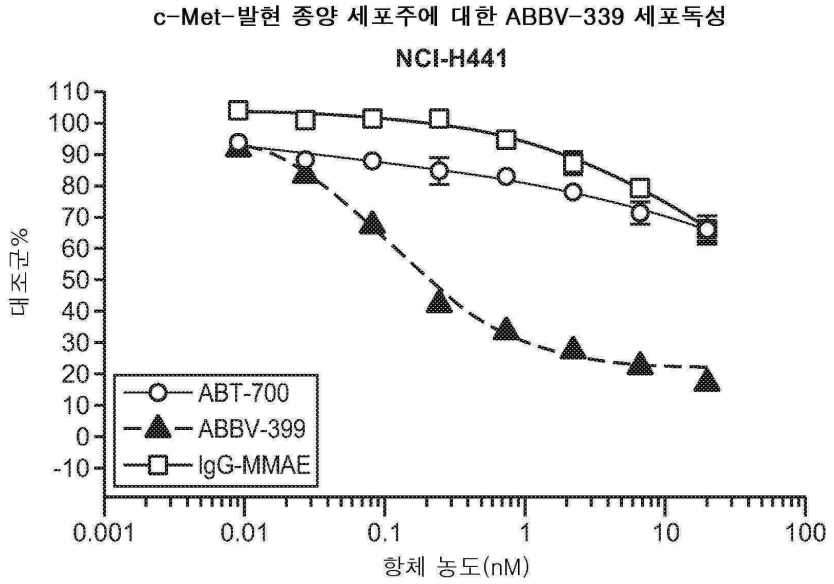
도면4b


c-Met-발현 종양 세포주에 대한 ABBV-339 세포독성
SNU-5
대조군%
항체 농도(nM)
ABT-700
ABBV-399
IgG-MMAE

도면4c


c-Met-발현 종양 세포주에 대한 ABBV-339 세포독성
NCI-H820
대조군%
항체 농도(nM)
ABT-700
ABBV-399
IgG-MMAE

도면4d



도면5

ABT-700-PBD를 사용한 증식 억제 결과

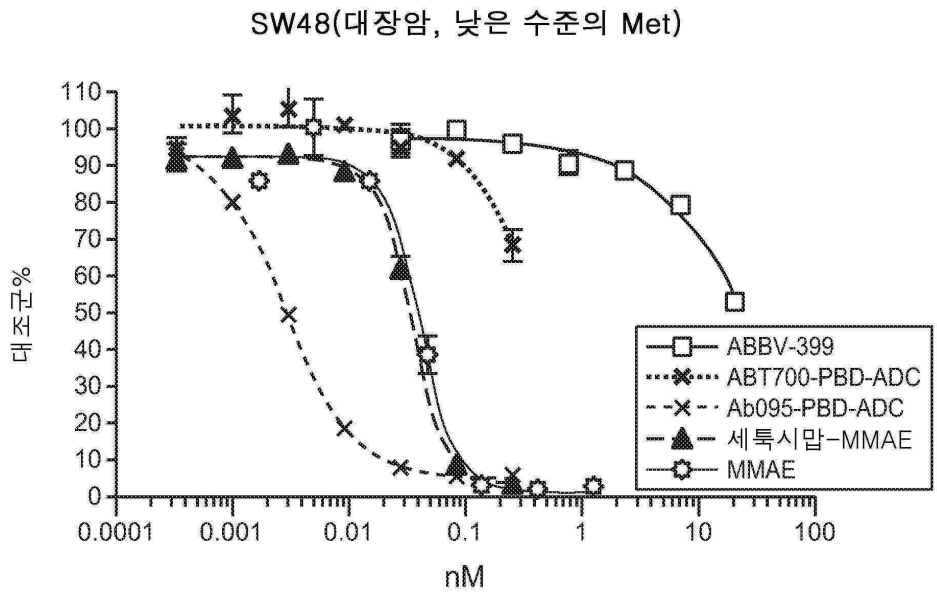
	세포독성 IC_{50}(nM)		
세포주	ABBV-399	ABT-700-PBD	MMAE/PBD
Hs746T (Ga, amp, 고)	0.073	0.018	4.1
EBC -1 (Lu, amp, 고)	**0.079**	0.095	0.8
H441 (Lu, 고)	0.09	**0.01**	9
BT-20 (Br, 저)	**0.23**	0.1	2.3
A549 (Lu, 저)	1.36	**0.1**	13.6
U87MG (GBM, 저)	18.76	**0.21**	89.3
M059J (GBM, 저)	3.6	**0.02**	180
U118MG (GBM, 저)	0.54	0.2	2.7
KP4 (Pa, 저)	3.84	**0.02**	192
SW48 (CRC, 저)	>20	**0.0029**	>1000
NHEK (각질형성세포)	없음	없음	해당 없음

도면6a

대장 종양 세포주에서의 ABT-700 PBD의 시험관 내 활성

	ADC 및 유리 약물 IC_{50}s(nM)					ABBV-399 결과		
CRC 세포주	ABT-700 PBD	Ab095 PBD	Ab095 MMAF	PBD	MMAE	최대 억제(20 nM)	IC_{50} (nM)	수용체/세포
SW1116	0.03	37.4	> 133	0.78	9.92			
HCT-116	0.005	42.6	> 133	0.49	4.81	대조군과 동일		~75K
LoVo	0.074	41.2	> 133	0.09	2.25	대조군과 동일		68K
SK-CO-1	~0.001	9.85	> 133	0.02	0.54			
SW620	0.005	21.3	> 133	~ *0.008*	0.92	대조군과 동일		~100K
CaCO2	불명확함	41.1	> 133	0.42	2.64			
DLD-1	0.004	21.3	> 133	0.14	46.2	대조군과 동일		43K
Colo 201	0.007	19	> 133	~ *0.12*	1.4			
HCT-15	> 67 (불명확함)	> 133	> 133	0.12	> 100	대조군과 동일		105K
RKO	0.01	28.1	> 133	~ *0.006*	0.67	대조군과 동일		4k
HT-29	0.004	26.2	> 133	~ 0.01	1.1	70%	9	161K
Colo 205	0.02	27.4	> 133	< 0.001	1.18			
T84	0.1	53	> 133	0.037	7.64			
SW403	0.006	11.4	> 133	< 0.001	0.65			
SW1463	0.013	10.3	> 133	0.011	1.1			
LS1034	0.04	43.6	> 133	0.32	~ 32			
Colo320 DM	0.02	58.1	> 133	0.029	33.9			
Colo320 HSR	0.04	> 133	> 133	0.05	33			
LS174T	0.001	4.6	> 133	1.15	3			
SW48	< 0.001	1.9	~ 46	< 0.001	0.24	대조군과 동일		24K
SW480	26	56.4	> 133	0.02	2			
WiDr	0.01	34.8	> 133	0.012	0.5			

도면6b

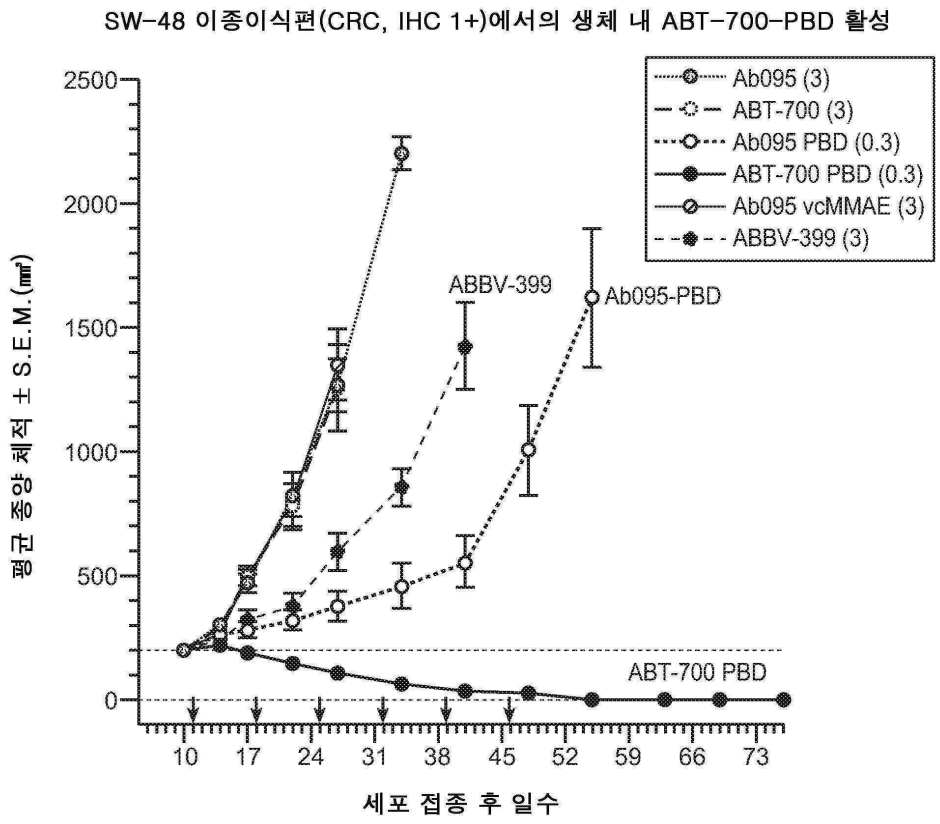


도면7

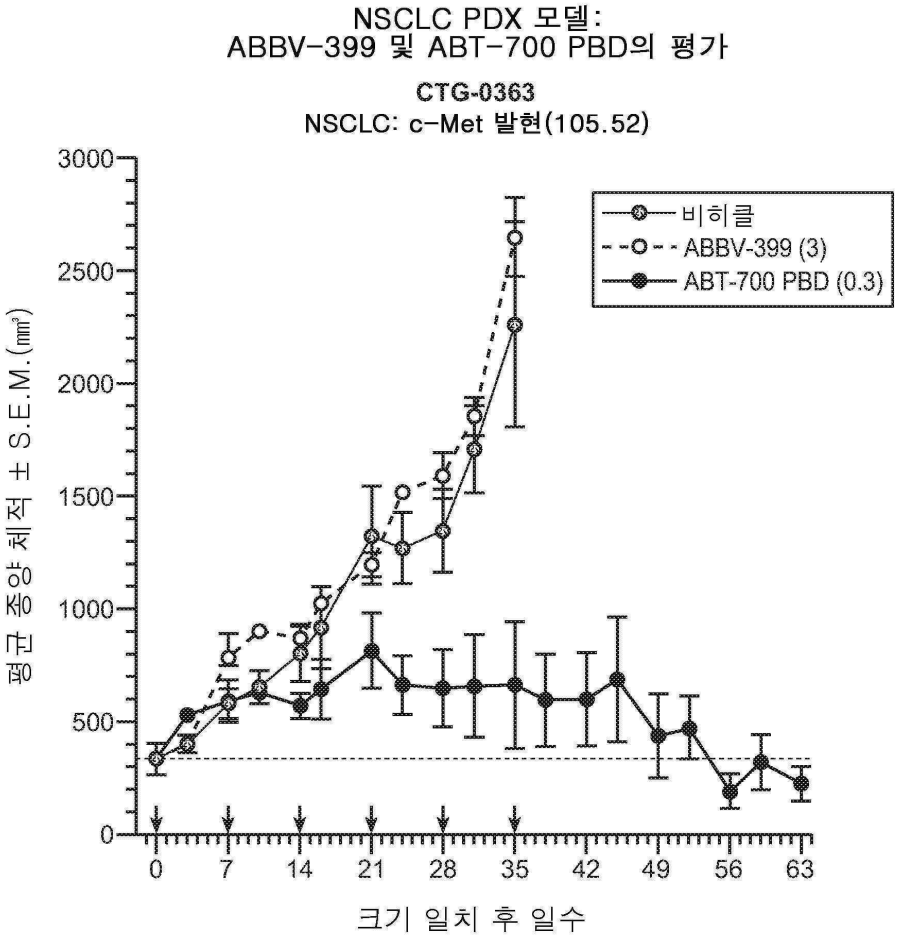
뇌 종양 세포주에서의 ABT-700 PBD의 시험관 내 활성

	ADC 및 유리 약물 IC_{50}s(nM)					ABBV-399 결과		
뇌암 세포주	ABT-700 PBD	PBD	MMAE	Ab095 PBD	Ab095 MMAF	최대 억제(20 nM)	IC_{50} (nM)	수용체/세포
U87MG	0.08	0.13	1.2	32.9	54.4	60%	18	21K
U138MG	< 0.001	0.18	0.54	23.3	22.8	90%	0.1	31K
T98G	141	0.34	2.1	> 133	> 133	대조군과 동일		
U251	< 0.007	< 0.002	1.47	9.2	> 133	대조군과 동일		
MO59J	< 0.001	0.05	2.3	26	> 133	60%	3.6	87K
MO59K	< 0.001	0.072	3.5	12.2	> 133	대조군과 동일		
A172	> 67(불명확함)	0.41	2.1	36.4	49.7	대조군과 동일		
PFSK-1	2.45	0.2	0.68	4.64	48.7			
DBTRG-05MG	< 0.001	0.21	2.1	26	> 133	대조군과 동일		
SNB-19	0.006	0.017	1.5	39.2	59.3	65%	8	66K
SNB-75	28.2	0.015	1.8	42.6	91.9	대조군과 동일		
SF-539	0.035	0.015	3.8	50	> 133	대조군과 동일		
SF-264	0.005	0.023	3	24.3	103			
CHLA-03-AA	0.97	0.045	2.8	14.8	51.5			

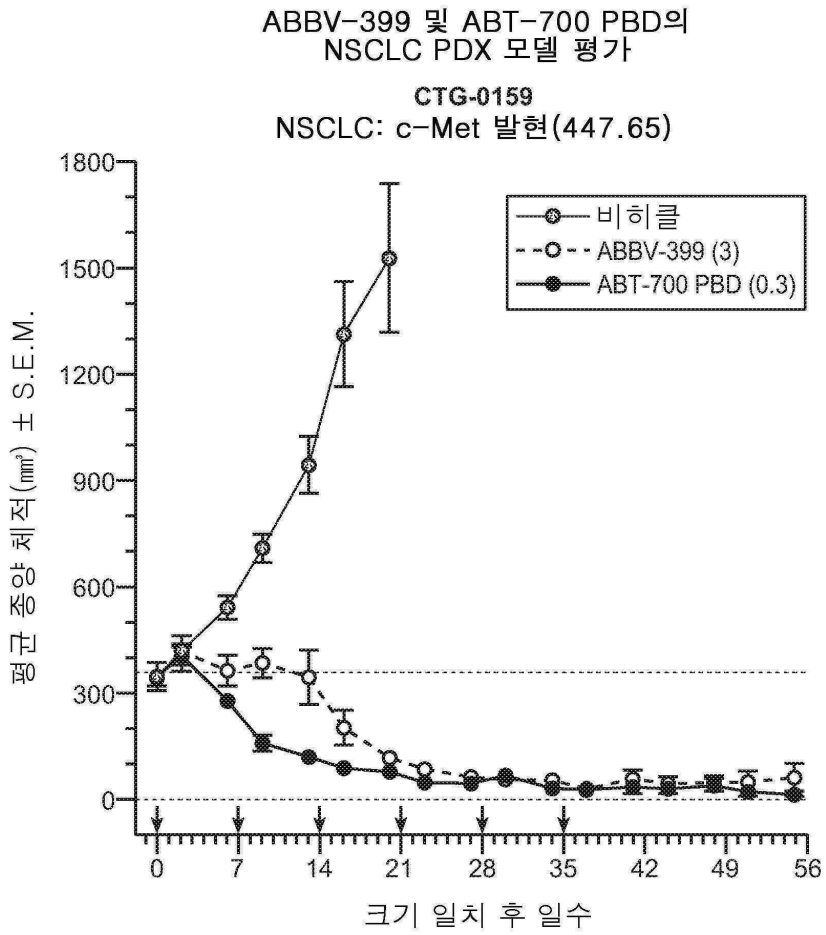
도면8



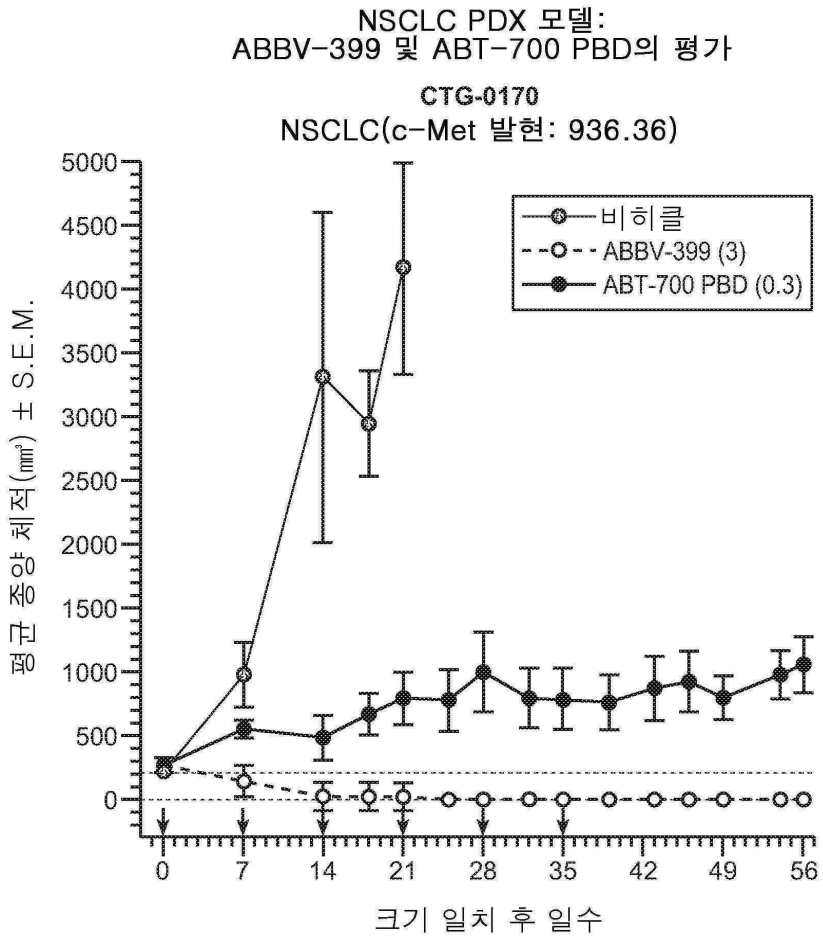
도면9a


NSCLC PDX 모델:
ABBV-399 및 ABT-700 PBD의 평가
CTG-0363
NSCLC: c-Met 발현(105.52)
비히클
ABBV-399 (3)
ABT-700 PBD (0.3)
평균 중앙 체적 ± S.E.M. (㎣)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
크기 일치 후 일수

도면9b

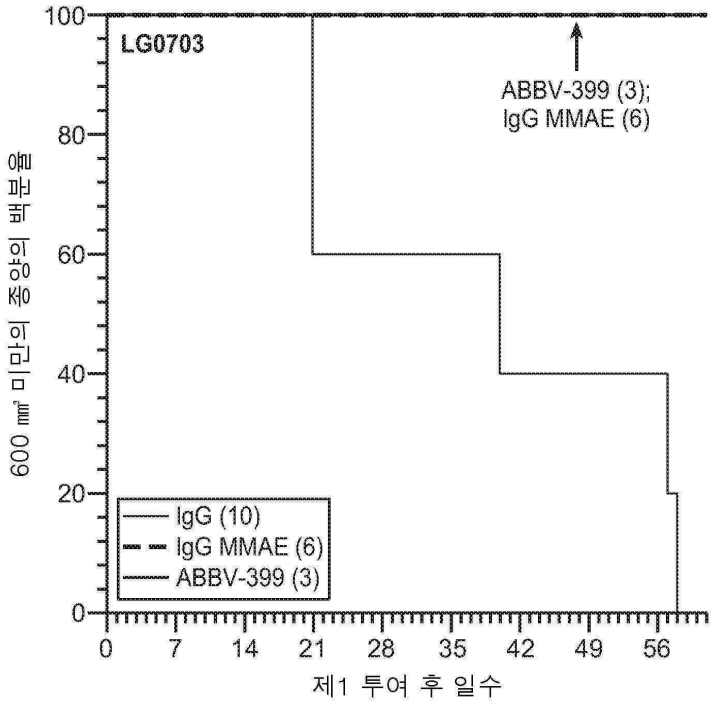

ABBV-399 및 ABT-700 PBD의
NSCLC PDX 모델 평가
CTG-0159
NSCLC: c-Met 발현(447.65)
비히클
ABBV-399 (3)
ABT-700 PBD (0.3)
평균 종양 체적(㎣) ± S.E.M.
1800
1500
1200
900
600
300
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
크기 일치 후 일수

도면9c


NSCLC PDX 모델:
ABBV-399 및 ABT-700 PBD의 평가
CTG-0170
NSCLC(c-Met 발현: 936.36)
비히클
ABBV-399 (3)
ABT-700 PBD (0.3)
평균 종양 체적(㎣) ± S.E.M.
5000
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
7
14
21
28
35
42
49
56
크기 일치 후 일수

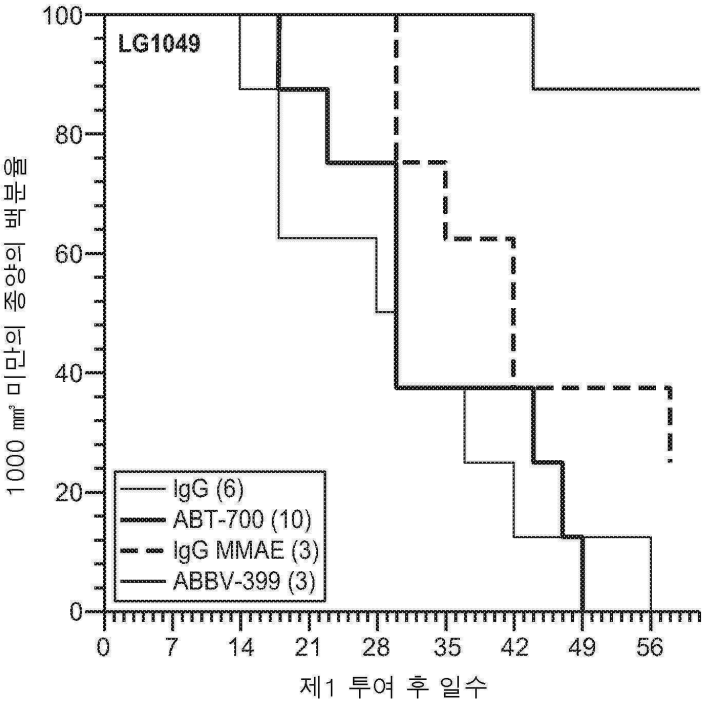
도면10a

ABBV-399는 환자 유래 이종이식편 모델에서 활성

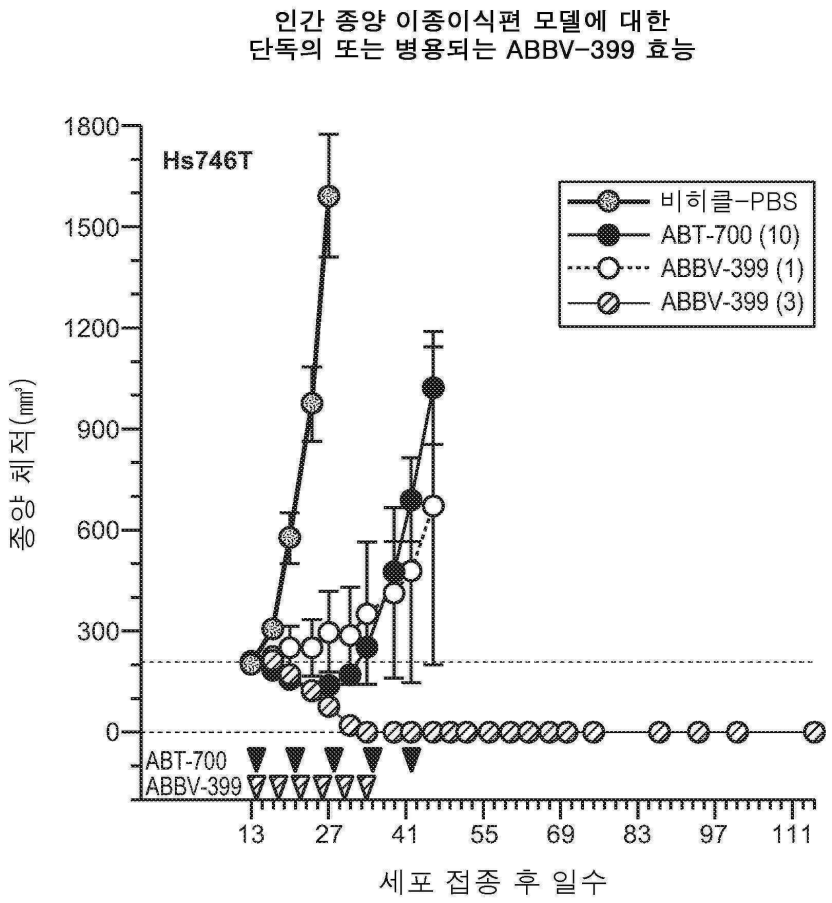


도면10b

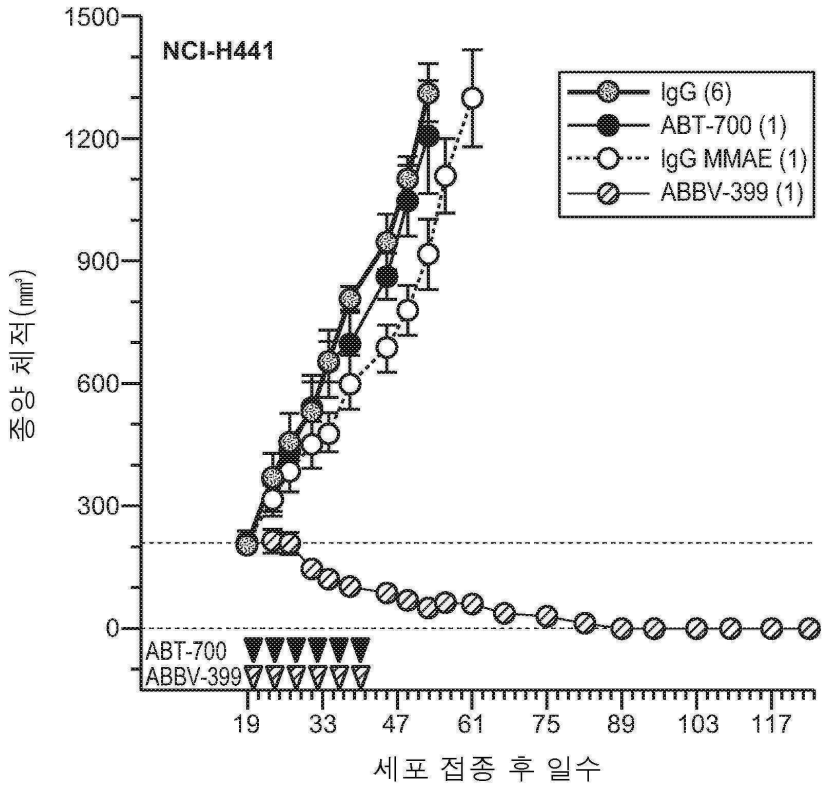
ABBV-399는 환자 유래 이종이식편 모델에서 활성임



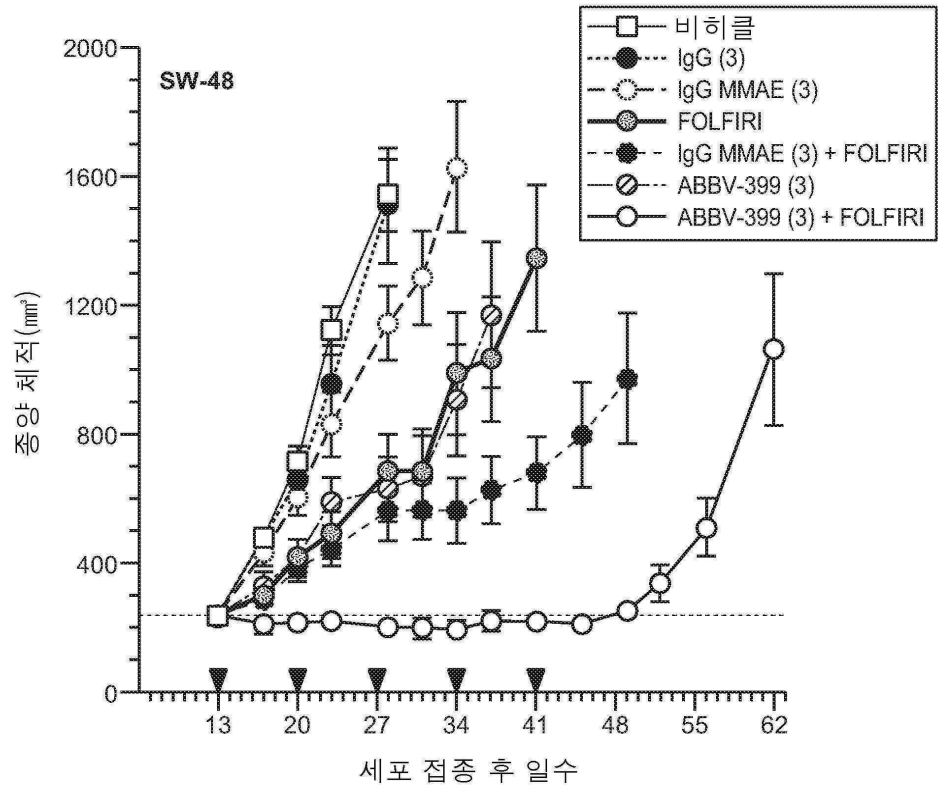
도면11a


인간 종양 이종이식편 모델에 대한
단독의 또는 병용되는 ABBV-399 효능
Hs746T
비히클-PBS
ABT-700 (10)
ABBV-399 (1)
ABBV-399 (3)
종양 체적 (mm³)
1800
1500
1200
900
600
300
0
ABT-700
ABBV-399
13
27
41
55
69
83
97
111
세포 접종 후 일수

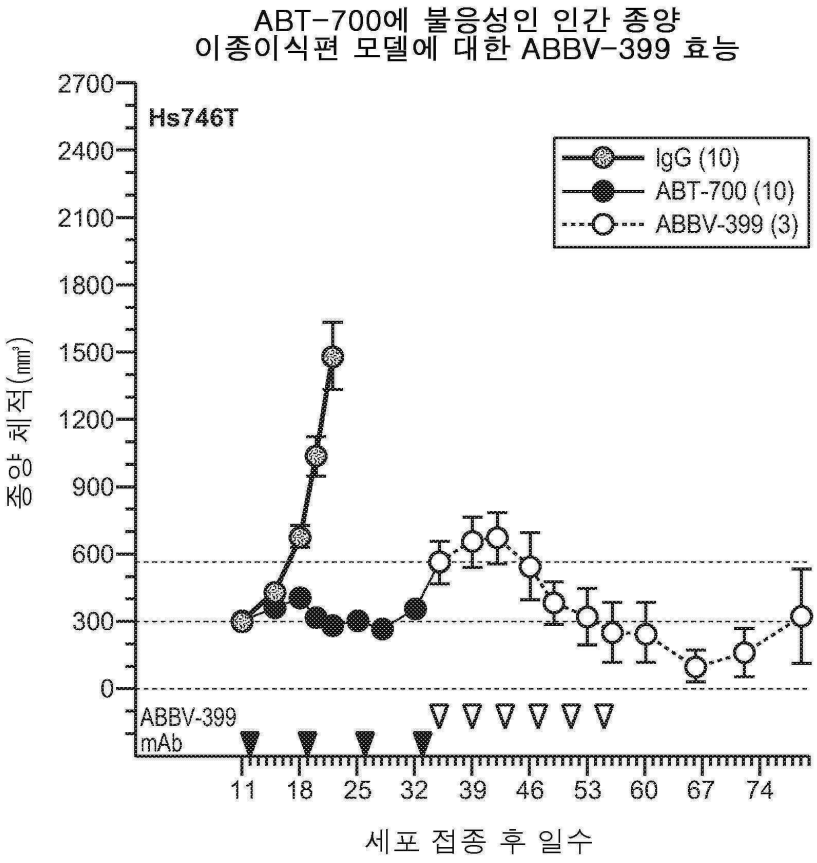
도면11b


NCI-H441
IgG (6)
ABT-700 (1)
IgG MMAE (1)
ABBV-399 (1)
종양 체적 (㎣)
1500
1200
900
600
300
0
ABT-700
ABBV-399
19
33
47
61
75
89
103
117
세포 접종 후 일수

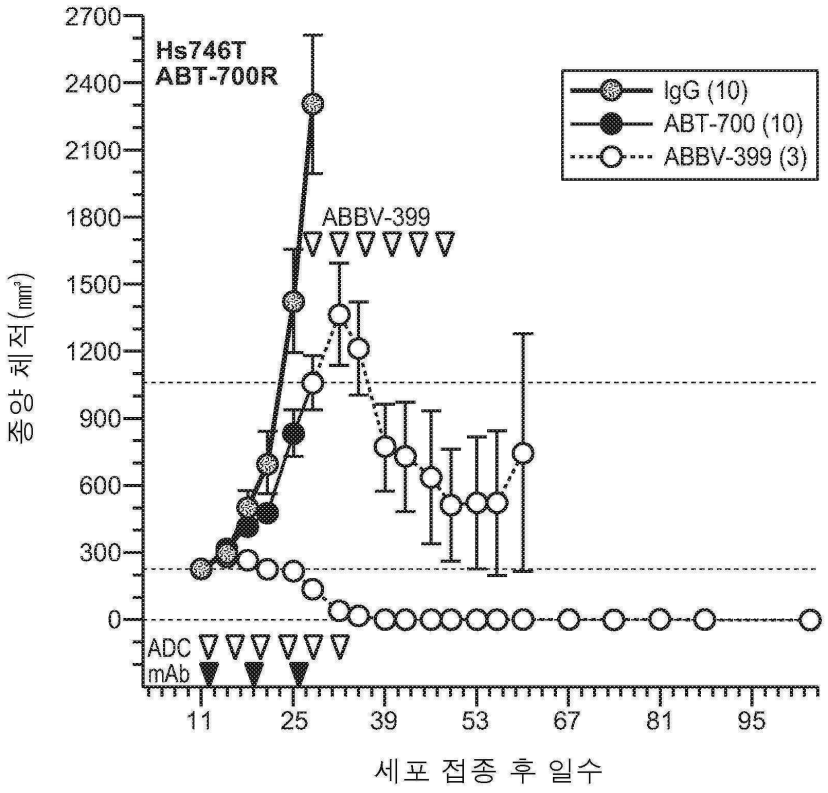
도면11c


SW-48
비히클
IgG (3)
IgG MMAE (3)
FOLFIRI
IgG MMAE (3) + FOLFIRI
ABBV-399 (3)
ABBV-399 (3) + FOLFIRI
종양 체적 (㎣)
2000
1600
1200
800
400
0
13
20
27
34
41
48
55
62
세포 접종 후 일수

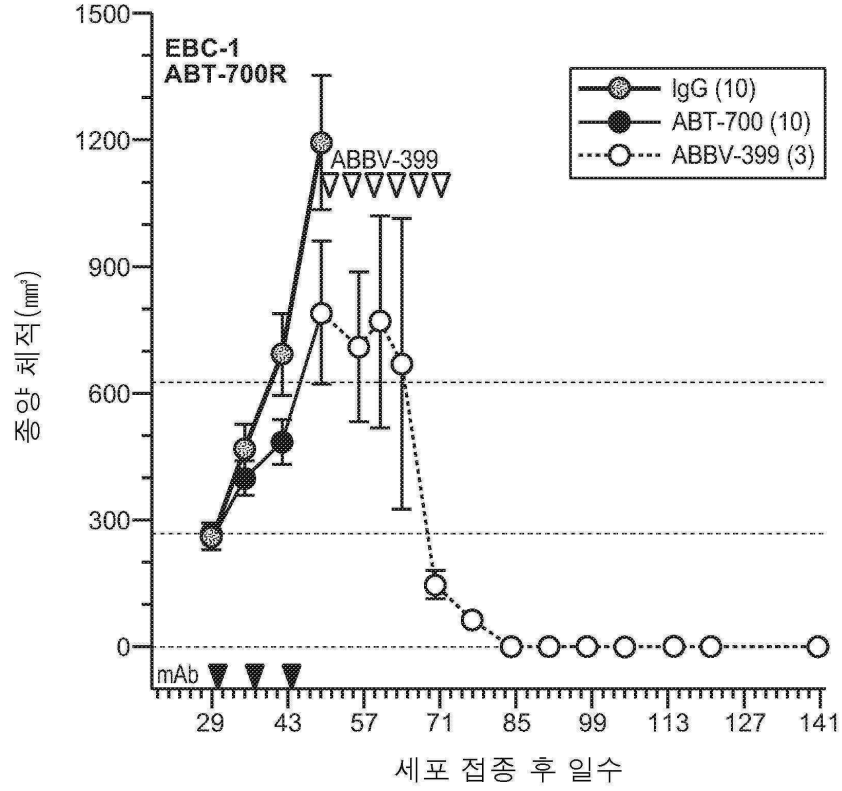
도면12a


ABT-700에 불응성인 인간 종양
이종이식편 모델에 대한 ABBV-399 효능
Hs746T
IgG (10)
ABT-700 (10)
ABBV-399 (3)
종양 체적 (㎣)
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
ABBV-399
mAb
11
18
25
32
39
46
53
60
67
74
세포 접종 후 일수

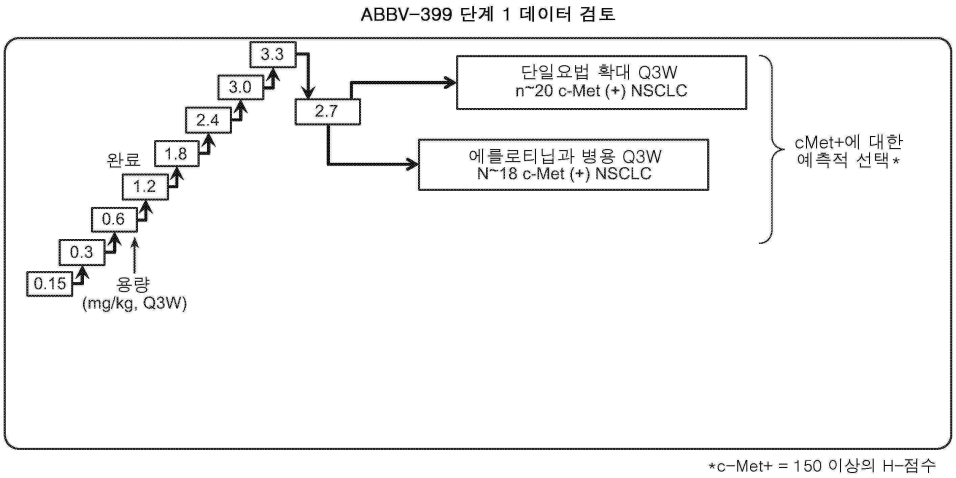
도면12b


Hs746T
ABT-700R
IgG (10)
ABT-700 (10)
ABBV-399 (3)
ABBV-399
ADC
mAb
종양 체적 (㎣)
2700
2400
2100
1800
1500
1200
900
600
300
0
11
25
39
53
67
81
95
세포 접종 후 일수

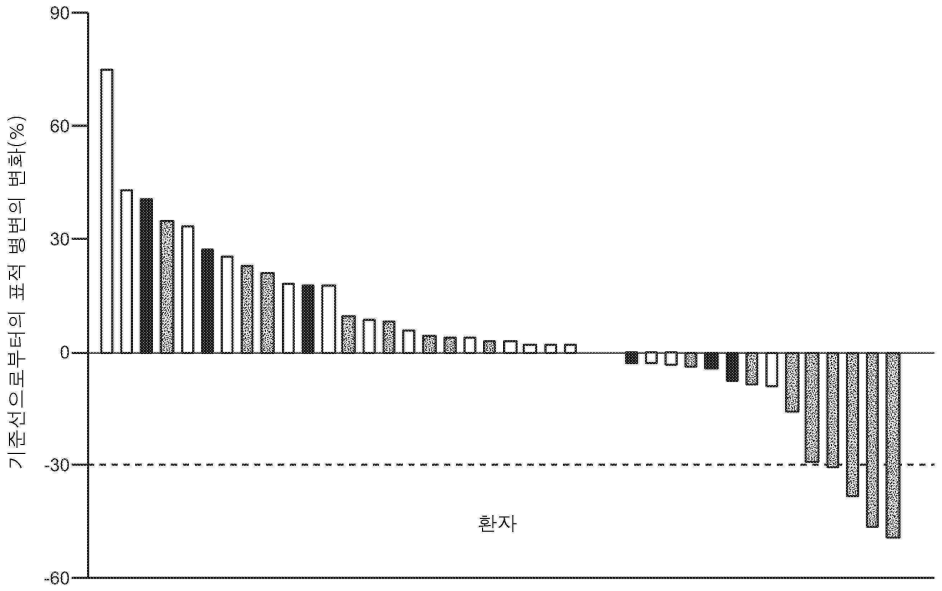
도면12c


EBC-1
ABT-700R
IgG (10)
ABT-700 (10)
ABBV-399 (3)
ABBV-399
mAb
종양 체적 (㎣)
1500
1200
900
600
300
0
29
43
57
71
85
99
113
127
141
세포 접종 후 일수

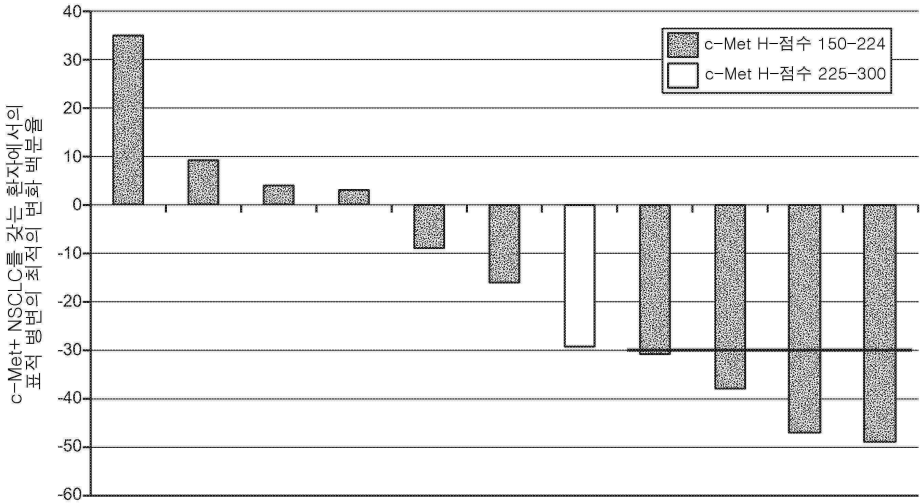
도면13


ABBV-399 단계 1 데이터 검토
0.15
0.3
0.6
1.2
1.8
2.4
3.0
3.3
완료
용량
(mg/kg, Q3W)
2.7
단일요법 확대 Q3W
n~20 c-Met (+) NSCLC
에를로티닙과 병용 Q3W
N~18 c-Met (+) NSCLC
cMet+에 대한
예측적 선택*
*c-Met+ = 150 이상의 H-점수

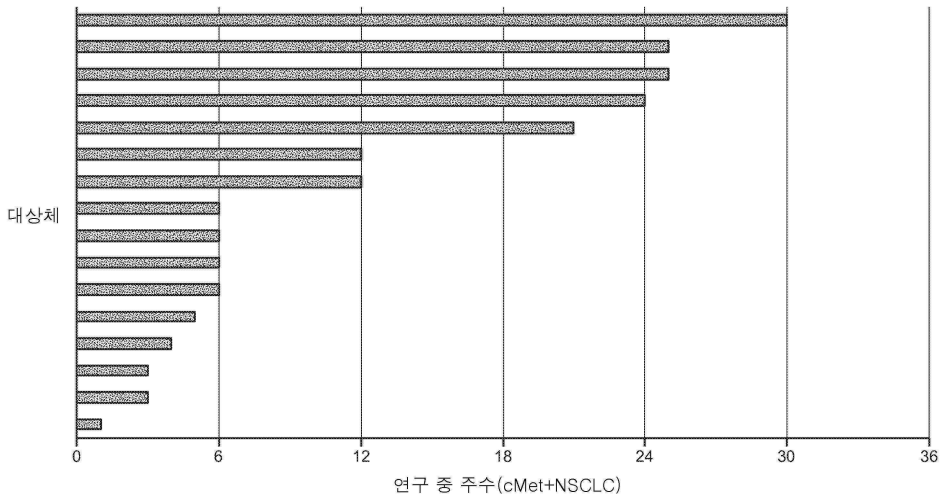
도면14


90
60
30
0
-30
-60
기준선으로부터의 표적 병변의 변화(%)
환자

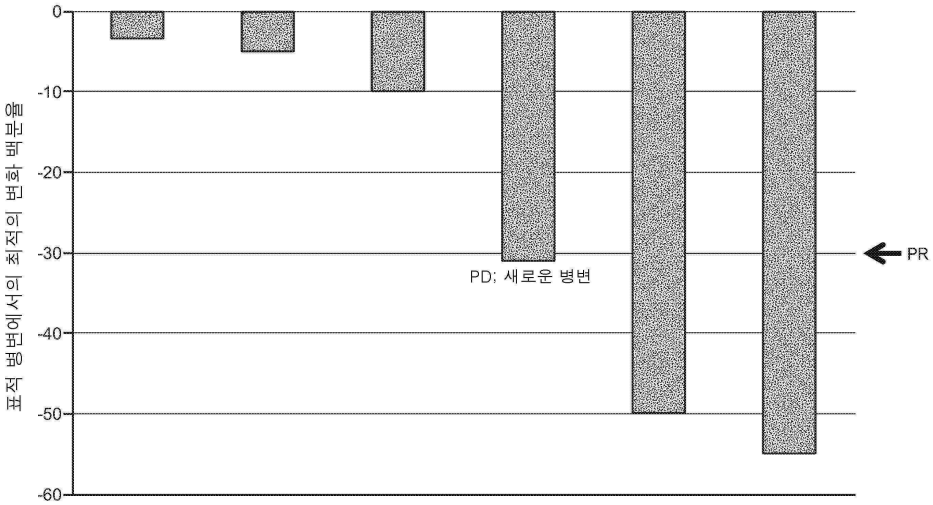
도면15



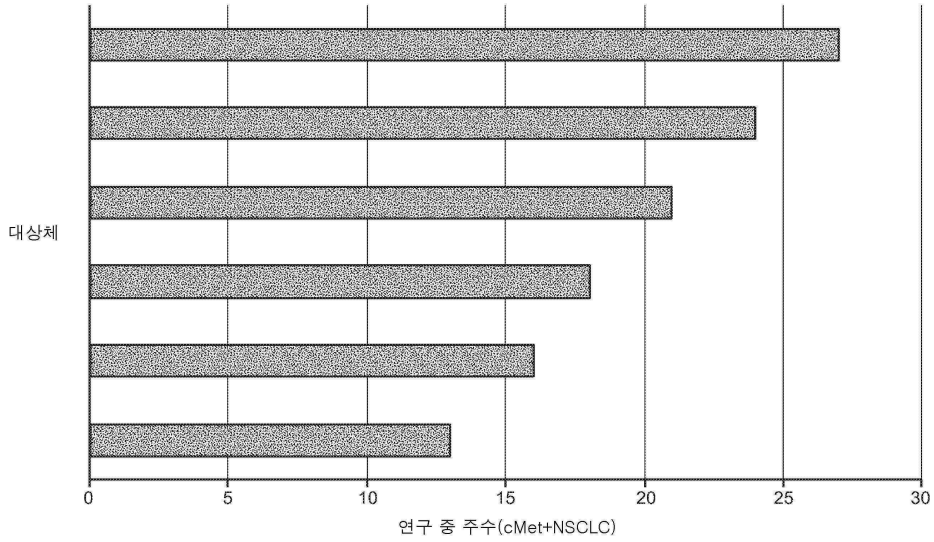
도면16



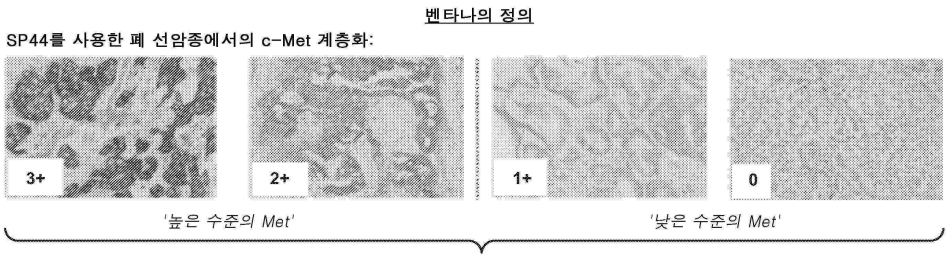
도면17



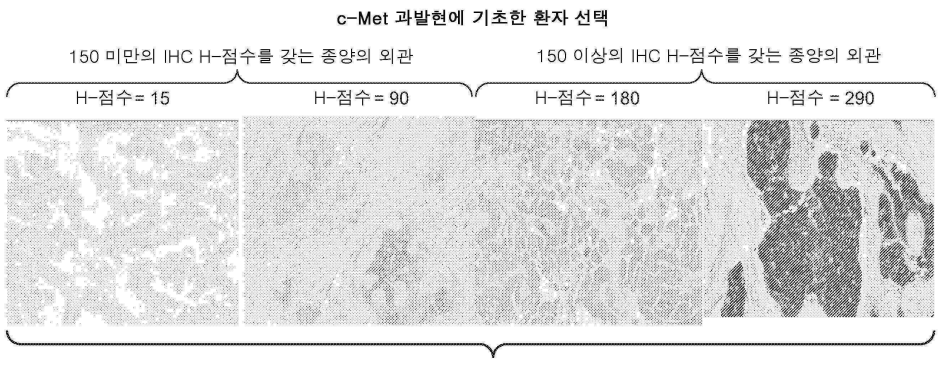
도면18



도면19

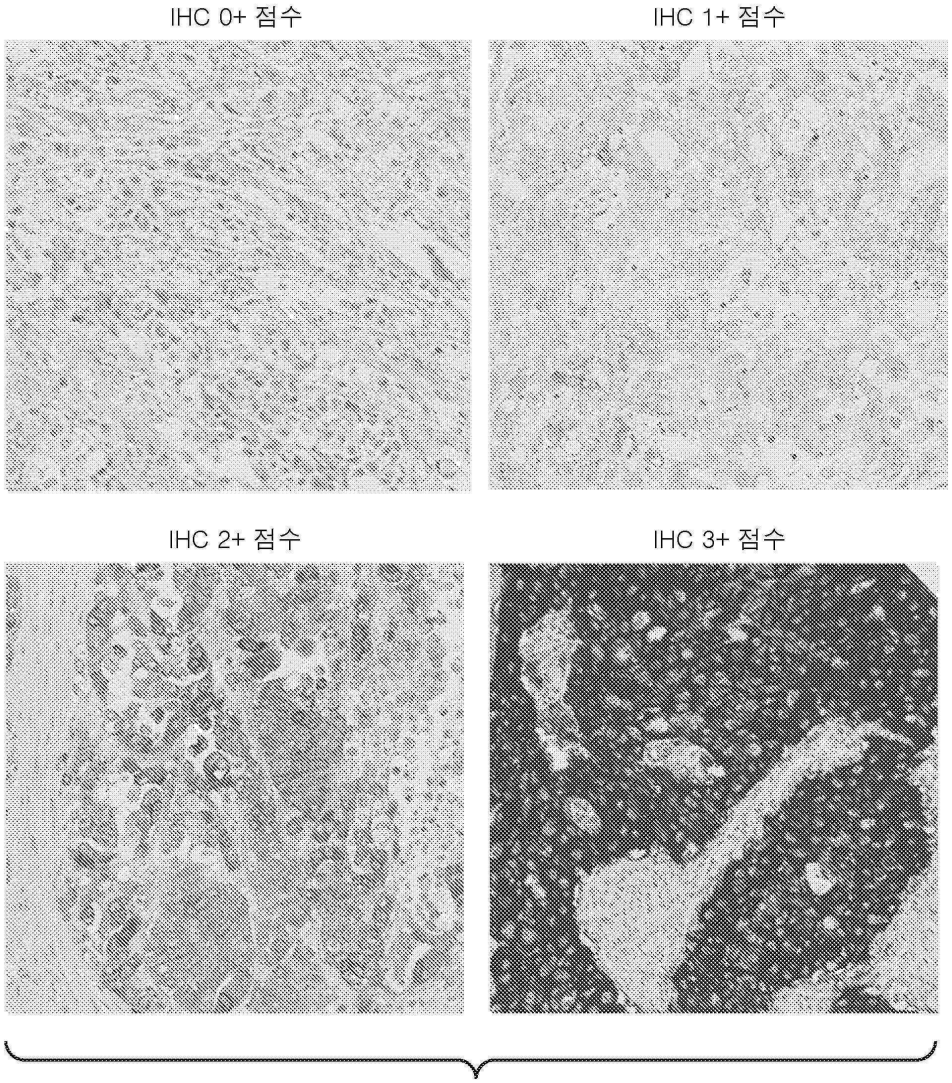


도면20



도면21

"cMet ABBV-ADC 염색 프로토콜"로 수득되는 대표적인 IHC 점수



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ABBVIE BIOTHERAPEUTICS INC.;

ABBVIE INC.

<120> ANTI-CMET ANTIBODY DRUG CONJUGATES AND METHODS FOR THEIR USE

<130> 12252.0206-00304

<150> US 62/337,796

<151> 2016-05-17

<160> 178

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala

1 5

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Thr

1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 6

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Ala Arg Glu Glu Ile Thr Lys Asp Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn

1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 9

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Ala Arg Gly Arg Tyr Val Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe

1 5 10

<210> 11

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Arg Ala Ser

1

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

Glu Ser Ile Asp Thr Tyr Gly Asn Ser Phe

1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

1 5

<210> 16

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Ala Ala Thr

1

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Gln His Phe Trp Gly Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 18

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ser Leu Gly Glu Ser Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Gly Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400>
19

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Thr Leu Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400>
20

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

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Met Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

<210> 21

<211> 111

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 21

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105 110

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Gly Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Val Ser Glu Ser Ile Asp Thr Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105 110

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Asn

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Ala Ala Thr Asn Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Gly Pro Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 24

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 24

ggatacatat tcactgcata cacc 24

<210> 25

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 25

attaaaccaa acaatggtct tgct 24

<

210> 26

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 26

gcaagatctg agattacgac ggaatttgac tac 33

<210> 27

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 27

ggttattcat tcactgacta cacc 24

<210> 28

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 28

attaatcctt acaatggtgg tact 24

<210> 29

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 29

gcaagagagg aaattacgaa ggactttgat ttc 33

<210> 30

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 30

ggatacacat tcactgacta caac 24

<210> 31

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 31

attaatccta acaatggtgg tact 24

<210> 32

<211> 42

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 32

gcaagaggga ggtatgttgg ttactactat gctatggact ac 42

<210> 33

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 33

gaaagtgttg atagttatgc caatagtttt 30

<210> 34

<211> 9

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 34

cgtgcatcc 9

<210> 35

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 35

cagcaaagta aggaggatcc tctcacg 27

<210> 36

<211> 30

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 36

gaaagtattg atacttatgg caatagtttt 30

<210> 37

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 37

cagcaaagta atgaggatcc attcacg 27

<210> 38

<211> 18

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 38

gagaatattt acagtaat 18

<210> 39

<211> 9

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 39

gctgcaaca 9

<210> 40

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 40

caacattttt ggggtcctcc gtacacg 27

<210> 41

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 41

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaaga cttctggata catattcact gcatacacca tgcactgggt gaggcagagc 120

cttggagaga gccttgactg gattggaggt attaaaccaa acaatggtct tgctaactac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aagatctgag 300

attacgacgg aatttgacta ctggggccaa ggcaccgctc tcacagtctc ctca 354

<210> 42

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 42

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggtta ttcattcact gactacaccc tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga cccttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagaggaa 300

attacgaagg actttgattt ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 43

<211> 363

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 43

gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaatga gccttgagtg gattggagat attaatccta acaatggtgg tactatcttc 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagggagg 300

tatgttggtt actactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 44

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 44

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atatcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatgcca tagttttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaagga ggatcctctc 300

acgttcggct cggggacaaa attggaaatg aaa 333

<210> 45

<211> 333

<212> DNA

<213>

Mus musculus

<400> 45

ggcattgtgt tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagggccacc 60

atatcctgca gagtcagtga aagtattgat acttatggca tagttttat acactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattaat 240

cctgtggagg ctgatgattc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccattc 300

acgttcggct cggggacaaa gttggaaatg aaa 333

<210> 46

<211> 321

<

212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 46

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agtaatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagtagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag tattccctca agatcaacag cctgcagtct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggggtc ctccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggagataaa g 321

<210> 47

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer for housekeeping gene Ribosomal protein,
large, P0 (RPL0)"

<400> 47

gaaactctgc attctcgctt cctg 24

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer for housekeeping gene Ribosomal protein,
large, P0 (RPL0)"

<400> 48

aggactcgtt tgtacccgtt ga 22

<210> 49

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer for housekeeping gene Ribosomal protein,

large, P0 (RPLO)"

<400> 49

tgcagattgg ctacccaact gttgca 26

<210> 50

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer for HGF"

<400> 50

aacaatgcct ctggttcc 18

<210> 51

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

primer for HGF"

<400> 51

cttgtagctg cgtcctttac 20

<210> 52

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

probe for HGF"

<400> 52

ccttcaatag catgtcaagt ggagtga 27

<210> 53

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer for c-Met"

<400> 53

cattaaagga gacctcacca tagctaat 28

<210> 54

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer for c-Met"

<400> 54

cctgatcgag aaaccacaac ct 22

<210> 55

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic probe for c-Met"

<400> 55

catgaagcga ccctctgatg tccca 25

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 56

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 57

Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr

1 5

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 58

Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 59

Ser Ser Val Ser Ser Thr Tyr

1 5

<210> 60

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 60

Thr Thr Ser

1

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 61

His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 62

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 62

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Gln Lys Leu

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Ile Gly Gly Tyr Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 63

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

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Thr

20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Thr Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 64

<211

> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 64

ggctacactt ttacttccta ctgg 24

<210> 65

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 65

attaacccta ccactggttc tact 24

<210> 66

<211> 33

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 66

gcaataggag gatatgggtc ctggtttgct tac 33

<210> 67

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 67

tcaagtgtaa gttccaccta c 21

<210> 68

<211> 9

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 68

accacatcc 9

<210> 69

<211> 27

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 69

catcagtgga gtagttaccc attcacg 27

<210> 70

<211> 354

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 70

caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacttttact tcctactgga tgaactgggt gaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaacccta ccactggttc tactgactac 180

aatcagaagt taaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aataggagga 300

tatgggtcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 71

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 71

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctcctgggga gaaggtcacc 60

ttgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tccacctact tgtactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat accacatcca tcctggcttc tggagtccct 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

actgaagatg ctgcctctta tttctgccat cagtggagta gttacccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggacat aaaa 324

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 72

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr

1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 73

Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala

1 5

<210> 74

<211

> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 74

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 75

Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe

1 5 10

<210> 76

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 76

Arg Ala Ser

1

<210> 77

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 77

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 78

<211> 118

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 78

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 79
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
<210> 80
<211> 118
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 80
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

<210> 81
<211> 111
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400>
81
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
20 25 30
Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

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

<210> 82
<211> 327
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 82

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro Ala
100 105 110

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
115 120 125

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
130 135 140

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
145 150 155 160

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
165 170 175

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
180 185 190

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
195 200 205

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

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
260 265 270
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
275 280 285
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
290 295 300
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
305 310 315 320

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 83
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

<210> 84
<211> 327
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 84
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Phe
20 25 30
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

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

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
195 200 205
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 85
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 85

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

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

85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 86
<211> 445
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 86
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

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

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

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

435 440 445

<210> 87

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 87

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 88

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 88

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

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

435 440 445

<210> 89

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 89

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30

Ala Asn Ser Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

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

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 90

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 90

atgggatggt cttggatctt tctgctgttt ctgtctggta ctgctggtgt gctgagccag 60

gtccagctgg tgcaatccgg cgcagaggtg aagaagccag gcgcttccgt gaaggtgagc 120

tgtaaggcct ctggctacat cttcacagca tacaccatgc actgggtgag gcaagctcct 180

gggcagggac tggagtggat gggatggatt aaacccaaca atgggctggc caactacgcc 240

cagaaattcc agggtagggt cactatgaca agggatacca gcatcagcac cgcatatatg 300

gagctgagca ggctgaggtc tgacgacact gctgtctatt attgcgccag gagcgaaatt 360

acaacagaat tcgattactg ggggcagggc accctggtga ccgtgtcctc tgccagcacc 420

aagggcccaa gcgtgttccc cctggccccc agcagcaaga gcaccagcgg cggcacagcc 480

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 540

ggagccctca cttctggagt tcataccttc ccagcagtat tgcagagcag tggcctgtat 600

tcactgtctt ccgtcgtaac agttccatcc tccagcctcg ggacacagac ttacatttgt 660

aacgtgaatc acaagcctag caacaccaag gtcgacaaga gagttgaacc aaagagttgt 720

gattgccact gtcctccctg cccagctcct gagctgcttg gcggtcccag tgtcttcttg 780

tttcccccta aacccaaaga caccctgatg atctcaagga ctcccgaggt gacatgcgtg 840

gtggtggatg tgtctcatga ggacccagag gtgaagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggagcagt acaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgtaag 1020

gtgtccaaca aggccctgcc agccccaatc gaaaagacca tcagcaaggc caagggccag 1080

ccaagagagc cccaggtgta caccctgcca cccagcaggg aggagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaagggcttc tacccaagcg acatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc cagtgctgga cagcgacggc 1260

agcttcttcc tgtacagcaa gctgaccgtg gacaagagca gatggcagca gggcaacgtg 1320

ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gagcctgagc 1380

ctgtccccag gctga 1395

<210> 91

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 91

atggaaactg atacactgct gctgtgggtc ctgctgctgt gggtccctgg aagcacaggg 60

gacattgtga tgacccagtc tcccgatagc ctggccgtgt ccctgggcga gagggctacc 120

atcaactgta aaagctccga atctgtggac tcttacgcaa acagctttct gcactggtat 180

cagcaaaagc caggccaacc tccaaagctg ctgatttaca gggcttctac cagggagagc 240

ggcgtgcccg ataggttcag cggatctggc agcggcaccg actttacact gaccatctcc 300

agcctgcagg ccgaagatgt ggcagtctat tactgccagc agtccaagga ggacccccctg 360

actttcgggg gtggtactaa agtggagatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 420

atcttccccc caagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgtctgctg 480

aacaacttct accccagggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 540

ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 600

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgtgaggtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgctga 717

<210> 92

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 92

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe
50 55 60

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Lys

<210> 93

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 93

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr

20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 94

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 94

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

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

180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

210 215 220

Pro Gly Lys

225

<210> 95

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys
210 215 220
Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
340 345 350
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
405 410 415
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440
<210> 96

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 96

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 98

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 99

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 100

His His His His His His

1 5

<210> 101

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 101

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Glu Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Trp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 102

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 102

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 103

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 104

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 104

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr

20 25 30

Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35 40 45

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

50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100 105 110

Lys Arg

<210> 105

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Trp Phe Ala Tyr Val Val Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 106

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 106

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Asn Asn Tyr Leu Ala Trp His Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45
Ala Pro Lys Met Leu Ile Ile Trp Ala Ser Thr Arg Val Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 107

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 107

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Thr Asn

20 25 30

Tyr Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Met Gly Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Thr Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe

65 70 75 80

Ser Leu Gln Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Asp Val Arg Val Ile Ala Thr Gly Trp Ala Thr Ala Asn

100 105 110

Ala Leu Asp Ala Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 108

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 108

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Tyr Gly

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Phe Ala Val Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Phe Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Arg Ser Ser

85 90 95

Asn Asn Ala Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr His Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 109

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 109

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Asn Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 115

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Gln Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln

35 40 45

Ser Pro Gln Met Leu Ile Ile Trp Ala Ile Thr Arg Val Gly Gly Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Tyr Ser Arg Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110

Lys Arg Thr

115

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 111

Gln Gln Ser Tyr Ser Arg Pro Tyr Thr

1 5

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 112

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr Met His
1 5 10

<210> 113

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<

400> 113

Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 114

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 115

Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 116

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 117

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 118

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 118

Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr Met His

1 5 10

<210> 119

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 119

Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 120

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 121

Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 122

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 123

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 124

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 124

ggctacatct tcacagcata caccatgcac 30

<210> 125

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 125

tggattaaac ccaacaatgg gctggccaac tacgcccaga aattccaggg t 51

<210> 126

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 126

agcgaaatta caacagaatt cgattac 27

<210> 127

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 127

aaaagctccg aatctgtgga ctcttacgca aacagctttc tgcac 45

<210> 128

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide"

<400> 128

agggcttcta ccagggagag c 21

<210> 129

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide"

<400> 129

cagcagtcca aggaggaccc cctgact 27

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 130

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 131

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

131

Arg Val Asn Pro Asn Arg Arg Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 132
Ala Asn Trp Leu Asp Tyr
1 5
<210> 133
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"
<400> 133
Ser Val Ser Ser Ser Val Ser Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10
<210> 134
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"
<400> 134
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 135

Gln Val Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 136

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 136

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Leu His

1 5 10

<210> 137

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400>

137

Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Asp Thr Arg Phe Asn Pro Asn Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 138

Ala Thr Tyr Arg Ser Tyr Val Thr Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 139

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Thr Ser Ser Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 140

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 141

Gln Gln Tyr Tyr Ala Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 142

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 142

Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5

<210> 143

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 143

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser

1 5 10

<210> 144

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 144

Arg Asp Asn Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 145

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 145

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Ser Gly Asn

1 5 10

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 146

Trp Ala Ser Thr Arg Val Ser

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 147

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Leu Thr

1 5

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Thr Asn Tyr Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 149

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Val Ile Ala Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Asp Val Arg Val Ile Ala Thr Gly Trp Ala Thr Ala Asn Ala Leu Asp

1 5 10 15

Ala

<210> 151

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Tyr Gly Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Ala Val Ser Tyr Arg Ala Ser

1 5

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Ala Ser Tyr Arg Ser Ser Asn Asn Ala Ala Val

1 5 10

<210> 154

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 154

Asp Tyr Tyr Ile Ser

1 5

<210> 155

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 155

Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 156

Asp Asn Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 157

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 157

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Ala Trp Ser Asn Gln Asn Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 158

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 158

Trp Ala Ile Thr Arg Val Gly
1 5

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 159

Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr
1 5 10

<210> 160

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 160

Gln Met Ser

1

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 161

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 162

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 162

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 163

Ile Met Gly Gly Gly Thr Thr

1 5

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 164

Ala Arg Gly Arg Asp Tyr Gly Ile Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 165

Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 166

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 167

<211> 4

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 167

Ser Tyr Ala Met

1

<210> 168

<211> 16

<212

> PRT

<213> Mus musculus

<400> 168

Ser Ile Met Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 169

<211> 13

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 169

Gly Arg Asp Tyr Gly Ile Arg Ser Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 170

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
hinge peptide derived from IgG1"

<400> 170

Pro Lys Ser Cys Asp Cys His Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 171

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 171

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Cys His

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Cys Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 172
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 172
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 173
Gly Tyr Ile Phe Thr Ala Tyr Thr Met His
1 5 10
<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 174

Trp Ile Lys Pro Asn Asn Gly Leu Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 175

Ser Glu Ile Thr Thr Glu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 176

Lys Ser Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Ala Asn Ser Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 177

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 178

Gln Gln Ser Lys Glu Asp Pro Leu Thr

1 5