

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0106645
(43) 공개일자 2023년07월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/68 (2017.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7019043
(22) 출원일자(국제) 2021년11월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월05일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/041255
(87) 국제공개번호 WO 2022/102634
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-188084 2020년11월11일 일본(JP)
- (71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1
- (72) 발명자
스에 마유미
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
츠바키 다쿠야
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
이시모토 요코
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이
- (74) 대리인
특허법인코리어나

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체의 조합

(57) 요약

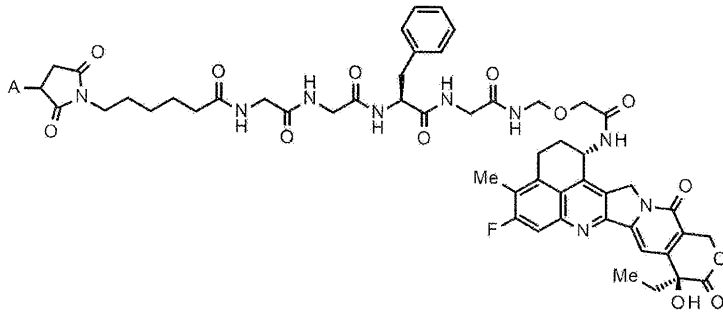
항종양 효과와 안전성면이 우수한 의약 조성물 및 치료 방법을 제공한다. 하기 식

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1

서열 번호 1 : 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHVVQRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTR
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK



(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다) 으로 나타나는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트, 및 항 SIRP α 항체 등의 SIRP α -CD47 상호 작용 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 치료 방법. 또는, 그 항체-약물 콘주게이트, 및 항 SIRP α 항체 등의 SIRP α -CD47 상호 작용 저해제가 조합되어 투여되고, 항종양 면역을 활성화하는 작용에 의해 개선되는 질환의 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 치료 방법.

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2827 (2013.01)

C07K 16/2896 (2013.01)

C07K 16/30 (2013.01)

C07K 16/32 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

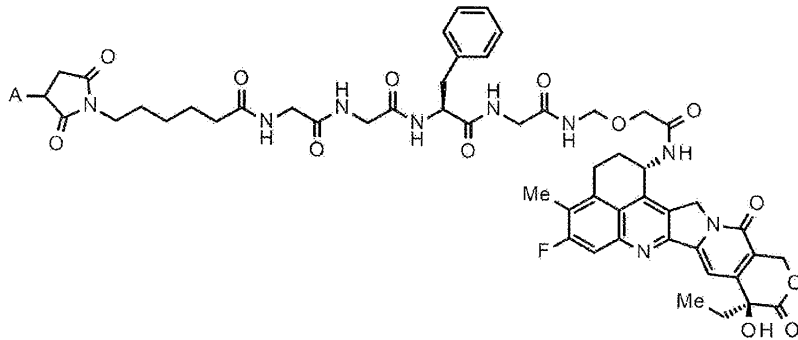
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

항체-약물 콘주게이트와, 항 S1RP α 항체가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,
그 항체-약물 콘주게이트는, 식



(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 6

제 3 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 10

제 7 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 11

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 14

제 11 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 15

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 18

제 15 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 19

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 22

제 19 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 23

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 26

제 23 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 SIRP α 항체가 이하의 (1) 내지 (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, 의약 조성물 :

(1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및

(5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.

청구항 28

제 1 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 29

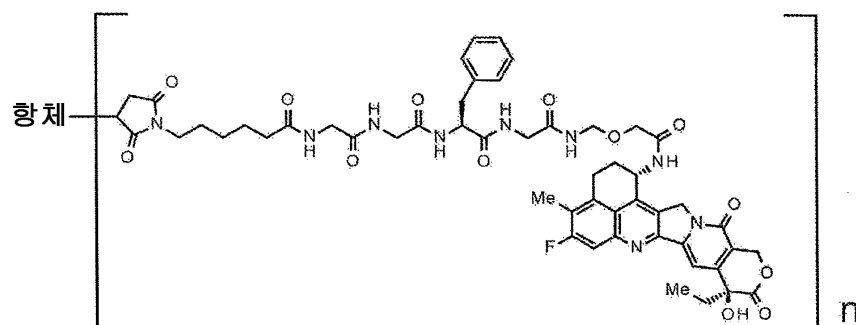
제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암, 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 30

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,

그 항체-약물 콘주게이트는, 식



(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 34

제 32 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 35

제 32 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 36

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 39

제 36 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 40

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 43

제 40 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 44

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 47

제 44 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 48

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 50

제 49 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 51

제 48 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 52

제 31 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 54

제 53 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 55

제 52 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 56

제 30 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 SIRP α 항체가 이하의 (1) 내지 (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, 의약 조성물 :

(1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및

(5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.

청구항 57

제 30 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 58

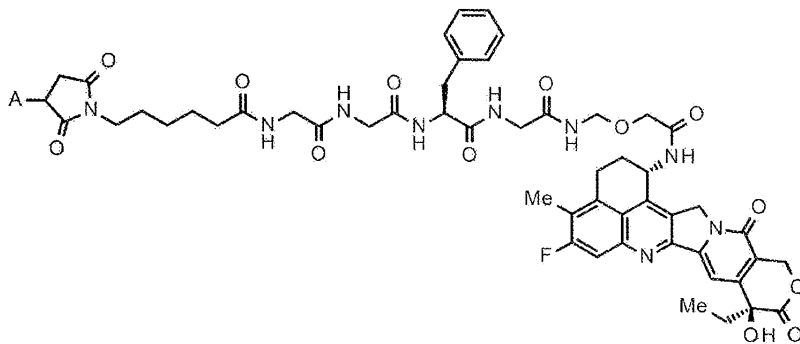
제 30 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암, 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 59

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,

그 항체-약물 콘주게이트는, 식



(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 치료 방법.

청구항 61

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 치료 방법.

청구항 62

제 61 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 63

제 61 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 64

제 61 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 65

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 치료 방법.

청구항 66

제 65 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 67

제 66 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 68

제 65 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 69

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 치료 방법.

청구항 70

제 69 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 71

제 70 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 72

제 69 항 내지 제 71 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 73

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 치료 방법.

청구항 74

제 73 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 75

제 74 항에 있어서,

항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 76

제 73 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 77

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 치료 방법.

청구항 78

제 77 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 79

제 78 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 80

제 77 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 81

제 60 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 치료 방법.

청구항 82

제 81 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 83

제 82 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 84

제 81 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 85

제 59 항 내지 제 84 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 SIRP α 항체가 이하의 (1) 내지 (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, 치료 방법 :

(1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및

(5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.

청구항 86

제 59 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 치료 방법.

청구항 87

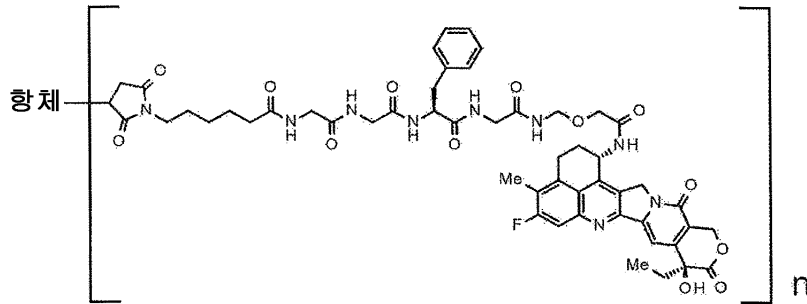
제 59 항 내지 제 86 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암, 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 치료 방법.

청구항 88

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,

그 항체-약물 콘주게이트는, 식



(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.

청구항 89

제 88 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 치료 방법.

청구항 90

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 치료 방법.

청구항 91

제 90 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 92

제 90 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 93

제 90 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 94

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 치료 방법.

청구항 95

제 94 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 96

제 95 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 97

제 94 항 내지 제 96 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 98

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 치료 방법.

청구항 99

제 98 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 100

제 99 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 101

제 98 항 내지 제 100 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 102

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 치료 방법.

청구항 103

제 102 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 104

제 103 항에 있어서,

항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 105

제 102 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 106

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 치료 방법.

청구항 107

제 106 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 108

제 107 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 109

제 106 항 내지 제 108 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 110

제 89 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 치료 방법.

청구항 111

제 110 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료 방법.

청구항 112

제 111 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 치료 방법.

청구항 113

제 110 항 내지 제 112 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료 방법.

청구항 114

제 88 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 SIRP α 항체가 이하의 (1) 내지 (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, 치료 방법 :

(1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열

번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

(4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및

(5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.

청구항 115

제 88 항 내지 제 114 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 치료 방법.

청구항 116

제 88 항 내지 제 115 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] SIRP α (SHPS-1) 는, 매크로파지, 수상 세포, 호중구 등의 미엘로이드 세포, 및 글리아 세포에 존재하는 Ig 슈퍼 패밀리의 1 회 막관통형 분자이다 (비특허문헌 1). 세포의 영역은 1 개의 IgV 도메인과 2 개의 IgC 도메인으로 이루어지고, CD47 과의 결합 부위인 IgV 도메인에 대해서는, 인간에서는 10 종류의 베어리언트가 보고되어 있다 (비특허문헌 2). 한편, 세포내 영역은 immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM) 를 포함하고, CD47 과의 결합에 의해 티로신 탈인산화 효소인 SHP-1, 및 SHP-2 로의 결합이 유도되어 억제성의 시그널이 전달된다.

[0003] SIRP α -CD47 상호 작용에 의한 생리 현상으로는, 매크로파지 상의 SIRP α 에 적혈구 상의 CD47 이 결합하여 "Don't eat me" 시그널을 전달함으로써, 적혈구의 불필요한 탐식을 회피하는 것이 나타나 있다 (비특허문헌 3).

한편, 종양 미소 환경하에 있어서도, 매크로파지나 수상 세포 상의 SIRP α 에 종양 세포에 고발현하는 CD47 이 결합함으로써, 종양 세포에 대한 탐식능을 억제하는 것이 시사되어 있다. 탐식능의 억제는, 그 후의 T 세포에 대한 종양 항원 제시의 억제, 나아가서는 종양 면역 응답의 억제로 이어질 것이 예상된다. 따라서, 종양 세포의 탐식이라는 면역 현상은, 종양 항원의 도입 (엔트리) 에 대한 체크 포인트에 해당한다고 생각된다.

[0004] SIRP α -CD47 은 현재 증명되어 있는 유일한 탐식 억제 분자이고, 이 분자에 대한 저해 항체는, T 세포 이외의 표적에 대한 새로운 체크 포인트 저해제로서의 가능성이 예상되고, 종래의 면역 체크 포인트 저해제에 저항성의 환자에 대해서도, 널리 효과를 나타낼 가능성도 가지고 있다.

[0005] 최근, 각 사로부터 항 SIRP α 항체에 관한 특허의 보고가 잇따르고 있다 (특허문헌 1, 2 및 3). 각각의 실시예에는, 각종 베어리언트, 패밀리 분자 (SIRP β 1, SIRP γ 등) 에 대한 결합성의 차이나 항체의 IgG 서브 클래스의 차이 등이 나타나 있다. 예를 들어, OSE-172 는 IgG4Pro 형의 항체이고, SIRP α 의 V1 타입과 SIRP β 1 에 결합성을 나타내지만, SIRP α 의 V2 타입과 SIRP γ 에는 결합성을 나타내지 않는다. KWAR23 은

IgG1N279A 형의 항체이고, 10 종류의 모든 SIRP α 베어리언트 그리고 패밀리 분자 SIRP β 1 및 SIRP γ 에 결합성을 나타낸다. ADU-1805 는 IgG2 형의 항체이고, 10 종류의 모든 SIRP α 베어리언트와 SIRP γ 에 대한 결합성을 나타낸다., 등이다. 어느 항체가 의약으로서 가장 적절한지 미해명이며, 우수한 항체를 취득하는 노력이 계속되고 있다. 이와 같은 노력의 일례로서, 특허문헌 4 에 기재되는 항체를 들 수 있다.

[0006] 암세포 표면에 발현하고, 또한 세포에 내재화할 수 있는 항원에 결합하는 항체에, 세포 독성을 갖는 약물을 결합시킨 항체-약물 콘주게이트 (Antibody-Drug Conjugate ; ADC) 는, 암세포에 선택적으로 약물을 송달할 수 있음으로써, 암세포 내에 약물을 축적시켜, 암세포를 사멸시킬 수 있다. 항체-약물 콘주게이트의 하나로서, 항체와 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트가 알려져 있다 (특허문헌 5 ~ 11, 비특허문헌 4 ~ 7).

[0007] 또, 특허문헌 5 ~ 11 에는, 상기의 항체-약물 콘주게이트를 여러 가지 암 치료제와 함께 투여할 수 있는 것이 기재되어 있다.

[0008] 그러나, 상기의 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체를 병용한 경우에, 우수한 병용 효과를 나타낸 시험 결과나, 그 시험 결과를 시사하는 과학적 근거는 공표되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2017/178653호
(특허문헌 0002) 국제 공개 제2018/026600호
(특허문헌 0003) 국제 공개 제2018/190719호
(특허문헌 0004) 국제 공개 제2020/013170호
(특허문헌 0005) 국제 공개 제2014/057687호
(특허문헌 0006) 국제 공개 제2014/061277호
(특허문헌 0007) 국제 공개 제2015/098099호
(특허문헌 0008) 국제 공개 제2015/115091호
(특허문헌 0009) 국제 공개 제2015/146132호
(특허문헌 0010) 국제 공개 제2015/155976호
(특허문헌 0011) 국제 공개 제2015/155998호

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) Matozaki et al. Trends in cell biol. 2009(19) 2, 72 - 80
(비특허문헌 0002) Takenaka et al. Nat Immunol. 2007(8) 12, 1313 - 1323
(비특허문헌 0003) Matozaki et al. J. Biochem. 2014(155) 6, 335 - 344
(비특허문헌 0004) Ogitan Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097 - 5108.
(비특허문헌 0005) Ogitan Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039 - 1046.
(비특허문헌 0006) Doi T, et al., Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1512 - 22.
(비특허문헌 0007) Takegawa N, et al., Int. J. Cancer : 141, 1682 - 1689 (2017)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 (엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트)는, 단제로도 우수한 항종양 효과를 나타내는 것이 확인되고 있다. 그러나, 작용 메커니즘이 상이한 다른 항암제와 조합하여 사용함으로써, 암세포의 증식을 복합적으로 억제하여, 보다 우수한 항종양 효과를 발휘할 수 있는 치료법의 획득이 요망된다.

[0012] 본 발명은, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 검토를 실시한 결과, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 투여됨으로써, 우수한 병용 효과를 나타내는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

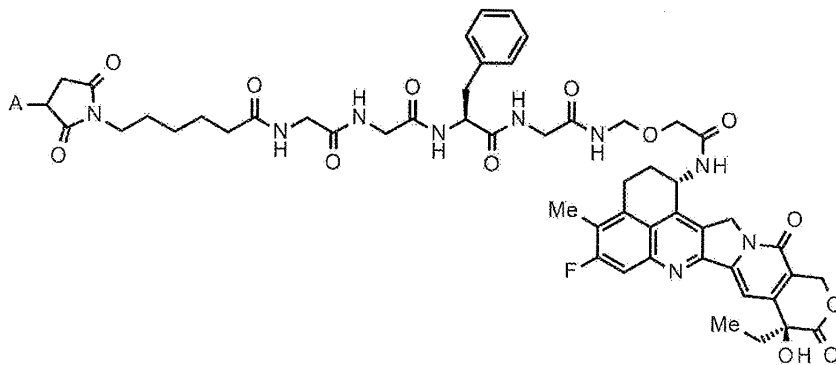
[0014] 즉, 본 발명은 이하의 [1] ~ [232] 를 제공한다.

[0015] [1]

[0016] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,

[0017] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0021] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

[0022] [2]

[0023] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [1] 에 기재된 의약 조성물.

[0024] [3]

[0025] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0026] [4]

[0027] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3] 에 기재된 의약 조성물.

[0028] [5]

[0029] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3] 에 기재된 의약 조성물.

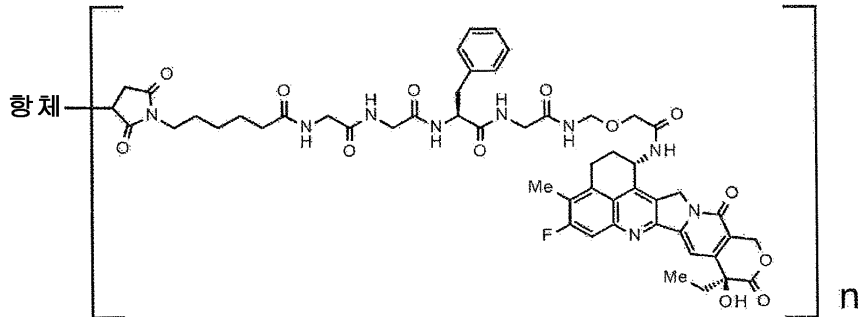
[0030] [6]

- [0031] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [3] 내지 [5] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0032] [7]
- [0033] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.
- [0034] [8]
- [0035] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [7] 에 기재된 의약 조성물.
- [0036] [9]
- [0037] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [8] 에 기재된 의약 조성물.
- [0038] [10]
- [0039] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [7] ~ [9] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0040] [11]
- [0041] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.
- [0042] [12]
- [0043] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [11] 에 기재된 의약 조성물.
- [0044] [13]
- [0045] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [12] 에 기재된 의약 조성물.
- [0046] [14]
- [0047] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [11] 내지 [13] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0048] [15]
- [0049] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.
- [0050] [16]
- [0051] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [15] 에 기재된 의약 조성물.
- [0052] [17]
- [0053] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [16] 에 기재된 의약 조성물.
- [0054] [18]
- [0055] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [15] 내지 [17] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0056] [19]
- [0057] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.
- [0058] [20]
- [0059] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을

포함하여 이루어지는 항체인, [19] 에 기재된 의약 조성물.

- [0060] [21]
- [0061] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [20] 에 기재된 의약 조성물.
- [0062] [22]
- [0063] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [19] 내지 [21] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0064] [23]
- [0065] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.
- [0066] [24]
- [0067] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [23] 에 기재된 의약 조성물.
- [0068] [25]
- [0069] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [24] 에 기재된 의약 조성물.
- [0070] [26]
- [0071] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [23] 내지 [25] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0072] [27]
- [0073] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물 :
- [0074] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0075] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0076] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0077] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0078] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0079] [28]
- [0080] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [1] 내지 [27] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0081] [29]
- [0082] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [1] 내지 [28] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

- [0083] [30]
- [0084] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,
- [0085] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식
- [0086] [화학식 2]



- [0087]
- [0088] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)
- [0089] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.
- [0090] [31]
- [0091] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [30] 에 기재된 의약 조성물.
- [0092] [32]
- [0093] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0094] [33]
- [0095] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [32] 에 기재된 의약 조성물.
- [0096] [34]
- [0097] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [32] 에 기재된 의약 조성물.
- [0098] [35]
- [0099] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [32] 내지 [34] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0100] [36]
- [0101] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0102] [37]
- [0103] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [36] 에 기재된 의약 조성물.
- [0104] [38]
- [0105] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [37] 에 기재된 의약 조성물.
- [0106] [39]
- [0107] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [36] ~ [38] 중

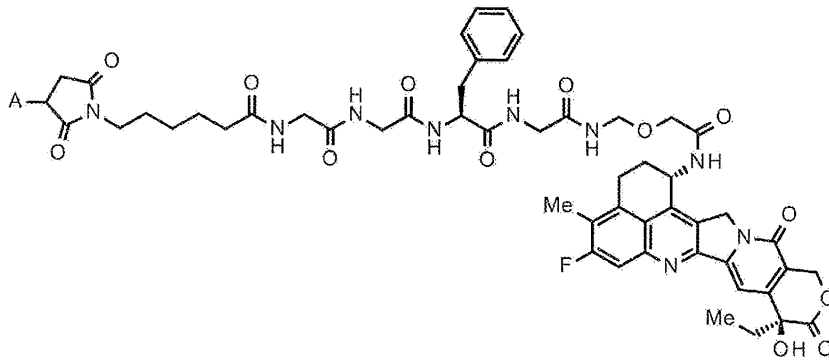
어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

- [0108] [40]
- [0109] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0110] [41]
- [0111] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [40] 에 기재된 의약 조성물.
- [0112] [42]
- [0113] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [41] 에 기재된 의약 조성물.
- [0114] [43]
- [0115] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [40] 내지 [42] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0116] [44]
- [0117] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0118] [45]
- [0119] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [44] 에 기재된 의약 조성물.
- [0120] [46]
- [0121] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [45] 에 기재된 의약 조성물.
- [0122] [47]
- [0123] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [44] 내지 [46] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0124] [48]
- [0125] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0126] [49]
- [0127] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [48] 에 기재된 의약 조성물.
- [0128] [50]
- [0129] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [49] 에 기재된 의약 조성물.
- [0130] [51]
- [0131] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [48] 내지 [50] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0132] [52]
- [0133] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [31] 에 기재된 의약 조성물.
- [0134] [53]
- [0135] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을

포함하여 이루어지는 항체인, [52] 에 기재된 의약 조성물.

- [0136] [54]
- [0137] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [53] 에 기재된 의약 조성물.
- [0138] [55]
- [0139] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [52] 내지 [54] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0140] [56]
- [0141] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [30] 내지 [55] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물 :
- [0142] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0143] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0144] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0145] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0146] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0147] [57]
- [0148] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [30] 내지 [56] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0149] [58]
- [0150] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [30] 내지 [57] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0151] [59]
- [0152] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,
- [0153] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0154] [화학식 3]



[0155]

[0156] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0157] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.

[0158] [60]

[0159] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [59] 에 기재된 치료 방법.

[0160] [61]

[0161] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.

[0162] [62]

[0163] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [61] 에 기재된 치료 방법.

[0164] [63]

[0165] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [61] 에 기재된 치료 방법.

[0166] [64]

[0167] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [61] 내지 [63] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0168] [65]

[0169] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.

[0170] [66]

[0171] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [65] 에 기재된 치료 방법.

[0172] [67]

[0173] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [66] 에 기재된 치료 방법.

[0174] [68]

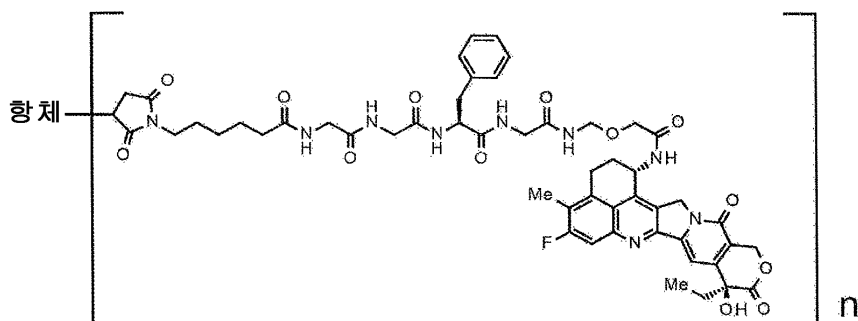
[0175] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [65] ~ [67] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0176] [69]

[0177] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.

[0178]	[70]
[0179]	항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [69] 에 기재된 치료 방법.
[0180]	[71]
[0181]	항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [70] 에 기재된 치료 방법.
[0182]	[72]
[0183]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [69] 내지 [71] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
[0184]	[73]
[0185]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.
[0186]	[74]
[0187]	항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [73] 에 기재된 치료 방법.
[0188]	[75]
[0189]	항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [74] 에 기재된 치료 방법.
[0190]	[76]
[0191]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [73] 내지 [75] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
[0192]	[77]
[0193]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.
[0194]	[78]
[0195]	항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [77] 에 기재된 치료 방법.
[0196]	[79]
[0197]	항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [78] 에 기재된 치료 방법.
[0198]	[80]
[0199]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [77] 내지 [79] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
[0200]	[81]
[0201]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [60] 에 기재된 치료 방법.
[0202]	[82]
[0203]	항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [81] 에 기재된 치료 방법.
[0204]	[83]
[0205]	항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [82] 에 기재된 치료 방법.

- [0206] [84]
- [0207] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [81] 내지 [83] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0208] [85]
- [0209] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [59] 내지 [84] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법 :
- [0210] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0211] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0212] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0213] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0214] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0215] [86]
- [0216] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [59] 내지 [85] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0217] [87]
- [0218] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [59] 내지 [86] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0219] [88]
- [0220] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,
- [0221] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식
- [0222] [화학식 4]



- [0223]
- [0224] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

- [0225] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.
- [0226] [89]
- [0227] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [88] 에 기재된 치료 방법.
- [0228] [90]
- [0229] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.
- [0230] [91]
- [0231] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [90] 에 기재된 치료 방법.
- [0232] [92]
- [0233] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [90] 에 기재된 치료 방법.
- [0234] [93]
- [0235] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [90] 내지 [92] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0236] [94]
- [0237] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.
- [0238] [95]
- [0239] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [94] 에 기재된 치료 방법.
- [0240] [96]
- [0241] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [95] 에 기재된 치료 방법.
- [0242] [97]
- [0243] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [94] ~ [96] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0244] [98]
- [0245] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.
- [0246] [99]
- [0247] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [98] 에 기재된 치료 방법.
- [0248] [100]
- [0249] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [99] 에 기재된 치료 방법.
- [0250] [101]
- [0251] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [98] 내지 [100] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0252] [102]
- [0253] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.

- [0254] [103]
- [0255] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [102] 에 기재된 치료 방법.
- [0256] [104]
- [0257] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [103] 에 기재된 치료 방법.
- [0258] [105]
- [0259] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [102] 내지 [104] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0260] [106]
- [0261] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.
- [0262] [107]
- [0263] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [106] 에 기재된 치료 방법.
- [0264] [108]
- [0265] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [107] 에 기재된 치료 방법.
- [0266] [109]
- [0267] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [106] 내지 [108] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0268] [110]
- [0269] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [89] 에 기재된 치료 방법.
- [0270] [111]
- [0271] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [110] 에 기재된 치료 방법.
- [0272] [112]
- [0273] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [111] 에 기재된 치료 방법.
- [0274] [113]
- [0275] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [110] 내지 [112] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0276] [114]
- [0277] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [88] 내지 [113] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법 :
- [0278] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0279] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

- [0280] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0281] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0282] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0283] [115]
- [0284] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [88] 내지 [114] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0285] [116]
- [0286] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [88] 내지 [115] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0287] [117]
- [0288] 항 SIRP α 항체와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한
- [0289] 식
- [0290] [화학식 5]
-
- [0291]
- [0292] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0293] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트.
- [0294] [118]
- [0295] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [117] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0296] [119]
- [0297] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [118] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0298] [120]
- [0299] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [119] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0300] [121]
- [0301] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노

산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [119] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

- [0302] [122]
- [0303] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [119] 내지 [121] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0304] [123]
- [0305] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [118] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0306] [124]
- [0307] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [123] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0308] [125]
- [0309] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [124] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0310] [126]
- [0311] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [123] ~ [125] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0312] [127]
- [0313] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [118] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0314] [128]
- [0315] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [127] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0316] [129]
- [0317] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [128] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0318] [130]
- [0319] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [127] 내지 [129] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0320] [131]
- [0321] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [130] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0322] [132]
- [0323] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [131] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0324] [133]
- [0325] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [132] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0326] [134]
- [0327] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [131] 내지 [133] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0328] [135]
- [0329] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [118] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

- [0330] [136]
- [0331] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [135] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0332] [137]
- [0333] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [136] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0334] [138]
- [0335] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [135] 내지 [137] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0336] [139]
- [0337] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [118] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0338] [140]
- [0339] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [139] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0340] [141]
- [0341] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [140] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0342] [142]
- [0343] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [139] 내지 [141] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0344] [143]
- [0345] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [117] 내지 [142] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트 :
- [0346] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0347] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0348] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0349] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0350] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0351] [144]
- [0352] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [117] 내지 [143] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0353] [145]
- [0354] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 전암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광

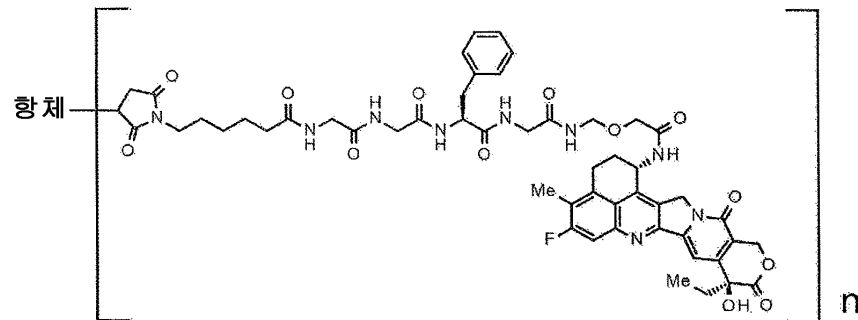
암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [117] 내지 [144] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[146]

항 SIRP α 항체와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한

식

[화학식 6]



(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트.

[147]

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [146] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[148]

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[149]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [148] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[150]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [148] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[151]

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [148] 내지 [150] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[152]

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[153]

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [152] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

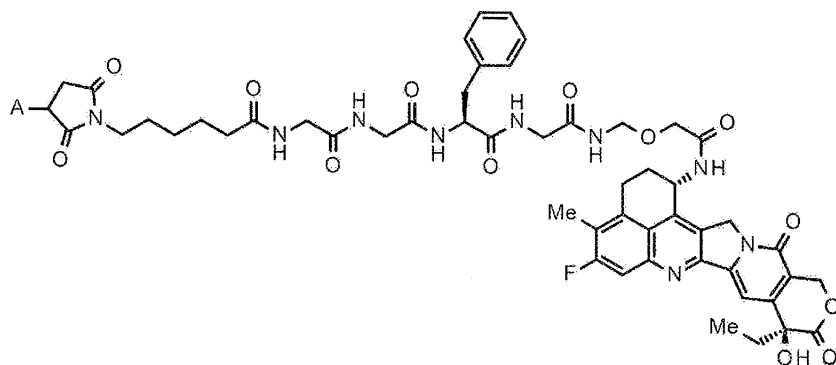
[154]

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [153] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0378]	[155]
[0379]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [152] ~ [154] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0380]	[156]
[0381]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0382]	[157]
[0383]	항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [156] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0384]	[158]
[0385]	항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [157] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0386]	[159]
[0387]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [156] 내지 [158] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0388]	[160]
[0389]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0390]	[161]
[0391]	항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [160] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0392]	[162]
[0393]	항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [161] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0394]	[163]
[0395]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [160] 내지 [162] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0396]	[164]
[0397]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0398]	[165]
[0399]	항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [164] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0400]	[166]
[0401]	항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [165] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0402]	[167]
[0403]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [164] 내지 [166] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0404]	[168]
[0405]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [147] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
[0406]	[169]

- [0407] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [168] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0408] [170]
- [0409] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [169] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0410] [171]
- [0411] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [168] 내지 [170] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0412] [172]
- [0413] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인 [146] 내지 [171] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트 :
- [0414] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0415] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0416] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0417] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0418] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0419] [173]
- [0420] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [146] 내지 [172] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0421] [174]
- [0422] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [146] 내지 [173] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.
- [0423] [175]
- [0424] 항 SIRP α 항체와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의학의 제조를 위한 식

[0425] [화학식 7]



[0426]

[0427] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0428] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0429] [176]

[0430] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [175] 에 기재된 사용.

[0431] [177]

[0432] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [176] 에 기재된 사용.

[0433] [178]

[0434] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [177] 에 기재된 사용.

[0435] [179]

[0436] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [177] 에 기재된 사용.

[0437] [180]

[0438] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [177] 내지 [179] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0439] [181]

[0440] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [176] 에 기재된 사용.

[0441] [182]

[0442] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [181] 에 기재된 사용.

[0443] [183]

[0444] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [182] 에 기재된 사용.

[0445] [184]

[0446] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [181] ~ [183] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0447] [185]

[0448] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [176] 에 기재된 사용.

- [0449] [186]
- [0450] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [185] 에 기재된 사용.
- [0451] [187]
- [0452] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [186] 에 기재된 사용.
- [0453] [188]
- [0454] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [185] 내지 [187] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0455] [189]
- [0456] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [176] 에 기재된 사용.
- [0457] [190]
- [0458] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [189] 에 기재된 사용.
- [0459] [191]
- [0460] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [190] 에 기재된 사용.
- [0461] [192]
- [0462] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [189] 내지 [191] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0463] [193]
- [0464] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [176] 에 기재된 사용.
- [0465] [194]
- [0466] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [193] 에 기재된 사용.
- [0467] [195]
- [0468] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [194] 에 기재된 사용.
- [0469] [196]
- [0470] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [193] 내지 [195] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0471] [197]
- [0472] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [176] 에 기재된 사용.
- [0473] [198]
- [0474] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [197] 에 기재된 사용.
- [0475] [199]
- [0476] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [198] 에 기재된 사용.

- [0477] [200]
- [0478] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [197] 내지 [199] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0479] [201]
- [0480] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [175] ~ [200] 중 어느 한 항에 기재된 사용 :
- [0481] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0482] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0483] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0484] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및
- [0485] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.
- [0486] [202]
- [0487] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [175] 내지 [201] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0488] [203]
- [0489] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [175] 내지 [202] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0490] [204]
- [0491] 항 SIRP α 항체와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 식
- [0492] [화학식 8]
- The chemical structure represents a conjugate where a linker (항체) is connected to a complex molecule. The complex molecule features a long alkyl chain, a benzamide group, and a complex polycyclic system with a fluorine atom, a methyl group, and a hydroxyl group. The entire structure is enclosed in brackets with a subscript 'n'.
- [0493]
- [0494] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)
- [0495] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0496]	[205]
[0497]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [204] 에 기재된 사용.
[0498]	[206]
[0499]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인, [205] 에 기재된 사용.
[0500]	[207]
[0501]	항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [206] 에 기재된 사용.
[0502]	[208]
[0503]	항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [206] 에 기재된 사용.
[0504]	[209]
[0505]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [206] 내지 [208] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
[0506]	[210]
[0507]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인, [205] 에 기재된 사용.
[0508]	[211]
[0509]	항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [210] 에 기재된 사용.
[0510]	[212]
[0511]	항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [211] 에 기재된 사용.
[0512]	[213]
[0513]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [210] ~ [212] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
[0514]	[214]
[0515]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인, [205] 에 기재된 사용.
[0516]	[215]
[0517]	항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [214] 에 기재된 사용.
[0518]	[216]
[0519]	항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [215] 에 기재된 사용.
[0520]	[217]
[0521]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [214] 내지 [216] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
[0522]	[218]
[0523]	항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인, [205] 에 기재된 사용.
[0524]	[219]

- [0525] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [218] 에 기재된 사용.
- [0526] [220]
- [0527] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [219] 에 기재된 사용.
- [0528] [221]
- [0529] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [218] 내지 [220] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0530] [222]
- [0531] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인, [205] 에 기재된 사용.
- [0532] [223]
- [0533] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [222] 에 기재된 사용.
- [0534] [224]
- [0535] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [223] 에 기재된 사용.
- [0536] [225]
- [0537] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [222] 내지 [224] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0538] [226]
- [0539] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인, [205] 에 기재된 사용.
- [0540] [227]
- [0541] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [226] 에 기재된 사용.
- [0542] [228]
- [0543] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [227] 에 기재된 사용.
- [0544] [229]
- [0545] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [226] 내지 [228] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0546] [230]
- [0547] 항 SIRP α 항체가 이하의 (1) ~ (5) 중 어느 한 항에 기재된 항체인, [204] 내지 [229] 중 어느 한 항에 기재된 사용 :
- [0548] (1) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0549] (2) 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;
- [0550] (3) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열

번호 15 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ;

[0551] (4) 서열 번호 14 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 466 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체 ; 및

[0552] (5) (1) 내지 (4) 의 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체.

[0553] [231]

[0554] 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [204] 내지 [230] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0555] [232]

[0556] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종, 두경부암, 간세포암, 자궁경부암, 뇌종양, 신경교종, 안종양, 갑상선암, 흉선암, 담낭암, 림프종, 백혈병, 및 골수 이형성 증후군으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [204] 내지 [231] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

발명의 효과

[0557] 본 발명에 의해, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물, 및/또는 특정한 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0558] 도 1 은, 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 1) 을 나타낸 도면이다.
 도 2 는, 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 2) 을 나타낸 도면이다.
 도 3 은, 항 HER3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 3) 을 나타낸 도면이다.
 도 4 는, 항 HER3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 4) 을 나타낸 도면이다.
 도 5 는, 항 TROP2 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 5) 을 나타낸 도면이다.
 도 6 은, 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 6) 을 나타낸 도면이다.
 도 7 은, 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 7) 을 나타낸 도면이다.
 도 8 은, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 8) 을 나타낸 도면이다.
 도 9 는, 항 GPR20 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 9) 을 나타낸 도면이다.
 도 10 은, 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 10) 을 나타낸 도면이다.
 도 11 은, 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 11) 을 나타낸 도면이다.
 도 12 는, 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 12) 을 나타낸 도면이다.
 도 13 은, 인간화 항 SIRP α 항체 D13 의 hH1 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 13) 을 나타낸 도면이다.
 도 14 는, 인간화 항 SIRP α 항체 D13 의 hH2 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 14) 을 나타낸 도면이다.
 도 15 는, 인간화 항 SIRP α 항체 D13 의 hL2 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 15) 을 나타낸 도면이다.
 도 16 은, 인간화 항 SIRP α 항체 D13 의 hL3 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 16) 을 나타낸 도면이다.
 도 17 은, 인간화 항 SIRP α 항체 D13 의 hL4 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 17) 을 나타낸 도면이다.
 도 18 은, 항 SIRP α 항체 cD13 의 CDR 서열 (서열 번호 18 ~ 23) 을 나타내는 도면이다.
 도 19 는, OSE-172 항체 중사슬 (OSE-172_hG4Pro) 의 아미노산 서열 (서열 번호 24) 및 경사슬 (OSE-172_hK)

의 아미노산 서열 (서열 번호 25) 을 나타내는 도면이다.

도 20 은, KWAR23 항체 중사슬 (KWAR23_hG4Pro) 의 아미노산 서열 (서열 번호 26) 및 경사슬 (KWAR23_hK) 의 아미노산 서열 (서열 번호 27) 을 나타내는 도면이다.

도 21 은, ADU-1805 항체 중사슬 (ADU-1805_hG2) 의 아미노산 서열 (서열 번호 28) 및 경사슬 (ADU-1805_hK) 의 아미노산 서열 (서열 번호 29) 을 나타내는 도면이다.

도 22 는, 5C12 항마우스 SIRP α 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 30) 및 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 31) 을 나타내는 도면이다.

도 23 은, YW243.55S70 항마우스 · 인간 항 PD-L1 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 32) 및 경사슬 (서열 번호 33) 을 나타내는 도면이다.

도 24 는, 화합물 (A) 에 의한 in vitro ICD 유도에 있어서의 ATP 및 HMGB1 의 방출을 나타낸 도면이다.

도 25 는, 화합물 (A) 에 의한 in vitro ICD 유도에 있어서의 세포 표면 상의 Calreticulin (CRT) 의 발현을 나타낸 도면이다.

도 26 은, 화합물 (A) 에 의한 in vitro ICD 유도에 있어서의 HMGB1 의 방출을 나타낸 도면이다. ICD 가 유도된 마우스 대장암 세포는, 도 27 의 시험에 있어서 마우스에 이식되어 있다.

도 27 은, 화합물 (A) 에 의한 in vivo ICD 유도에 의한 종양에 대한 면역 기억의 형성 (vaccination 효과) 을 나타낸 도면이다.

도 28 은, 도 27 의 시험에 있어서 마우스 대장암 세포를 이식한 마우스로부터 적출된 비장 중의 IFN γ 산생 비장 세포수를 나타낸 도면이다.

도 29 는, 도 27 의 시험에 있어서 마우스 대장암 세포를 이식하여 PBS 를 투여한 마우스로부터 적출된 비장 중의 T 세포의 population 해석의 결과를 나타낸 도면이다.

도 30 은, 도 27 의 시험에 있어서 마우스 대장암 세포를 이식한 마우스로부터 적출된 비장 중의 T 세포의 population 해석의 결과를 나타낸 도면이다.

도 31 의 (도 31A) 는, 인간 위암 세포에 대한 항 SIRP α 항체 및/또는 항체-약물 콘주게이트 (1) 에 의한 ADCP 활성을 나타낸 도면이다. (도 31B) 는, 인간 위암 세포에 대한 항 SIRP α 항체 및/또는 항체-약물 콘주게이트 (2) 에 의한 ADCP 활성을 나타낸 도면이다. (도 31C) 는, 인간 위암 세포에 대한 항 SIRP α 항체 및 항체-약물 콘주게이트 (1) 에 의한 ADCP 활성의, 항 SIRP α 항체 농도 의존적인 증강을 나타낸 도면이다. (도 31D) 는, 인간 위암 세포에 대한 항 SIRP α 항체 및 항체-약물 콘주게이트 (2) 에 의한 ADCP 활성의, 항 SIRP α 항체 농도 의존적인 증강을 나타낸 도면이다.

도 32 는, HER2 발현 마우스 유방암 세포를 이식한 마우스에 있어서의 항 SIRP α 항체, 항 PD-L1 항체 및/또는 항체-약물 콘주게이트 (1) 에 의한 항종양 효과를 나타낸 도면이다.

도 33 은, TROP2 발현 마우스 대장암 세포를 이식한 마우스에 있어서의 항 SIRP α 항체 및/또는 항체-약물 콘주게이트 (2) 에 의한 항종양 효과를 나타낸 도면이다.

도 34 는, HER3 발현 마우스 대장암 세포를 이식한 마우스에 있어서의 항 SIRP α 항체 및/또는 항체-약물 콘주게이트 (3) 에 의한 항종양 효과를 나타낸 도면이다.

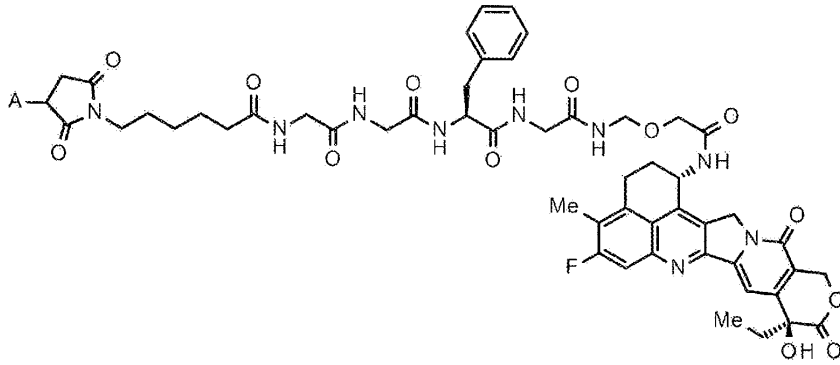
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0559] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 바람직한 형태에 대해 설명한다. 또한, 이하에 설명하는 실시형태는, 본 발명의 대표적인 실시형태의 일례를 나타낸 것이고, 이에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되는 일은 없다.

[0560] 1. 항체-약물 콘주게이트

[0561] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0562] [화학식 9]



[0563]

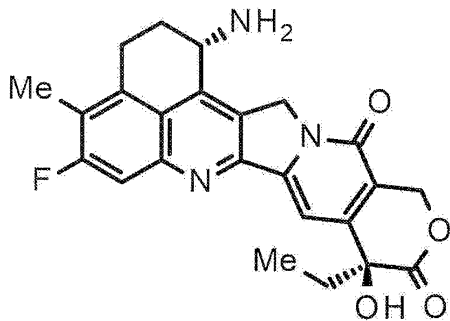
[0564] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0565] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트이다.

[0566] 본 발명에 있어서는, 항체-약물 콘주게이트 중, 링커 및 약물로 이루어지는 부분 구조를 「약물 링커」 라고 칭한다. 이 약물 링커는 항체의 사슬간의 디설파이드 결합 부위 (2 개 지점의 중사슬-중사슬간, 및 2 개 지점의 중사슬-경사슬간) 에 있어서 생성된 티올기 (바꿔 말하면, 시스테인 잔기의 황 원자) 에 결합하고 있다.

[0567] 본 발명의 약물 링커는, 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸 (IUPAC 명 : (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-1,2,3,9,12,15-헥사하이드로-9-하이드록시-4-메틸-10H,13H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13-디온, (화학명 : (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온으로서 나타낼 수도 있다)) 을 구성 요소로 하고 있다. 엑사테칸은, 식

[0568] [화학식 10]

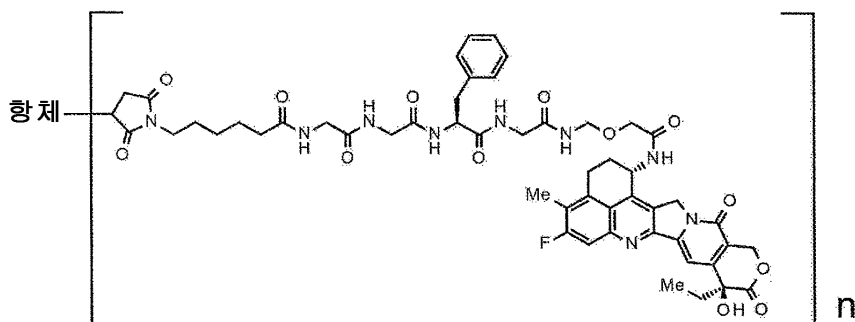


[0569]

[0570] 으로 나타내는, 항종양 효과를 갖는 캠프토테신 유도체이다.

[0571] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 다음 식으로 나타낼 수도 있다.

[0572] [화학식 11]

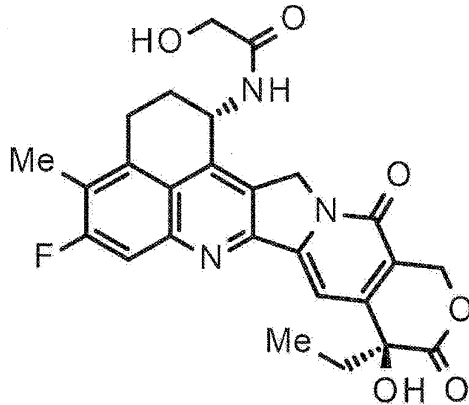


[0573]

[0574] 여기서, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있다. 또, n 은 이른바 평균 약물 결합수 (DAR ; Drug-to-Antibody Ratio) 와 동일한 의미이고, 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다.

[0575] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 암세포 내로 이행한 후에 링커 부분이 절단되고, 식

[0576] [화학식 12]



[0577]

[0578] 으로 나타내는 화합물을 유리한다 (이하, 화합물 (A) 라고 칭한다).

[0579] 상기 화합물은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트의 항종양 활성의 본체인 것으로 생각되고, 토포이소머라아제 I 저해 작용을 갖는 것이 확인되고 있다 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15 ; 22(20) : 5097 - 5108, Epub 2016 Mar 29).

[0580] 토포이소머라아제 I 는, DNA 의 단사슬의 절단과 재결합을 실시함으로써 DNA 의 고차 구조를 변환하여 DNA 의 합성에 관여하는 효소이다. 따라서, 토포이소머라아제 I 저해 작용을 갖는 약제는, DNA 의 합성을 저해함으로써, 세포 주기의 S 기 (DNA 합성기) 에서 세포 분열을 정지시켜, 아포토시스에 의한 세포사를 유도함으로써, 암세포의 증식을 억제할 수 있다.

[0581] 또한, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 바이스텐더 효과를 갖는 것도 알려져 있다 (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039 - 1046).

[0582] 이 바이스텐더 효과는, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가, 표적 발현 암세포에 내재화된 후, 상기 화합물이 유리되어, 표적을 발현하고 있지 않은 근방의 암세포에 대해서도 항종양 효과를 미침으로써 발휘된다.

[0583] 이 바이스텐더 효과는, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트가, 항 SIRP α 항체와 조합하여 사용되는 경우에 있어서도, 우수한 항종양 효과로서 발휘된다.

[0584] 2. 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체

[0585] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 어느 종에서 유래해도 되지만, 바람직하게는, 인간, 래트, 마우스, 및 토끼에서 유래하는 항체이다. 항체가 인간 이외의 종에서 유래하는 경우에는, 주지의 기술을 사용하여, 키메라화 또는 인간화되는 것이 바람직하다. 본 발명의 항체는, 폴리클로날 항체여도 되고, 모노클로날 항체여도 되지만, 모노클로날 항체가 바람직하다.

[0586] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 바람직하게는 암세포를 표적으로 할 수 있는 성질을 갖는 것이고, 암세포를 인식할 수 있는 특성, 암세포에 결합할 수 있는 특성, 암세포 내에 도입되어 내재화되는 특성, 및/또는 암세포에 대한 살세포 활성 등을 구비하고 있는 것이 바람직하다.

[0587] 항체의 암세포에 대한 결합성은, 플루오로 사이토메트리를 사용하여 확인할 수 있다. 암세포 내로의 항체의 도입은, (1) 치료 항체에 결합하는 이차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포 내에 도입된 항체를 형광 현미경으로 가시화하는 어세이 (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751 - 761), (2) 치료 항체에 결합하는 이차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포 내에 도입된 형광량을 측정하는 어세이 (Molecular Biology of the Cell Vol.15, 5268 - 5282, December 2004), 또는 (3) 치료 항체에 결합하는 이뮤노독신을 사용하여, 세포 내에 도입되면 독소가 방출되어 세포 증식이 억제된다는 Mab-ZAP 어세이 (Bio Techniques 28 : 162 - 165, January 2000) 를 사용하여 확인할 수 있다. 이뮤노독신으로는, 디프테리아 독소의 촉매 영역과 프로테인 G 의 리콤피넌트 복합 단백질도 사용 가능하다.

[0588] 항체의 항종양 활성은, in vitro 에서는, 세포의 증식의 억제 활성을 측정함으로써 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체의 표적 단백질을 과잉 발현하고 있는 암세포주를 배양하고, 배양계에 여러 가지 농도로 항체를 첨가

하여, 포커스 형성, 콜로니 형성 및 스펜로이드 증식에 대한 억제 활성을 측정할 수 있다. in vivo 에서는, 예를 들어, 표적 단백질을 고발현하고 있는 암세포주를 이식한 누드 마우스에 항체를 투여하고, 암세포의 변화를 측정함으로써, 항종양 활성을 확인할 수 있다.

[0589] 항체 자체가 항종양 효과를 갖는 것은 바람직하지만, 항체-약물 콘주게이트는 항종양 효과를 발휘하는 화합물을 결합시키고 있으므로, 항체 자체의 항종양 효과는 필수는 아니다. 항종양성 화합물의 세포 장해성을 암세포에 있어서 특이적·선택적으로 발휘시킬 목적에서는, 항체가 내재화되어 암세포 내로 이행하는 성질이 있는 것이 중요하고, 바람직하다.

[0590] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 공지된 수단에 의해 취득할 수 있다. 예를 들어, 이 분야에서 통상 실시되는 방법을 사용하여, 항원이 되는 폴리펩티드를 동물에 면역하고, 생체 내에 생성되는 항체를 채취, 정제함으로써 얻을 수 있다. 항원의 유래는 인간에 한정되지 않고, 마우스, 래트 등의 인간 이외의 동물에서 유래하는 항원을 동물에 면역할 수도 있다. 이 경우에는, 취득된 이종 항원에 결합하는 항체와 인간 항원의 교차성을 시험함으로써, 인간의 질환에 적용 가능한 항체를 선별할 수 있다.

[0591] 또, 공지된 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495 - 497 ; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365 - 367, Plenum Press, N. Y. (1980)) 에 따라서, 항원에 대한 항체를 생성하는 항체 생성 세포와 미엘로마 세포를 융합시킴으로써 하이브리도마를 수립하여, 모노클로날 항체를 얻을 수도 있다.

[0592] 또한, 항원은 항원 단백질을 코딩하는 유전자를 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시킴으로써 얻을 수 있다. 구체적으로는, 항원 유전자를 발현 가능한 벡터를 제조하고, 이것을 숙주 세포에 도입하여 그 유전자를 발현시키고, 발현한 항원을 정제하면 된다. 상기의 유전자 조작에 의한 항원 발현 세포, 혹은 항원을 발현하고 있는 세포주를 동물에 면역하는 방법을 사용함으로써도 항체를 취득할 수 있다.

[0593] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 인간에 대한 이종 항원성을 저하시키는 것을 목적으로 하여 인위적으로 개변한 유전자 재조합형 항체, 예를 들어, 키메라 (Chimeric) 항체, 인간화 (Humanized) 항체인 것이 바람직하고, 또는 인간 유래의 항체의 유전자 서열만을 갖는 항체, 즉 인간 항체인 것이 바람직하다. 이들 항체는, 이미 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0594] 키메라 항체로는, 항체의 가변 영역과 정상 영역이 서로 이중인 항체, 예를 들어 마우스 또는 래트 유래 항체의 가변 영역을 인간 유래의 정상 영역에 접합한 키메라 항체를 들 수 있다 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851 - 6855, (1984)).

[0595] 인간화 항체로는, 이종 항체의 상보성 결정 영역 (CDR ; complementarity determining region) 만을 인간 유래의 항체에 삽입한 항체 (Nature (1986) 321, p.522 - 525), CDR 이식법에 의해, 이종 항체의 CDR 의 서열에 더하여, 이종 항체의 일부의 프레임 워크의 아미노산 잔기도 인간 항체에 이식한 항체 (국제 공개 제90/07861호), 유전자 변환 돌연변이 유발 (gene conversion mutagenesis) 스트레티지를 사용하여 인간화한 항체 (미국 특허 제5821337호) 를 들 수 있다.

[0596] 인간 항체로는, 인간 항체의 중사슬과 경사슬의 유전자를 포함하는 인간 염색체 단편을 갖는 인간 항체 생성 마우스를 사용하여 제조한 항체 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997) 16, p.133 - 143 ; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, p.3447 - 3448 ; Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology : Basic and Applied Aspects vol.10, p.69 - 73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999 ; Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722 - 727 등을 참조.) 를 들 수 있다. 혹은, 인간 항체 라이브러리에서 선별한 파지 디스플레이에 의해 취득한 항체 (Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43 (7), p.2301 - 2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1 (2), p.189 - 203 ; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology (2002) 109 (3), p.427 - 431 등 참조.) 도 들 수 있다.

[0597] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체에는, 항체의 수식체도 포함된다. 당해 수식체란, 본 발명에 관련된 항체에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는, 아미노산 골격에 대한 화학 부분의 결합, N-결합 또는 O-결합 탄수화물 사슬에 대한 화학 부분의 결합을 갖는 화학 수식체 등이 포함된다. 생물학적인 수식체에는, 번역 후 수식 (예를 들어, N-결합 또는 O-결합형 당사슬의 부가, N 말단 또는 C 말단의 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화 등) 된 것, 원핵 생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로써 N 말에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함

된다. 또, 본 발명에 관련된 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해서 표지된 것, 예를 들어, 효소 표지체, 형광 표지체, 어피니티 표지체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이와 같은 본 발명에 관련된 항체의 수식체는, 항체의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.

[0598] 또, 본 발명에 관련된 항체에 결합하고 있는 당사슬 수식을 조절하는 것 (글리코실화, 탈푸코오스화 등) 에 의해, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강시키는 것이 가능하다. 항체의 당사슬 수식의 조절 기술로는, 국제 공개 제99/54342호, 국제 공개 제00/61739호, 국제 공개 제02/31140호, 국제 공개 제2007/133855호, 및 국제 공개 제2013/120066호 등이 알려져 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 관련된 항체에는 당해 당사슬 수식이 조절된 항체도 포함된다.

[0599] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있고 (Journal of Chromatography A, 705 : 129 - 134 (1995)), 또, 동일하게 중사슬 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실되고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360 : 75 - 83(2007)). 그러나, 이들 중사슬 서열의 결실 및 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 장해 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에 관련된 항체에는, 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중사슬 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실된 결실체, 및 아미드화된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화된 중사슬) 등도 포함된다. 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에 관련된 항체의 중사슬의 카르복실 말단의 결실체는 상기의 종류에 한정되지 않는다. 본 발명에 관련된 항체를 구성하는 2 개의 중사슬은, 완전 길이 및 상기의 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬 중 어느 1 종이어도 되고, 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비 (量比) 는 본 발명에 관련된 항체를 산생하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있지만, 본 발명에 관련된 항체는, 바람직하게는 2 개의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 것을 들 수 있다.

[0600] 본 발명에 관련된 항체의 아이소 타입으로는, 예를 들어 IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 IgG1, IgG2 또는 IgG4 를 들 수 있다.

[0601] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 특별히 제한은 없지만, 예를 들어, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 CD3 항체, 항 CD30 항체, 항 CD33 항체, 항 CD37 항체, 항 CD56 항체, 항 CD98 항체, 항 DR5 항체, 항 EGFR 항체, 항 EPHA2 항체, 항 FGFR2 항체, 항 FGFR4 항체, 항 FOLR1 항체, 항 VEGF 항체, 항 CD20 항체, 항 CD22 항체, 항 CD70 항체, 항 PSMA 항체, 항 CEA 항체, 항 Mesothelin 항체, 항 A33 항체, 항 CanAg 항체, 항 Cripto 항체, 항 G250 항체, 항 MUC1 항체, 항 GPNMB 항체, 항 Integrin 항체, 항 Tenascin-C 항체, 항 SLC44A4 항체, 항 GPR20 항체, 및 항 CDH6 항체를 들 수 있고, 바람직하게는, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 및 항 CDH6 항체를 들 수 있다.

[0602] 본 발명에 있어서, 「항 HER2 항체」란, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 ; ErbB-2) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER2 와 결합함으로써 HER2 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

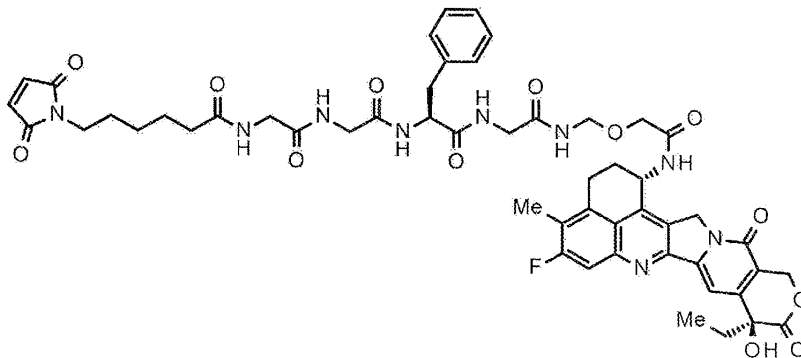
[0603] 항 HER2 항체로는, 예를 들어, 트라스투주맙 (Trastuzumab) (미국 특허 제5821337호), 퍼투주맙 (Pertuzumab) (국제 공개 제01/00245호) 을 들 수 있고, 바람직하게는 트라스투주맙을 들 수 있다.

[0604] 본 발명에 있어서, 「항 HER3 항체」란, HER3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3 ; ErbB-3) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER3 과 결합함으로써 HER3 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0605] 항 HER3 항체로는, 예를 들어, 파트리투맙 (Patritumab ; U3-1287), U1-59 (국제 공개 제2007/077028호), MM-121 (Seribantumab), 국제 공개 2008/100624호에 기재된 항 ERBB3 항체, RG-7116 (Lumretuzumab), 및 LJM-716 (Elgentumab) 을 들 수 있고, 바람직하게는, 파트리투맙, 및 U1-59 를 들 수 있다.

[0606] 본 발명에 있어서, 「항 TROP2 항체」란, TROP2 (TACSTD2 : Tumor-associated calcium signal transducer 2 ; EGP-1) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, TROP2 와 결합함으로써 TROP2 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

- [0607] 항 TROP2 항체로는, 예를 들어, hTINA1-H1L1 (국제 공개 제2015/098099호) 을 들 수 있다.
- [0608] 본 발명에 있어서, 「항 B7-H3 항체」란, B7-H3 (B cell antigen #7 homolog 3 ; PD-L3 ; CD276) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, B7-H3 과 결합함으로써 B7-H3 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.
- [0609] 항 B7-H3 항체로는, 예를 들어, M30-H1-L4 (국제 공개 제2014/057687호) 를 들 수 있다.
- [0610] 본 발명에 있어서, 「항 GPR20 항체」란, GPR20 (G Protein-coupled receptor 20) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, GPR20 과 결합함으로써 GPR20 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.
- [0611] 항 GPR20 항체로는, 예를 들어, h046-H4e/L7 (국제 공개 제2018/135501호) 을 들 수 있다.
- [0612] 본 발명에 있어서, 「항 CDH6 항체」란, CDH6 (Cadherin-6) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, CDH6 과 결합함으로써 CDH6 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.
- [0613] 항 CDH6 항체로는, 예를 들어, H01L02 (국제 공개 제2018/212136호) 를 들 수 있다.
- [0614] 3. 항체-약물 콘주게이트의 제조
- [0615] 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트의 제조에 사용되는 약물 링커 중간체는, 다음 식으로 나타난다.
- [0616] [화합식 13]



- [0617]
- [0618] 상기의 약물 링커 중간체는, N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]글리실글리실-L-페닐알라닌-N-[(2-[(1S,9S)-9-에틸-5-플루오로-9-하이드록시-4-메틸-10,13-디옥소-2,3,9,10,13,15-헥사하이드로-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-1-일]아미노)-2-옥소에톡시)메틸]글리신아미드라는 화학명으로 나타낼 수 있고, 국제 공개 제2014/057687호, 국제 공개 제2015/098099호, 국제 공개 제2015/115091호, 국제 공개 제2015/155998호, 및 국제 공개 제2019/044947호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0619] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 전술한 약물 링커 중간체와, 티올기 (또는 술포하이드릴기라고도 한다) 를 갖는 항체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0620] 술포하이드릴기를 갖는 항체는, 당업자 주지의 방법으로 얻을 수 있다 (Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56 - 136, pp.456 - 493, Academic Press(1996)). 예를 들어, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀염산염 (TCEP) 등의 환원제를, 항체내 사슬간 디설파이드 1 개당에 대해 0.3 내지 3 몰 당량 사용하여, 에틸렌디아민사아세트산 (EDTA) 등의 킬레이트제를 포함하는 완충액 중에서, 항체와 반응시킴으로써, 항체내 사슬간 디설파이드가 부분적 혹은 완전히 환원된 술포하이드릴기를 갖는 항체를 얻을 수 있다.
- [0621] 또한, 술포하이드릴기를 갖는 항체 1 개당, 2 내지 20 몰 당량의 약물 링커 중간체를 사용하여, 항체 1 개당 2 개 내지 8 개의 약물이 결합한 항체-약물 콘주게이트를 제조할 수 있다.
- [0622] 제조한 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 예를 들어, 280 nm 및 370 nm 의 2 파장에 있어서의 항체-약물 콘주게이트와 그 콘주게이션 전구체의 UV 흡광도를 측정함으로써 산출하는 방법 (UV 법) 이나, 항체-약물 콘주게이트를 환원제로 처리하여 얻어진 각 프래그먼트를 HPLC 측정에 의해 정량하여 산출하는 방법 (HPLC 법) 에 의해 실시할 수 있다.
- [0623] 항체와 약물 링커 중간체의 콘주게이션, 및 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은,

국제 공개 제2014/057687호, 국제 공개 제2015/098099호, 국제 공개 제2015/115091호, 국제 공개 제2015/155998호, 국제 공개 제2018/135501호, 및 국제 공개 제2018/212136호 등의 기재를 참고로 실시할 수 있다.

- [0624] 본 발명에 있어서, 「항 HER2 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.
- [0625] 항 HER2 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이다.
- [0626] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7.5 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 8 이다.
- [0627] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/115091호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0628] 본 발명에 있어서, 「항 HER3 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.
- [0629] 항 HER3 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 26 내지 35에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 50 내지 65에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 98 내지 106에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 24 내지 39에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 56 내지 62에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 95 내지 103에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 1 내지 117에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 1 내지 113에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.
- [0630] 항 HER3 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7.5 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 8 이다.
- [0631] 항 HER3 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/155998호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0632] 본 발명에 있어서, 「항 TROP2 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.
- [0633] 항 TROP2 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 118 내지 129에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2,

및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 109 내지 117 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 140 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0634] 항 TROP2 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 5 이고, 더욱 더 바람직하게는 3.5 내지 4.5 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 4 이다.

[0635] 항 TROP2 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/098099호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0636] 본 발명에 있어서, 「항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0637] 항 B7-H3 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0638] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 5 이고, 더욱 더 바람직하게는 3.5 내지 4.5 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 4 이다.

[0639] 본 발명에 있어서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2014/057687호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0640] 본 발명에 있어서, 「항 GPR20 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0641] 항 GPR20 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 45 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 78 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 131 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 109 내지 117 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 142 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0642] 항 GPR20 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7.5 내지 8 이고, 더욱

더 바람직하게는 약 8 이다.

- [0643] 항 GPR20 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2018/135501호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0644] 본 발명에 있어서, 「항 CDH6 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.
- [0645] 항 CDH6 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 45 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 78 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 109 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 보다 바람직하게는, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이고, 더욱 더 바람직하게는, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.
- [0646] 항 CDH6 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 7.5 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 약 8 이다.
- [0647] 항 CDH6 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2018/212136호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0648] 4. 항 SIRP α 항체
- [0649] SIRP α (signal regulatory protein α) 는, 매크로파지, 수상 세포, 호중구 등의 미엘로이드 세포, 및 글리아 세포에 존재하는 Ig 슈퍼 패밀리의 1 회 막관통형 분자이다. 세포의 영역은 1 개의 IgV 도메인과 2 개의 IgC 도메인으로 이루어지고, CD47 과의 결합 부위인 IgV 도메인에 대해서는, 인간에서는 V1 ~ V10 의 10 종류의 베어리언트가 보고되어 있다. SIRP α 단백질의 세포외 IgV 도메인은, SIRP α 단백질을 구성하는 3 개의 세포외 Ig 형 도메인 중 하나인 IgV 도메인이다. 이 중, V1 및 V2 가 메이저한 베어리언트이고, 본 발명의 항 SIRP α 항체는, 메이저한 베어리언트인 V1 및 V2 를 포함하는 모든 베어리언트에 결합한다. 본 발명에 있어서, 「SIRP α 」를 「SIRPA」라고 칭하는 경우가 있다.
- [0650] 인간 SIRP α 단백질의 아미노산 서열은, GenBank Accession No. : NP_001035111 에 개시되어 있다.
- [0651] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 「2. 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체」에 기재된 방법과 동일한 방법에 의해 취득할 수 있다.
- [0652] 본 발명에서 사용하는 모노클로날 항체는, 마우스, 래트, 토끼, 햄스터, 모르모트, 말, 원숭이, 개, 돼지, 소, 염소, 양 등의 포유 동물을 SIRP α 또는 그 단편을 면역원으로서 면역하고, 비장 세포 등과 미엘로마 세포를 융합하여, 하이브리도마를 제조하고, 하이브리도마가 산생 분비하는 항체로서 얻을 수 있다. 하이브리도마는 공지된 방법으로 제조할 수 있다.
- [0653] 면역원으로서의 SIRP α 는 서열 정보에 기초하여 화학 합성할 수도 있고, 또는 단백질을 코딩하는 DNA 서열 정보에 기초하여 공지된 방법으로 리코비넨트 단백질로서 얻을 수도 있다.
- [0654] 항체의 스크리닝은 임의의 방법으로 실시할 수 있지만, 바람직하게는, SIRP α 를 코딩하는 DNA 로 트랜스펙트한 동물 세포를 사용한 Cell-ELISA 에 의해 스크리닝하면 된다.
- [0655] 본 발명에서 사용하는 항 SIRP α 항체는, SIRP α 와 CD47 의 결합을 저해한다.
- [0656] 종양 세포는 CD47 을 고발현하고 있고, 탐식능을 갖는 탐식 세포에 발현하고 있는 SIRP α 와 CD47 이 결합하여 상호 작용함으로써, 탐식 세포에 "Don't-eat-me" 신호를 전달하여, 탐식 세포에 의한 탐식으로부터 벗어나 있다. 항 SIRP α 항체는, SIRP α 와 CD47 의 결합을 저해함으로써, 종양 세포로부터 탐식 세포에 "Don't-eat-me" 신호가 전달되는 것을 저해하여, 탐식 세포에 의한 종양 세포의 탐식 작용을 증강시킨다. 그 결과,

항종양 효과를 발휘할 수 있다. 탐식능을 갖는 탐식 세포로서, M1 형, M2 형 매크로파지 등의 매크로파지나 imDC (미성숙 수상 세포) 등의 수상 세포 등을 들 수 있다.

- [0657] 이 때, 항 SIRP α 항체가 이펙터 기능을 갖고, 매크로파지 등의 탐식 세포나 내추럴 킬러 세포나 T 세포 등의 이펙터 세포의 Fc γ 리셉터 등의 Fc 리셉터에 결합하면, ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity : 항체 의존성 세포 상해) 나 ADCP (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis : 항체 의존성 세포 탐식능) 에 의해 PBMC (말초혈 단핵구) 나 매크로파지 등의 자기의 이펙터 세포를 공격해 버린다.
- [0658] 자기의 세포에 대한 공격을 피하기 위해, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 이펙터 기능이 저감되어 있다. 그 결과, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 단순히 SIRP α 와 CD47 의 결합을 억제하는 작용만을 갖고, 이펙터 세포의 Fc 리셉터에는 결합하지 않아, 이펙터 기능을 발휘하지 않는다.
- [0659] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 자기의 면역 세포를 공격하는 일이 없기 때문에, 부작용없이 의약으로서 안전하게 사용할 수 있다.
- [0660] 단, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 이펙터 기능이 저감되어 있기 때문에, 단독으로는 충분한 항종양 효과를 발휘하지 않는다. 그 때문에, 다른 항종양제와 병용하여 사용한다.
- [0661] 이펙터 기능을 저감시키기 위해서는, 항 SIRP α 항체의 Fc 부분이 매크로파지나 T 세포의 Fc 리셉터에 결합하지 않는 것이 필요하다. 이 때문에, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 서브 클래스는 IgG4 유래의 것으로 치환되어 있다. 일반적으로 인간 IgG 서브 클래스 중에서, IgG4 는 ADCC 활성, CDC 활성 및/또는 ADCP 활성 등의 이펙터 기능이 낮은 서브 클래스로서 알려져 있다 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351 - 1361, 1987). IgG4 는, 치료용 항체가 정상 장기에 발현하는 분자를 표적으로 하기 위해서 사용되는 경우에, 이펙터 기능을 통한 세포 장해에 의한 독성을 회피하기 위한 IgG 포맷의 하나로서 이용된다 (옵디보 등). 단, IgG4 서브 클래스의 이펙터 기능이 낮다고 해도, 전혀 없는 것은 아니다. 그래서, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는 중사슬 정상 영역에 이펙터 기능을 더욱 저감시키는 변이, 즉 ADCC 및/또는 ADCP 활성의 저감을 초래하는 1 아미노산 이상의 치환 등의 변이를 도입하고 있다. 그러한 변이로서, Kabat 들에 의한 EU 인덱스 (Kabat et. al., Sequences of proteins of immunological interest, 1991 Fifth edition) 에 의해 나타나는 234 위치의 페닐알라닌의 알라닌으로의 치환 (F234A) 및 235 위치의 류신의 알라닌으로의 치환 (L235A) 을 들 수 있다 (Parekh et al., mAbs, 310 - 318, 2012). 이와 같은 항체의 변이를 FALA 변이라고 부른다.
- [0662] 또, IgG4 는 항체 중사슬간의 SS 결합의 형성이 안정적이지 않기 때문에, 안정성을 높이기 위해서, 항체 중사슬간의 SS 결합의 형성을 촉진시키는 변이를 도입한다. 이와 같은 변이로서, Kabat 들에 의한 EU 인덱스에 의해 나타나는 228 위치의 세린의 프롤린으로의 치환 (S228P) 을 들 수 있다 (ANGAL et. al., Molecular Immunology, 105 - 108, 1993). 이 항체의 변이를 PRO 변이라고 부른다.
- [0663] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 정상 영역에는, 상기의 FALA 변이 및 PRO 변이가 동시에 도입되어 있어도 된다 (Vafa et. al., Methods, 65, 114 - 126, 2014). FALA 변이 및 Pro 변이의 양방의 변이를 갖는 IgG4 중사슬을 「IgG4proFALA」 타입 중사슬, 「IgG4PFALA」 타입 중사슬 또는 「IgG4pf」 타입 중사슬이라고도 부른다.
- [0664] 인간 IgG1 은, 인간 IgG 서브 클래스 중에서, 보체 결합을 통한 CDC 활성, 항체 의존적인 세포 장해 활성과 같은 이펙터 기능이 매우 강하고 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351 - 1361, 1987), 치료용 항체로 암에 고발현하는 분자를 표적으로 하는 경우에, 이펙터 기능을 통한 세포 장해에 의한 암세포의 세포사 유도를 촉진함으로써 치료 효과를 나타내는 IgG 포맷으로서 이용된다 (trastuzumab, rituximab 등). 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 아이소 타입으로서 IgG1 을 사용하는 경우에는, 정상 영역의 아미노산 잔기의 일부를 치환함으로써, 이펙터 기능을 조정하는 것이 가능하다 (W088/007089, W094/28027, W094/29351 참조). 이펙터 기능을 감약시킨 IgG1 의 변이체로는, IgG1 LALA (IgG1-L234A, L235A), IgG1 LAGA (IgG1-L235A, G237A) 등을 들 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 정상 영역으로서, 이들 변이가 도입된 IgG1 중사슬 정상 영역을 사용할 수도 있다.
- [0665] 인간 IgG2 는, 인간 IgG 서브 클래스 중에서, 보체 결합을 통한 CDC 활성, 항체 의존적인 세포 장해 활성과 같은 이펙터 기능이 매우 약하고 (Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1351 - 1361, 1987), 치료용 항체로 정상 장기에 발현하는 분자를 표적으로 하는 경우에 이펙터 기능을 통한 세포 장해에 의한 독성을 회피하기 위한 IgG 포맷의 하나로서 이용된다 (denosumab, evolocumab, brodalumab 등). 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 정상 영역으로서, IgG2 중사슬 정상 영역을 사용할 수도 있다.

- [0666] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체에는, 항체의 수식체도 포함된다. 당해 수식체란, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는, 아미노산 골격에 대한 화학 부분의 결합, N-결합 또는 O-결합 탄수화물 사슬에 대한 화학 부분의 결합을 갖는 화학 수식체 등이 포함된다. 생물학적인 수식체에는, 번역 후 수식 (예를 들어, N-결합 또는 O-결합형 당사슬의 부가, N 말단 또는 C 말단의 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화 등) 된 것, 원핵 생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로써 N 말에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 또, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해서 표지된 것, 예를 들어, 효소 표지체, 형광 표지체, 어피니티 표지체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이와 같은 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 수식체는, 항체의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.
- [0667] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있고 (Journal of Chromatography A, 705 : 129 - 134 (1995)), 또, 동일하게 중사슬 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실되고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360 : 75 - 83(2007)). 그러나, 이들 중사슬 서열의 결실 및 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 장해 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체에는, 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중사슬 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실된 결실체, 및 아미드화된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화된 중사슬) 등도 포함된다. 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 중사슬의 카르복실 말단의 결실체는 상기의 종류에 한정되지 않는다. 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체를 구성하는 2 개의 중사슬은, 완전 길이 및 상기의 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬 중 어느 1 종이어도 되고, 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비는 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체를 산생하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있지만, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 바람직하게는 2 개의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 것을 들 수 있다.
- [0668] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 인간에 대한 이중 항원성을 저하시키기 위해서 개변한 키메라 항체 및 인간화 항체도 포함한다. 인간화 항체는 CDR 이식 항체라고도 한다.
- [0669] 키메라 항체는, 인간 이외의 동물의 항체의 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역과, 인간 항체의 경사슬 정상 영역 및 중사슬 정상 영역으로 이루어지는 항체를 말한다. 키메라 항체는, 항 SIRP α 항체를 산생하는 하이브리도마로부터 경사슬 가변 영역을 코딩하는 cDNA 및 중사슬 가변 영역을 코딩하는 cDNA 를 채취하고, 인간 항체의 경사슬 정상 영역 및 중사슬 정상 영역을 코딩하는 cDNA 를 갖는 발현 벡터에 삽입하여 키메라 항체 발현 벡터를 구축하고, 숙주 세포에 도입하여 발현시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0670] 중사슬 정상 영역은, 3 개의 도메인 C_H1, C_H2 및 C_H3 으로 구성되어 있다. 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체에 있어서는, 키메라 항체의 인간 중사슬 정상 영역은, IgG4 서브 클래스의 중사슬 정상 영역이며 Pro 변이 및 FALA 변이를 갖는 중사슬 정상 영역 IgG4proFALA 이다. 또, 경사슬 정상 영역으로는 인간 Ig 에 속하면 되고, κ 또는 λ 정상 영역이다.
- [0671] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체의 키메라 항체의 예로서, 특허문헌 4 (국제 공개 제2020/013170호) 에 기재된 래트 항인간 SIRP α 모노클로날 항체 D13 의 가변 영역을 갖는 키메라 항체, 항체 cD13 을 들 수 있다. cD13 항체는, 인간 SIRP α 와의 결합성이 높은 항체이고, SIRP α 와 CD47 의 결합의 저해 활성이 높은 항체이다.
- [0672] 항체 cD13 은, 경사슬 가변 영역의 CDR (상보성 결정 영역) 로서, 서열 번호 21 로 나타내는 아미노산 서열 (GASKSVRTYMH) 로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 22 로 나타내는 아미노산 서열 (SASNLEA) 로 이루어지는 CDRL2, 서열 번호 23 으로 나타내는 아미노산 서열 (QQSNEPPYT) 로 이루어지는 CDRL3 을 포함하고, 또한 중사슬 가변 영역의 CDR 로서, 서열 번호 18 로 나타내는 아미노산 서열 (GFTFSYDYGMI) 로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 19 로 나타내는 아미노산 서열 (SISSSSSYIY) 로 이루어지는 CDRH2, 서열 번호 20 으로 나타내는 아미노산 서열 (RYYGFNYPFDY) 로 이루어지는 CDRH3 을 포함한다 (도 18).
- [0673] 즉, 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 서열 번호 21 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 22 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 서열 번호 23 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루

어지는 CDRL3 을 포함하고, 또한 중사슬 가변 영역의 CDR 로서, 서열 번호 18 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 19 로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 서열 번호 20 으로 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 항체이다.

[0674] 상기의 각 CDR 은, 각각에 나타내는 아미노산 서열에 있어서, 1 혹은 수 개, 바람직하게는 1 혹은 2 개, 더욱 바람직하게는 1 개의 아미노산이 결실, 치환, 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 CDR 도 포함한다.

[0675] 인간화 항체 (CDR 이식 항체) 는, 인간 이외의 동물의 항체의 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역의 CDR 의 아미노산 서열을 인간 항체의 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역의 적절한 위치에 이식한 항체를 말한다.

[0676] 본 발명의 인간화 항 SIRP α 항체는, 인간 SIRP α 에 결합하고, 또한, SIRP α 와 CD47 의 결합을 저해함으로써, 매크로파지의 탐식능을 증강시키는 모노클로날 항체를 생성하는 하이브리도마로부터 생성되는 인간 이외의 동물의 항체의 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역의 CDR 의 아미노산 서열을 임의의 인간 항체의 경사슬 가변 영역 및 중사슬 가변 영역의 프레임 워크 (FR : frame work) 영역에 이식한 가변 영역을 코딩하는 cDNA 를 구축하고, 인간 항체의 경사슬 정상 영역 및 중사슬 정상 영역을 코딩하는 유전자를 갖는 동물 세포용 발현 벡터에 각각 삽입하여 인간화 항체 발현 벡터를 구축하고, 동물 세포에 도입함으로써 발현시켜, 제조할 수 있다.

[0677] 구체적으로는, 항체 cD13 의 CDR 과 인간 항체의 프레임 워크 영역을 연결하도록 설계한 DNA 서열을 합성하면 된다. CDR 을 통하여 연결되는 인간 항체의 프레임 워크 영역은, CDR 이 양호한 항원 결합 부위를 형성하도록 선택된다. 또, 필요한 경우에는, 인간화 항체의 CDR 이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록, 항체의 가변 영역에 있어서의 프레임 워크 영역의 아미노산을 치환해도 된다. 인간화 항체는, 공지된 CDR 그래프팅 기술에 의해 CDR 을 이식하여 제조할 수 있다.

[0678] 상기의 방법으로, 항체 cD13 의 중사슬 및 경사슬 가변 영역의 CDR (서열 번호 18 ~ 23 에 나타내는 아미노산으로 이루어지는 6 개의 CDR) 을 갖는 인간화 항체의 중사슬로서, 가변 영역의 프레임 워크 영역의 일부의 아미노산이 치환된 중사슬로서, 특허문헌 4 (국제 공개 제2020/013170호) 에 기재된 인간화 항체 중사슬 hH1 및 인간화 항체 중사슬 hH2 를 들 수 있다. 또, 항체 D13 의 경사슬 가변 영역의 CDR 을 갖는 인간화 항체의 경사슬로서, 가변 영역의 프레임 워크 영역의 일부의 아미노산이 치환된 경사슬로서, 동일하게 특허문헌 4 (국제 공개 제2020/013170호) 에 기재된 인간화 항체 경사슬 hL2, 인간화 항체 경사슬 hL3 및 인간화 항체 경사슬 hL4 를 들 수 있다.

[0679] 인간화 항체 중사슬 hH1 의 전체 길이 아미노산 서열을 서열 번호 13 에 나타낸다. 또, 인간화 항체 중사슬 hH2 의 전체 길이 아미노산 서열을 서열 번호 14 에 나타낸다. 서열 번호 13 및 14 에 있어서, 1 ~ 19 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 시그널 서열, 20 ~ 139 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 가변 영역, 140 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 정상 영역의 아미노산 서열이다.

[0680] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 서열 번호 13 또는 14 의 20 ~ 139 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 가변 영역과 140 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 정상 영역을 갖는 항체를 포함한다.

[0681] 인간화 항체 경사슬 hL2 의 전체 길이 아미노산 서열을 서열 번호 15 에 나타낸다. 또, 인간화 항체 경사슬 hL3 의 전체 길이 아미노산 서열을 서열 번호 16 에 나타낸다. 또한, 인간화 항체 경사슬 hL4 의 전체 길이 아미노산 서열을 서열 번호 17 에 나타낸다. 서열 번호 15, 16 및 17 에 있어서, 1 ~ 20 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 시그널 서열, 21 ~ 127 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 가변 영역, 128 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 정상 영역의 아미노산 서열이다.

[0682] 본 발명에서 사용되는 항 SIRP α 항체는, 서열 번호 15, 16 및 17 의 21 ~ 127 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 가변 영역과 128 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬 정상 영역을 갖는 항체를 포함한다.

[0683] 인간화 항체의 중사슬 정상 영역은, IgG4 서브 클래스의 중사슬 정상 영역이며 Pro 변이 및 FALA 변이를 갖는 중사슬 정상 영역 IgG4proFALA 이다.

[0684] 인간 SIRP α 와의 결합성이 높은 항체이고, SIRP α 와 CD47 의 결합의 저해 활성이 높은 항체로서, 인간화 항체 중사슬 hH1 및 인간화 항체 경사슬 hL3 으로 이루어지는 항체 (hD13_H1L3 항체), 인간화 항체 중사슬 hH1 및 인간화 항체 경사슬 hL4 로 이루어지는 항체 (hD13_H1L4 항체), 인간화 항체 중사슬 hH2 및 인간화 항체 경사슬

hL2 로 이루어지는 항체 (hD13_H2L2 항체) 및 인간화 항체 중사슬 hH2 및 인간화 항체 경사슬 hL3 으로 이루어지는 항체 (hD13_H2L3 항체) 를 들 수 있다.

- [0685] hD13_H1L3 항체는, 서열 번호 13 의 20 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 의 21 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0686] hD13_H1L4 항체는, 서열 번호 13 의 20 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 17 의 21 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0687] hD13_H2L2 항체는, 서열 번호 14 의 20 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 15 의 21 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0688] hD13_H2L3 항체는, 서열 번호 14 의 20 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 16 의 21 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0689] 본 발명에서 사용되는 다른 항 SIRP α 항체로서, 특허문헌 1 내지 3 에 기재된 항체를 들 수 있다.
- [0690] 특허문헌 1 (국제 공개 제2017/178653호) 에 기재되는 항체의 일례로서, OSE-172 를 들 수 있다. OSE-172 의 중사슬의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 24 에, OSE-172 의 경사슬의 아미노산 서열은 서열 번호 25 에 나타나 있다. OSE-172 는, 서열 번호 24 의 20 ~ 466 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 25 의 21 ~ 239 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0691] 특허문헌 2 (국제 공개 제2018/026600호) 에 기재되는 항체의 일례로서, KWAR23 을 들 수 있다. KWAR23 의 중사슬의 아미노산 서열은 서열 번호 26 에, KWAR23 의 경사슬의 아미노산 서열은 서열 번호 27 에 나타나 있다. KWAR23 은, 서열 번호 26 의 20 ~ 459 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 27 의 21 ~ 235 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0692] 특허문헌 3 (국제 공개 제2018/190719호) 에 기재되는 항체의 일례로서, ADU-1805 를 들 수 있다. ADU-1805 의 중사슬의 아미노산 서열은 서열 번호 28 에, ADU-1805 의 경사슬의 아미노산 서열은 서열 번호 29 에 나타나 있다. ADU-1805 는, 서열 번호 28 의 20 ~ 467 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 29 의 21 ~ 234 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 경사슬을 갖는 항체이다.
- [0693] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체의 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있다 (Tsubaki et. al., Int. J. Biol. Macromol, 139 - 147, 2013). 그러나, 이 중사슬 서열의 결실은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 장해 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에는 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실된 항체도 포함된다.
- [0694] 본 발명에서 사용되는 암 치료제는, 치료에 유효량의 항 SIRP α 항체와 약학상 허용 가능한 담체, 희석제, 가용화제, 유화제, 보존제, 보조제 등을 포함시킬 수 있다. 「약학상 허용 가능한 담체」 등은, 대상 질환의 종류나 약제의 투여 형태에 따라 넓은 범위에서 적절히 선택할 수 있다. 본 발명의 항중양제의 투여 방법은 적절히 선택할 수 있지만, 예를 들어 주사 투여할 수 있고, 국소 주입, 복강내 주입, 선택적 정맥내 주입, 정맥 주사, 피하 주사, 장기 관류액 주입 등을 채용할 수 있다. 또, 주사용의 용액은, 염 용액, 글루코오스 용액, 또는 염수와 글루코오스 용액의 혼합물, 각종 완충액 등으로 이루어지는 담체를 사용하여 제제화할 수 있다. 또 분말 상태로 제제화하여, 사용시에 상기 액체 담체와 혼합하여 주사액을 조제하도록 해도 된다.
- [0695] 다른 투여 방법에 대해서도, 제제의 개발과 함께 적절히 선택할 수 있다. 예를 들어 경구 투여의 경우에는, 경구액제나 산제, 환제, 캡슐제 및 정제 등을 적용할 수 있다. 경구액제의 경우에는, 현탁제 및 시럽제 등과 같은 경구 액체 조성물로서, 물, 수크로오스, 소르비톨, 프락토오스 등의 당류, 폴리에틸렌글리콜 등의 글리콜류, 참기름, 대두유 등의 유류 (油類), 알킬파라하이드록시벤조에이트 등의 방부제, 스트로베리·플레이버, 페퍼민트 등의 플레이버류 등을 사용하여 제조할 수 있다. 산제, 환제, 캡슐제 및 정제는, 락토오스, 글루코오스, 수크로오스, 만니톨 등의 부형제, 전분, 아르기닌산소다 등의 붕괴제, 마그네슘스테아레이트, 텔크 등의 활택제, 폴리비닐알코올, 하이드록시프로필셀룰로오스, 젤라틴 등의 결합제, 지방산 에스테르 등의 표면 활성제, 글리세린 등의 가소제 등을 사용하여 제제화할 수 있다. 정제 및 캡슐제는, 투여가 용이하다는 점에 있어서, 이 발명의 조성물에 있어서의 바람직한 단위 투여 형태이다. 정제나 캡슐제를 제조할 때에는, 고체의 제조 담체가 사용된다.
- [0696] 5. Immunogenic cell death 와 항 SIRP α 항체의 관계

- [0697] Immunogenic cell death (ICD) 는 세포내 분자인 ATP, HMGB1 (High-mobility group box1 protein) 의 대량 방출이나, Calreticulin (CRT) 의 세포 표면 노출을 특징으로 하는 세포사이고, 이들 Danger signal 에 의해 면역 세포가 활성화된다. ATP 는 수상 세포 (DC) 나 매크로파지의 recruiting 와 활성화, HMGB1 은 Type I IFN 등의 염증성 사이토카인 산생 증강, CRT 는 eat-me-signal 로서 사세포로부터의 항원 도입 증강 등에 대해 각각 보고되어 있다 (Nature Reviews Immunology. 2017, 17, 97 - 111). 즉, 암세포가 ICD 를 일으켰을 경우, 암세포에 대한 면역 (항종양 면역) 을 유도할 수 있다. ICD 를 유도하는 항암제로는, Anthracycline 계열제, Oxaliplatin, Cyclophosphamide 등이 알려져 있지만, Docetaxel, Mitomycin C 등에서는 ICD 가 관찰되지 않았다. ICD 작용의 유무는, 약제 첨가에 의한 in vitro 에서의 상기 Danger-signal 의 검출에 더하여, in vivo vaccination 어세이로 평가할 수 있다. 후자는, 약제 처리 후의 암세포를 면역 정상 마우스에 이식하고, 1 주일 후에 약제 미처리의 암세포를 반대측에 이식했을 때, ICD 를 일으킨 암세포에 의해 면역 기억이 성립하고 있으면, 이식한 암세포의 생착과 증식이 저해된다고 하는 것이다 (Cancer Research, 2017, 77, 2686 - 2698).
- [0698] ICD 에 의한 면역 기억의 성립에는 수상 세포나 매크로파지와 같은 미엘로이드계 세포에 의한 암항원의 도입이 중요해진다. 이 때, 미엘로이드계 세포와 암세포간에는 SIRP α -CD47 에 의한 Don't-eat-me signal 이 작용하는 것이 추측되고, 항 SIRP α 항체 투여에 의해, 이것이 저해될 수 있기 때문에 탐식 활성이 증강되고, 결과적으로 암항원의 도입도 증강된다. 수상 세포, 매크로파지에 도입된 암항원은 세포 내에서 프로세스되어, 8 - 30 mer 의 펩티드 단편이 되어, MHC 상에 제시된다. MHC 는 class I, class II 라는 2 개의 타입이 있고, MHC-class I 에 제시된 9 mer 정도의 항원 펩티드는 CD8+T 세포를 활성화하고, MHC-class II 에 제시된 15 mer 정도의 항원 펩티드는 CD4+T 를 활성화한다. 일반적으로 외래 항원은 미엘로이드 세포 내에서 프로세스된 후, MHC-class II 에 제시되지만, 일부의 DC 서브셋은 외래 항원을 MHC-class I 에 제시하고, 암세포에 대해 세포 상해 활성을 나타내는 CD8+T 를 활성화하는 cross presentation 능력을 갖는다.
- [0699] DC 에는 cDC1 과 cDC2 라는 서브셋이 존재하고, cDC1 은 SIRP α 음성으로 cross presentation 능을 갖고, cDC2 는 SIRP α 양성으로 cross presentation 능을 갖지 않는다. 최근, 마우스 syngeneic model 을 사용한 항종양 시험에 있어서, 항 SIRP α 항체 투여에 의해, cDC1 서브셋이 증가하고, 또, 암세포와 DC, T 세포와의 공배양계에 항 SIRP α 항체를 첨가함으로써, CD8+T 세포에 대한 cross presentation 능이 증강되는 등의 학회 보고가 있다. 이러한 점에서, 항 SIRP α 항체 투여에 의해, 암세포의 탐식·암항원의 도입 촉진 뿐만 아니라, cross presentation 능이 증강되고, 결과적으로 종양 면역의 핵심인 CD8+T 세포의 유도가 증강된다.
- [0700] 살세포 활성을 갖는 약물을 탑재하는 항체-약물 콘주게이트와 ICD 유도의 관련에 대해서는, 지금까지 Tubulysin, Pyrrolobenzodiazepine (PBD), MMAE 를 탑재한 항체-약물 콘주게이트로 보고되어 있지만 (Cancer Research, 2017, 77, 2686 - 2698 또는 ONCOIMMUNOLOGY, 2019, 8(4), e1565859), TpoI 저해제인 화합물 (A) 를 payload 로 하는, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 대해서는, 지금까지 화합물 (A) 처리 세포로부터의 HMGB1 방출과, 처리 세포의 vaccination 에 의한 한정적인 항종양 효과가 보고되었을 뿐이었다 (Clin. Invest. 2020 : 130(1) : 374 - 388). 이번에, 1) 화합물 (A) 가 죽여가는 암세포로부터 HMGB1 뿐만 아니라 다른 Danger signal 방출도 유도하는 것, 2) 화합물 (A) 가, 암 미세 환경하에 존재하는 면역 세포를 활성화하여, 암항원 특이적 T 세포 집단을 증강시킴으로써 항종양 면역을 유도하는 것, 나아가서는 3) 화합물 (A) 로 유도되는 면역 반응을 항 SIRP α 항체가 높이는 것이 분명해졌다.
- [0701] 6. 의약
- [0702] 이하, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트와 항 SIRP α 항체가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 치료 방법에 대해 설명한다.
- [0703] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어도 되고, 항체-약물 콘주게이트와, 항 SIRP α 항체가, 단일 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어도 된다.
- [0704] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암의 치료를 위해서 사용할 수 있고, 바람직하게는, 유방암, 위암 (위선암이라고 부르는 경우도 있다), 대장암 (결장 직장암이라고 부르는 경우도 있고, 결장암 및 직장암을 포함한다), 폐암 (소세포 폐암 및 비소세포 폐암을 포함한다), 식도암, 두경부암 (타액선암 및 인두암을 포함한다), 위식도 접합부 선암, 담도암 (담관암을 포함한다), 담낭암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 자궁암 육종, 요로 상피암, 전립선암, 방광암, 소화관 간질 종양, 자궁경부암, 편평상피암, 복막암, 간장암, 간세포암, 자궁체암, 신장

암, 외음부암, 갑상선암, 흉선암, 음경암, 백혈병, 림프종, 악성 림프종, 형질 세포종, 골수종, 골수 이형성 증후군, 뇌종양, 신경교종, 다형 신경 교아종, 골육종, 및 멜라노머로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위해서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는, 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 암의 치료를 위해서 사용할 수 있고, 더욱 더 바람직하게는, 유방암, 위암, 폐암, 및 난소암으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 암의 치료를 위해서 사용할 수 있다.

[0705] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 중, 특히 어떠한 항체를 갖는 항체-약물 콘주게이트가 바람직한지는, 암의 종류나, 종양 마커를 검사함으로써, 결정할 수 있다. 예를 들어, 암에 HER2 의 발현이 확인된 경우에는, 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 HER3 의 발현이 확인된 경우에는, 항 HER3 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 TROP2 의 발현이 확인된 경우에는, 항 TROP2 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 B7-H3 의 발현이 확인된 경우에는, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 GPR20 의 발현이 확인된 경우에는, 항 GPR20 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 CDH6 의 발현이 확인된 경우에는, 항 CDH6 항체-약물 콘주게이트를 바람직하게 사용할 수 있다.

[0706] HER2, HER3, TROP2, B7-H3, GPR20, 및 CDH6 그리고 그 밖의 종양 마커의 유무는, 예를 들어, 암환자로부터 종양 조직을 채취하고, 포르말린 고정 파라핀 포매 (包埋) 된 검체 (FFPE) 를, 면역 조직 화학 (IHC) 법이나, 플로우 사이토미터, western blot 법 등에 의한 유전자 산물 (단백질) 레벨에서의 검사, 또는 in situ 하이브리다이제이션법 (ISH) 이나 정량적 PCR 법 (q-PCR), 마이크로 어레이 해석 등에 의한 유전자의 전사 레벨에서의 검사에 의해 확인할 수 있고, 혹은, 암환자로부터 무세포 혈중 순환 종양 DNA (ctDNA) 를 채취하고, 차세대 시퀀스 (NGS) 등의 방법을 사용한 검사에 의해 확인할 수도 있다.

[0707] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 포유 동물에 대해 바람직하게 사용할 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간에 대해 사용할 수 있다.

[0708] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과는, 예를 들어, 암세포를 피검 동물에 이식한 모델을 제조하여, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법을 실시함으로써 종양 체적의 감소나 연명 효과를 측정함으로써 확인할 수 있다. 그리고, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 항 SIRP α 항체 각각의 단독 투여에서의 항종양 효과와 비교함으로써, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 항 SIRP α 항체의 병용 효과를 확인할 수 있다.

[0709] 또, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과는, 임상 시험에 있어서, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 평가법, WHO 평가법, Macdonald 평가법, 체중 측정, 및 그 밖의 수법에 의해 확인할 수 있고, 완전 주효 (奏效) (Complete response ; CR), 부분 주효 (Partial response ; PR), 진행 (Progressive disease ; PD), 주효율 (Objective Response Rate ; ORR), 주효 기간 (Duration of response ; DoR), 무증악 생존 기간 (Progression-Free Survival ; PFS), 전체 생존 기간 (Overall Survival ; OS) 등의 지표에 의해 판정할 수 있다.

[0710] 상기 서술한 방법에 의해, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과에 대해, 기존의 암치료용 의약 조성물 및 치료 방법에 대한 우위성을 확인할 수 있다.

[0711] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암세포의 성장을 늦추고, 증식을 억제하고, 나아가서는 암세포를 파괴할 수 있다. 이들의 작용에 의해, 암환자에게 있어서, 암에 의한 증상으로부터의 해방이나, QOL 의 개선을 달성할 수 있고, 암환자의 생명을 유지하여 치료 효과가 달성된다. 암세포의 파괴에는 이르지 않는 경우에도, 암세포의 증식의 억제나 컨트롤에 의해 암환자에게 있어서 보다 높은 QOL 을 달성하면서 보다 장기의 생존을 달성시킬 수 있다.

[0712] 본 발명의 의약 조성물은, 환자에 대해서는 전신 요법으로서 적용하는 것 외에, 암조직에 국소적으로 적용하여 치료 효과를 획득할 수 있다.

[0713] 본 발명의 의약 조성물은, 1 종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 포함하여 투여될 수 있다. 약학적으로 적합성의 성분은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 항 SIRP α 항체의 투여량이나 투여 농도 등에 따라, 이 분야에 있어서 통상 사용되는 제제 첨가물 그 외에서 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 히스티딘 완충제 등의 완충제, 수크로오스 또는 트레할로오스 등의 부형제, 그리고 폴리소르베이트 80 또는 20 등의 계면 활성제를 포함하는 의약 조성물로서 투여될 수

있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트를 포함하는 의약 조성물은, 바람직하게는, 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는, 수성 주사제 또는 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있고, 더욱 더 바람직하게는, 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있다.

[0714] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트를 포함하는 의약 조성물이 수성 주사제인 경우, 바람직하게는, 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥 내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 포도당 용액을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0715] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트를 포함하는 의약 조성물이 동결건조 주사제인 경우, 바람직하게는, 주사용수에 의해 용해시킨 후, 필요량을 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥 내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 포도당 용액을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0716] 본 발명의 의약 조성물을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 도입 경로로는, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 및 복강내의 경로를 들 수 있고, 바람직하게는, 정맥내의 경로를 들 수 있다.

[0717] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 인간에 대해, 1 ~ 180 일간에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 더욱 더 바람직하게는, 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 mg/kg 의 투여량으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 회당 0.8 ~ 12.4 mg/kg 의 투여량으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항 HER2 항체-약물 콘주게이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg, 또는 8 mg/kg 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항 HER3 항체-약물 콘주게이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg, 9.6 mg/kg, 또는 12.8 mg/kg 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항 TROP2 항체-약물 콘주게이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 0.27 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 8.0 mg/kg, 또는 10.0 mg/kg 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에 관련된 항 SIRP α 항체는, 인간에 대해, 1 ~ 180 일간에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에 관련된 항 SIRP α 항체는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 mg/kg 의 투여량으로 투여할 수 있다.

[0718] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트 및 항 SIRP α 항체 이외의 암 치료제를 추가로 포함하고 있어도 된다. 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 다른 암 치료제와 병용하여 투여할 수도 있고, 이로써 항종양 효과를 증강시킬 수 있다. 이 같은 목적으로 사용되는 다른 암 치료제는, 본 발명의 의약 조성물과 동시에, 따로따로, 혹은 연속해서 개체에 투여되어도 되고, 각각의 투여 간격을 바꾸어 투여되어도 된다. 이와 같은 암 치료제로는, 항종양 활성을 갖는 약제이면 한정되지 않지만, 예를 들어, 이리노테칸 (Irinotecan, CPT-11), 시스플라틴 (Cisplatin), 카보플라틴 (Carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 플루오로우라실 (Fluorouracil, 5-FU), 젬시타빈 (Gemcitabine), 카페시타빈 (Capecitabine), 독소루비신 (Doxorubicin), 에피루비신 (Epirubicin), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 마이토마이신 C (Mitomycin C), 테가푸르 (Tegafur)·기메라실 (Gimeracil)·오테라실 (Oteracil) 배합제, 파니투무맙 (Panitumumab), 베바시주맙 (Bevacizumab), 라무시루맙 (Ramucirumab), 레고라페닙 (Regorafenib), 트리플루리딘 (Trifluridine)·티피라실 (Tipiracil) 배합제, 게피티닙 (Gefitinib), 엘로티닙 (Erlotinib), 아파티닙 (Afatinib), 메토트렉세이트 (Methotrexate), 페메트렉시드 (Pemetrexed), 타목시펜 (Tamoxifen), 토레미펜 (Toremifene), 풀베스트란트 (Fulvestrant), 류프로렐린 (Leuprorelin), 고세렐린 (Goserelin), 레트로졸 (Letrozole), 아나스트로졸 (Anastrozole), 프로게스테론 제제 (Progesterone formulation), 및 라파티닙 (Lapatinib) 으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.

[0719] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법에서는, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트 및 항 SIRP α 항체 이외에 병용하는 암 치료제로서, 면역 체크 포인트 저해제, 암항원에 특이적으로 결합하여 ADCC 및/또는 ADCP 활성을 갖는 항체 의약을 추가로 포함하고 있어도 된다. 면역 체크 포인트 저해제로는, PD-1 과, 그 리간드인 PD-L1 의 결합 저해제, 또는 CTLA4 저해제 등을 들 수 있고, 구체적으로는 항 PD-1 항체 (Nivolumab, Pembrolizumab, Cemiplimab, spartalizumab, PDR-001, 또는 BI 754091), 항 PD-L1 항체 (Atezolizumab,

Avelumab, 또는 Durbarumab), 항 CTLA4 항체 (Ipilimumab, 또는 Tremelimumab) 등을 들 수 있다. 또, 암항원에 특이적으로 반응하여 ADCC 및/또는 ADCP 활성을 갖는 항체 의약으로는, 항 CD20 항체 (Rituximab), 항 HER2 항체 (Trastuzumab, 또는 Pertuzumab), 항 EGFR 항체 (Cetuximab), 항 CD52 항체 (Alemutuzumab) 등을 들 수 있다.

[0720] ADCC 는, Fc γ 리셉터를 발현하는 비특이적 세포 상해성 세포 (예를 들어 NK 세포, 호중구, 및 매크로파지 등)가 표적 세포 상에 결합한 항체를 인식하고, 그 후에 타겟 세포의 용해를 일으키는 세포 개재성 반응을 말한다.

ADCC 를 담당하는 프라이머리 세포인 NK 세포에서는 Fc γ RIIC 와 Fc γ RIIIA 가 발현하고 있고, 단구에서는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIC 및 Fc γ RIIIA 를 발현하고 있다. 한편, ADCP 는, Fc 리셉터를 발현하는 탐식 세포 (예를 들어 매크로파지, 호중구 등)가 표적 세포 상에 결합한 항체를 인식하고, 그 후, 타겟 세포를 세포 내에 탐식하는 세포 개재성 반응을 말한다. ADCP 를 담당하는 프라이머리 세포인 단구에서는 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIC 및 Fc γ RIIIA 가 발현하고 있다.

[0721] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 방사선 요법과 조합하여 사용할 수도 있다. 예를 들어, 암환자는, 본 발명의 의약 조성물에 의한 치료를 받기 전 및/또는 후, 혹은 동시에 방사선 요법을 받는다.

[0722] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 외과 수술과 조합한 보조 화학 요법으로서 사용할 수도 있다. 본 발명의 의약 조성물은 외과 수술 전에 종양의 크기를 줄어둘게 할 목적으로 투여되어도 되고 (수술 전 보조 화학 요법, 또는 네오아췌반트 요법이라고 한다), 외과 수술 후에, 종양의 재발을 방지할 목적으로 투여되어도 된다 (수술 후 보조 화학 요법, 또는 아췌반트 요법이라고 한다).

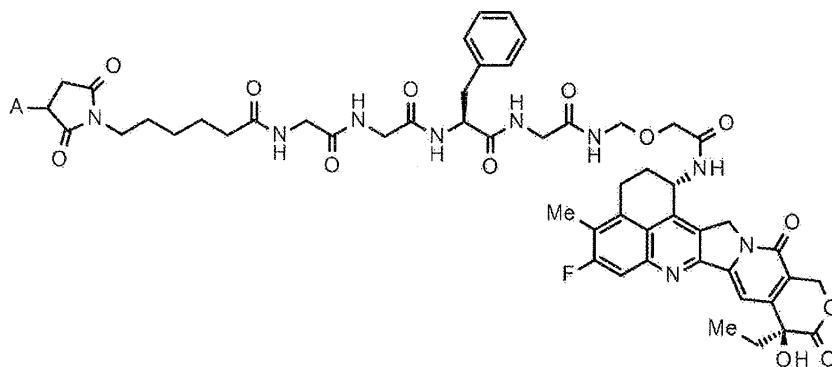
[0723] 실시예

[0724] 이하에 나타내는 예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또, 이들은 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다.

[0725] 제조예 1 : 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 제조

[0726] 국제 공개 제2015/115091호에 기재된 제조 방법에 따라서, 인간화 항 HER2 항체 (서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고, 이하, 「인간화 항 HER2 항체 (1) 이라고 칭한다」) 를 사용하여, 식

[0727] [화학식 14]



[0728]

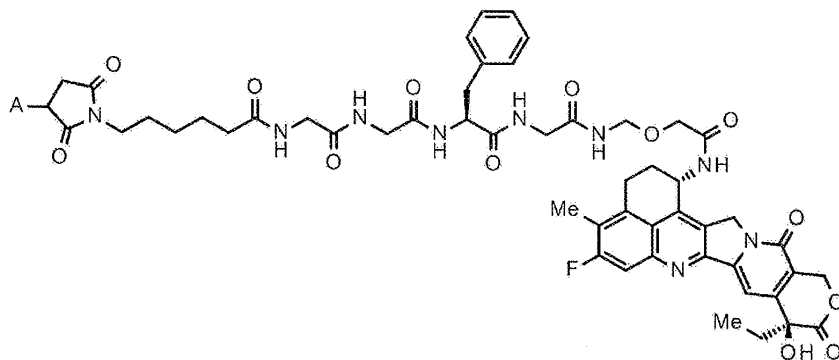
[0729] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0730] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항체-약물 콘주게이트 (1)」 이라고 칭한다) 를 제조하였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 DAR 은 7.7 또는 7.8 이다.

[0731] 제조예 2 : 항체-약물 콘주게이트 (2) 의 제조

[0732] 국제 공개 제2015/098099호 및 국제 공보 제2017/002776 에 기재된 제조 방법에 따라서, 인간화 항 TROP2 항체 (서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고, 이하 인간화 항 TROP2 항체 (1) 이라고 칭한다) 를 사용하여, 식

[0733] [화학식 15]



[0734]

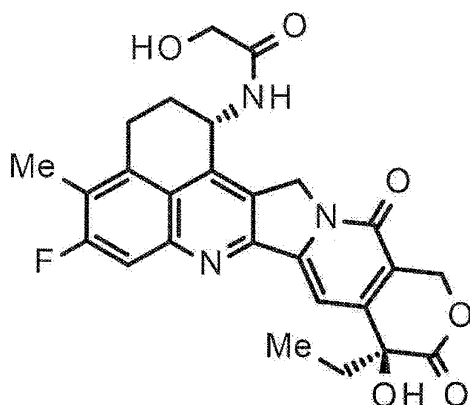
[0735] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0736] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 TROP2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항체-약물 콘주게이트 (2)」 라고 칭한다) 를 제조하였다. 항체-약물 콘주게이트 (2) 의 DAR 은 0 ~ 8 의 범위에서 조절 가능하지만, 이번에는 평균 약물 결합수 3.5 ~ 4.5 의 항체-약물 콘주게이트를 제조하였다.

[0737] 제조예 3 : 화합물 (A) 의 조제

[0738] 국제 공개 제2014/057687호에 기재된 제조 방법에 따라서, 식

[0739] [화학식 16]



[0740]

[0741] 으로 나타내는 화합물 (화합물 (A)) 을 제조하였다.

[0742] 제조예 4 : 항마우스 SIRP α 항체 (clone : 5C12) 의 조제

[0743] 항마우스 SIRP α 항체 5C12 는 다음에 나타내는 방법으로 수립하였다. 면역에는 WKY/Izm, 또는 Wister 래트의 암컷 (일본 SLC 사) 을 사용하였다. 마우스 SIRP α 단백질 (Sino Biological 사 제조) 과 Freund's Complete Adjuvant (와코 순약사 제조) 를 혼합한 것을 미근부 (尾根部) 에 피하 투여한 래트의 림프절을 채취하고 하이브리도마 제조에 사용하였다.

[0744] 림프절 세포와 마우스 미엘로마 SP2/0-ag14 세포 (ATCC : CRL-1581) 를 폴리에틸렌글리콜법으로 세포 융합하고, HAT 선택 배지에 현탁한 것을, 한계 희석법으로 배양하였다. 출현한 하이브리도마 콜로니를 회수함으로써 모노클론 하이브리도마를 제조하였다. 회수된 각 하이브리도마 콜로니를 배양하고, 얻어진 하이브리도마 배양 상청을 사용하여 마우스 SIRP α 단백질에 대한 결합성을 지표로 항체 산생 하이브리도마의 스크리닝을 실시하여, 5C12 를 선발하였다.

[0745] 5C12 의 가변 영역을 코딩하는 cDNA 를 증폭시키기 위해, 5C12 산생 하이브리도마로부터 TRIzol Reagent (Ambion 사) 를 사용하여 total RNA 를 조제하였다. 이것을 기초로 중사슬, 및 경사슬 가변 영역을 코딩하는 cDNA 의 증폭을 SMARTer RACE 5'/3' Kit (Clontech 사) 를 사용하여 실시하였다. 5'-RACE PCR 로 증폭한 중사슬, 및 경사슬의 가변 영역을 코딩하는 cDNA 를 플라스미드에 클로닝하고, 다음으로 중사슬, 및 경사슬의 가변 영역을 코딩하는 cDNA 의 뉴클레오타이드 서열의 시퀀스 해석을 실시하였다. 5C12 중사슬, 및 경사슬

아미노산 서열은 서열 번호 30 및 31 에 나타낸다.

[0746] SIRP α 는 인간과 마우스의 상동성이 약 6 할 정도로 낮고, 또한 CD47 과의 상호 작용 부위인 SIRP α 의 IgV 도메인에 인간에서는 10 중, 마우스에서는 유전적 백그라운드의 차이로 적어도 4 종류의 베어리언트가 보고되어 있다. 이 때문에, SIRP α -CD47 의 상호 작용을 저해 가능한 인간 및 마우스의 올소로그에 교차성을 갖는, 기능 항체를 취득하는 것은 곤란하다고 추측되고, 실제로 인간 항원을 면역한 래트로부터는 마우스에 교차성을 갖는 기능 항체는 발견되지 않았다.

[0747] SIRP α 는 매크로파지나 수상 세포와 같은 미엘로이드 세포에 존재하는 분자이다. 암에 직접 항암 작용을 나타내는 약물의 경우, 일반적으로 면역 부전 마우스에 인간의 암세포주를 이식한 제노그래프트 모델을 사용한 평가가 가능하다. 그러나 SIRP α 와 같이, 숙주의 면역 세포에 발현하는 표적 분자의 항종양 효과를 평가하기 위해서는, (1) 면역 정상 마우스에 유전적 백그라운드가 적합한 마우스 암세포주를 이식한 모델, 및 마우스 SIRP α 에 교차성을 갖는 서로게이트 항체를 사용한다 (2) 면역 부전 마우스에 인간 SIRP α 유전자를 도입하여, 인간 암세포주를 이식한 모델, 및 항인간 SIRP α 항체를 사용한다 (3) SIRP α 표적 유전자를 도입한 면역 정상 마우스에, 인간 CD47 유전자를 발현시킨 마우스의 암세포주를 이식한 마우스 모델, 및 항인간 SIRP α 항체를 사용한다, 와 같은 어느 방법을 사용할 필요가 있다. 이 중, (2) 에 관해서는, T 세포를 결손하는 면역 부전 마우스를 사용하기 때문에, SIRP α 를 저해했을 때의 획득 면역계 (T 세포를 중심으로 하는 면역 응답) 에 대한 영향이 평가 불가능하다. 또, (3) 에 대해서는 제조에 시간을 필요로 하여, SIRP α 유전자 발현량의 조절 등이, 항종양 효과에 어느 정도 영향을 미치는지 추측이 어렵다는 측면이 있다. 한편, (1) 에 대해서는, 서로게이트 항체를 사용하지만, 일반적인 마우스 모델로 평가 가능한 것, 또한 지금까지도 MY-1 이나 P84 와 같은 클론에 있어서, 항암 항체나 면역 체크 포인트 항체와의 병용 효과가 보고되어 있는 (국제 공개 제2017/178653 호, 또는 Yanagita et al. JCI Insight, 2017 (2) 1, 1 - 15) 점에서, 본 실험에 있어서도 항마우스 SIRP α 항체로서 5C12 클론을 취득하여, 항종양 효과를 평가하였다. 5C12 는 마우스 SIRP α 항원에 대해 높은 결합 친화성을 갖고, 그 친화성은 항인간 SIRP α 항체 hD13_H1L3 의 인간 SIRP α 항원에 대한 결합 친화성과 동일한 정도인 것을 확인하고 있다. 또한, 지금까지 출시되고 있는 복수의 PD-1 항체에 대해서도, 비임상 약리 시험에 있어서는 서로게이트 항체를 사용하여 평가하고 있고, 그 후에 임상 시험에서도 그 효과가 확인되고 있다. 이상으로부터, 항 SIRP α 서로게이트 항체를 사용한 면역학적 평가, 및 항종양 시험 등의 평가 결과는, 인간에 있어서의 결과로 외삽 (外挿) 가능하다.

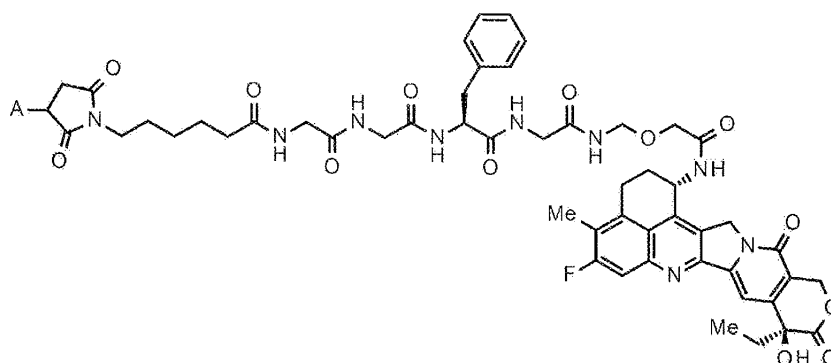
[0748] 제조예 5 : 인간화 항 SIRP α 항체 (clone : hD13_H1L3) 의 조제

[0749] 특허문헌 4 (국제 공개 제2020/013170호) 에 기재된 제조 방법에 따라서, 인간화 항 SIRP α 항체 (clone : hD13_H1L3) 를 제조하였다.

[0750] 제조예 6 : 항체-약물 콘주게이트 (3) 의 제조

[0751] 국제 공개 제2015/155998호에 기재된 제조 방법에 따라서, 인간화 항 HER3 항체 (서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고, 이하, 「인간화 항 HER3 항체 (1) 이라고 칭한다」) 를 사용하여, 식

[0752] [화학식 17]



[0753] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0754]

[0755] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항

체-약물 콘주게이트 (3)」 이라고 칭한다) 를 제조하였다. 항체-약물 콘주게이트 (3) 의 DAR 은 7.7 또는 7.8 이다.

[0756] 실시예 1 : in vitro ICD 유도 평가 : 배양 상청 중의 ATP/HMGB1 측정

[0757] 암세포를 각종 화합물로 처리했을 경우에 있어서의, Immunogenic cell death (ICD) 의 지표가 되는 ATP, 및 HMGB1 의 발현량을 측정하였다. 마우스 대장암 세포주 CT26.WT 세포를 6 well plate 에 파종하여 하룻밤 배양한 후, 상청을 제거하고 PBS 로 2 회 세정하였다. 10 % FBS 를 포함하는 RPMI1640 배양액 (R10) 에, 화합물 (A) 를 용해시켜 농도 0, 1, 4, 16 μ M 의 용액을 조제하였다. 양성 대조로서 Mitoxantrone (MTX) 을 DMSO 로 용해시키고, 농도 0.4, 1.5, 6 μ M 으로 첨가하였다. 이 때, 컨트롤 (0 μ M) 에는 DMSO 를 화합물 (A) 첨가시와 동량으로 첨가하였다 (R10-DMSO). 24 시간 후에 배양 상청을 회수하고, ATP 및 HMGB1 을 측정하였다. ATP 는 배양 상청을 96 웰 백색 플레이트에 첨가 후, 등량의 Back titer-Glo (promega 사 제조) 를 첨가하고, 플레이트 리더로 발광량을 측정하였다. HMGB1 은 HMGB1 ELISA-kit (시노테스트사 제조) 를 사용하여 샌드위치 ELISA 법으로 검출하였다. 부속의 plate 에 test buffer 을 첨가 후, test buffer 로 희석한 HMGB1 표준액, 배양 상청을 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 에서 24 시간 정치 (靜置) 시켰다. 상청을 제거하고, PBS/Tween20 200 μ L/well 로 5 회 세정한 후, 부속의 이차 항체 용액을 100 μ L/well 로 첨가하고, 실온에서 2 시간 정치시켰다. 상청을 제거하고, PBS/Tween20 200 μ L/well 로 5 회 세정한 후, 부속의 발색 용액을 100 μ L/well 로 첨가하고, 실온에서 30 분간 정치시켰다. 정지액을 100 μ L/well 로 첨가하고, 교반한 후 플레이트 리더로 405 nm 의 흡광도를 측정하였다. 컨트롤군과 화합물 (A) 군의 비교는, 던넛의 검정으로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, P < 0.05 (양측 검정) 를 만족하는 결과를 유의로 하였다.

[0758] 결과를 도 24A - D 에 나타낸다. MTX 처리군에서는 컨트롤 (0 μ M) 에 비해, 24 시간 후의 배양 상청 중에 최대로 약 4 배의 ATP 와 약 3 배 HMGB1 의 방출이 관찰되었다 (P < 0.0001). 또, 화합물 (A) 처리군에서는, R10 또는 R10-DMSO 에 비해, 최대로 약 4.6 배의 ATP 와 HMGB1 의 방출이 관찰되었다 (P < 0.0001).

[0759] 이상으로부터, 화합물 (A) 는 암세포에 대해, in vitro 에서 ICD 유도의 지표인 ATP, HMGB1 의 방출을 유의하게 상승시키는 것이 시사되었다.

[0760] 실시예 2 : in vitro ICD 유도 평가 : 세포 표면에 있어서의 Calreticulin (CRT) 측정

[0761] 암세포를 각종 화합물로 처리한 경우에 있어서의, Immunogenic cell death (ICD) 의 지표가 되는 Calreticulin (CRT) 의 발현량을 측정하였다. 마우스 대장암 세포주 CT26.WT 세포를 6 well plate 에 파종하여 하룻밤 배양한 후, 상청을 제거하고 PBS 로 2 회 세정하였다. 10 % FBS 를 포함하는 RPMI1640 배양액 (R10) 에, 화합물 (A) 를 4 μ M, 또는 Mitoxantrone (MTX) 을 1 μ M 으로 첨가하였다. 컨트롤로서 DMSO 를 화합물 (A) 와 동량으로 첨가하였다 (R10-DMSO). 약제 처리 후의 CT26.WT 세포를 회수하고, PBS 로 현탁한 후 1×10^6 cells/well 이 되도록, 96 웰 환저 플레이트에 파종하였다. 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심한 후, 상청을 제거하고, PBS 로 1/1000 희석한 LIVE/DEAD Fixable Violet Dead Cell Stain Kit (Thermo Fisher Scientific 사 제조), 및 1/50 희석한 Mouse Fc γ R Blocker (Biolegend 사 제조) 를 100 μ L/well 씩 첨가하였다. 실온에서 30 분 정치시킨 후, 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심하였다. 상청을 제거하고, 마일드포름 (Wako 사 제조) 을 100 μ L/well 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 에서 10 분 정치시켰다. 원심 후 상청을 제거하고, FACS buffer (1 mM EDTA, 5 % FBS) 200 μ L/well 로 1 회 세정하였다. 원심 후 상청을 제거하고, FACS buffer 로 희석한 1 차 항체 용액 (PE 또는 AF647 표지 anti-CRT : 모두 Abcam 사 제조) 을 50 μ L/well 로 첨가하였다. 차광하에서 4 $^{\circ}$ C, 25 분간 정치 후, 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심하여 상청을 제거하였다. FACS buffer 200 μ L/well 로 2 회 세정하고, 원심 후 상청을 제거하였다. Stabilizing Fixative (Becton Dickinson 사 제조) 로 현탁하고, 실온 10 분 정치시켰다. 플로 사이토메트리 (FACS CantoII : Becton Dickinson 사 제조) 로 암세포 상의 CRT 발현량을 측정하였다. 데이터 해석에는 FlowJo (TreeStar 사 제조) 를 사용하였다. 또한, LIVE/DEAD Fixable Violet 양성 세포를 사세포로 하고, 해석으로부터 제외하였다. CRT 의 mean fluorescence intensity (MFI) 를 산출하고, 염색한 세포에 있어서의 MFI 로부터 Isotype control 로 처리한 세포에 있어서의 MFI 를 뺀 값을 adjusted MFI 로 하였다. 또한, 실험은 Triplicate 로 실시하였다. 컨트롤군 (0 μ M) 과 각 약제군의 비교는, Dunnett 의 검정으로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, P < 0.05 (양측 검정) 를 유의로 하였다 (*** : P < 0.001, ** : P < 0.01).

[0762] 결과를 도 25 에 나타낸다. 24 시간 후의 CT26.WT 세포 표면에 있어서, 각 컨트롤군과 비교하여, MTX 처리에서는 약 2.6 배 (P < 0.0001), 화합물 (A) 처리에서는 약 12.7 배 (P < 0.0001) 로 유의한 CRT 발현 상승이

관찰되었다.

- [0763] 이상으로부터, 화합물 (A) 는 암세포에 대해, in vitro 에서 ICD 유도를 촉진하는 것이 CRT 의 세포 표면에 대한 노출에 의해 나타났다.
- [0764] 실시예 3 : in vivo ICD 유도 평가
- [0765] 마우스 대장암 세포주 CT26.WT 세포를 세포 배양용 플라스크에 과중하여 하룻밤 배양한 후, 상청을 제거하고 PBS 로 2 회 세정하였다. ICD 를 유도하기 위해서, 10 % FBS 를 포함하는 RPMI1640 배양액 (R10) 에, 화합물 (A) 를 4 μ M, 또는 MTX 를 1 μ M 으로 첨가하였다. 24 시간 후에, ICD 유도 확인을 위해, 배양 상청 중의 HMGB1 을 실시예 1 에 나타내는 방법으로 측정하였다.
- [0766] 도 26 에 나타내는 바와 같이, R10 에 비해 각 약제 처리군에서는, 24 시간 후의 배양 상청 중에 HMGB1 의 방출이 관찰되었다.
- [0767] in vivo ICD 평가를 위해, 약제 처리가 끝난 각 배양 플라스크로부터 배양 상청을 제거하고, PBS 로 2 회 세정한 후 세포를 회수하였다. 상청을 제거하고 PBS 로 1 회 세정 후, 5.0×10^6 cells/mL 의 현탁액을 조제하였다. 컨트롤로는 약제 첨가 없음의 10 % FBS 를 포함하는 RPMI1640 배양액으로 배양한 CT26.WT 세포를 동일한 조작으로 5.0×10^6 cells/mL 로 조제하고, 원심 후 상청을 제거한 후, freeze-thaw 에 3 회 반복해서 제공하고, 다시 PBS 에 현탁하여 Necrotic cell death (NCD) 세포로 하였다.
- [0768] 전술한 각 세포를 5.0×10^6 cells 로 6 주령의 자성 BALB/c 마우스 (BALB/c AnNCr1Cr1j) (일본 찰스 리버사 제조) 마우스의 오른쪽 액와부 (腋窩部) 에 피하 이식하였다 (이식, Day0). 항 SIRP α 항체 (clone : 5C12), 또는 항 CD47 항체 (clone : MIAP410, Bio X Cell 사 제조) 는 10 mg/kg 의 용량으로 Day1, 5 에 합계 2 회 복강내 투여하였다. 컨트롤로는 동량의 PBS 를 투여하였다. 7 일 후에 약제 미처리의 CT26.WT 를 3.0×10^6 cells 로 각각의 마우스의 왼쪽 액와부에 피하 이식하고 (재이식, Day0), Day14 에 종양 체적을 측정하고, vaccination 효과의 판정을 실시하였다. 또한, 각 군의 마우스 마리수는 6 마리로 하였다. NCD-PBS 군과 각 군의 비교는, Dunnett 의 검정으로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, P < 0.05 (양측 검정) 를 유의로 하였다.
- [0769] 도 27A 는 in vivo ICD 유도 평가의 개요를 나타내고 있다. 도 27B 는 세로축에 종양 체적 (mm), 가로축은 각 군의 명칭을 나타내고 있다. MTX 처리군은 양성 대조이고, NCD 처리군은 음성 대조로서 설정하였다. 도 27C 각 처치군의 개요와 CR 개체수를 나타내고 있다. 도 27B 에 나타내는 바와 같이, NCD 군에 CT26.WT 세포를 재이식한 경우에는, 각각 종양의 증식이 관찰되었다. 한편, MTX-PBS 투여군에 CT26.WT 세포를 재이식한 경우에는, 2/6 예에서 종양의 생착이 거절되었다 (CR). 또, MTX-항 SIRP α 항체 투여군에서는 NCD 에 비해, CR 개체가 4/6 으로 유의하게 증가하였다 (P = 0.0486). 또한, 화합물 (A)-PBS 군에 CT26.WT 세포를 재이식한 경우에는, NCD 에 비해, 5/6 예에서 CR (P = 0.0362), 화합물 (A)-항 SIRP α 항체 투여군 또는 항 CD47 항체 투여군에서는 전체체가 CR (모두 P = 0.0325) 이 되어 CR 개체수가 유의하게 증가하였다.
- [0770] 이상으로부터, 화합물 (A) 또는 MTX 로 CT26.WT 세포를 처리함으로써, 세포로부터의 ICD 의 지표인 HMGB1 의 방출이 관찰되었다. 또한, 이들 약제로 ICD 를 유도한 세포를 마우스에 이식함으로써, 종양에 대한 면역 기억이 형성되는, vaccination 효과를 갖는 것, 게다가 그 vaccination 효과가 항 SIRP α 항체 투여 또는 항 CD47 항체로 증강되는 것이 나타났다.
- [0771] 실시예 4 : ELISPOT 해석
- [0772] 마우스 비장 세포 중에 있어서의 CT26.WT 반응성 T 세포수의 정량은, Murine IFN γ Single-Color Enzymatic ELISPOT Assay (CELLULAR TECHNOLOGY 사 제조) 를 사용하여, 각각의 비장 세포로부터 산생되는 IFN γ 의 스폿수를 측정함으로써 실시하였다. 실시예 3 에서 사용한 마우스로부터 비장을 적출하고, 비장 세포를 CTL test medium 을 사용하여 1.0×10^6 cells/mL 로 조제하였다. 또, CT26.WT 를 10 μ g/mL 의 마이토마이신 C 로 2 시간 처리하고, 세정 후, 세포를 회수하고 CTL test medium 을 사용하여 1.0×10^6 cells/mL 로 조제하여 항원으로 하였다. 비장 세포와 항원을 각 100 μ L/well 로 항 IFN γ 항체 코트가 끝난 PVDF-membrane 플레이트에 첨가하고, 24 시간, 37 $^{\circ}$ C 에서 공배양한 후, 부속의 항체, 발색 시약을 사용하여 발색을 실시하여, IFN γ 산생 비장 세포수를 측정하였다. NCD 세포 이식군과 화합물 (A) 또는 MTX 처리군의 비교는, 윌콕슨의

순위합 검정으로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, $P < 0.05$ (양측 검정) 를 유의로 하였다.

- [0773] 결과를 도 28 에 나타낸다. 화합물 (A) 처리 CT26.WT 세포 이식-PBS 투여군 [화합물 (A)_PBS] 마우스의 비장 세포는, NCD 세포 이식-PBS 투여군 [NCD_PBS] 의 비장 세포와 비교하여, IFN γ 산생 비장 세포수의 증가 경향을 나타냈다. 또, 화합물 (A)_항 SIRP α 항체 마우스의 비장 세포는, NCD_PBS 투여군의 비장 세포와 비교하여 유의한 IFN γ 산생 비장 세포수의 증가를 나타냈다 ($P = 0.0043$). 화합물 (A)_PBS 와 화합물 (A)_ α SIRP α 군의 비교에 있어서도, 유의한 IFN γ 산생 비장 세포수의 증가를 나타냈다 ($P = 0.013$).
- [0774] 이상의 결과로부터, 화합물 (A) 처리 마우스에 있어서, CT26.WT 세포 유래의 항원을 인식하는 T 세포의 유도가 시사되고, 이것은 항 SIRP α 항체 투여에 의해 유의하게 증강하였다. 또, 이 항원 특이적 T 세포 유도는, MTX 처리군에 비해 화합물 (A) 처리군에서 보다 증강되는 경향이 나타났다.
- [0775] 실시예 5 : 비장 세포의 FCM 해석
- [0776] 실시예 3 에 사용한 마우스로부터 비장을 적출하고, PBS 를 사용하여 비장 세포를 조제하였다. 1×10^6 cells/well 이 되도록, 96 웰 환저 플레이트에 파종하였다. 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심한 후, 상청을 제거하고, PBS 로 1/20 희석한 human Fc γ R Blocker (Biolegend 사 제조) 를 100 μ L/well 이 되도록 첨가하였다. 실온에서 30 분 정치시킨 후, 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심하였다. 상청을 제거하고, FACS buffer (1 mM EDTA, 5 % FBS) 로 희석한 1 차 항체 용액 (FITC anti-CD3 ϵ 항체, PerCP anti-CD4 항체, PE/Cy7 anti-CD8 α 항체, APC anti-CD62L 항체, 및 APC/Cy7 anti-CD44 항체 : 모두 Biolegend 사 제조) 을 50 μ L/well 로 첨가하였다. 차광하에서 4 $^{\circ}$ C, 25 분간 정치 후, 1200 rpm $\times$ 3 분간 원심하여 상청을 제거하였다. FACS buffer 200 μ L/well 로 2 회 세정하였다. 원심 후 상청을 제거하고, Stabilizing Fixative (Becton Dickinson 사 제조) 로 현탁하고, 실온 10 분 정치시켰다. 플로 사이토메트리 (FACS CantoII : Becton Dickinson 사 제조) 로 측정하였다. 데이터 해석에는 FlowJo (TreeStar 사 제조) 를 사용하였다. NCD 군과 각 약제 처리군의 비교, 또는 각 세포 처리군의 PBS 투여군과 항 SIRP α 항체군, 항 CD47 항체군의 비교는, Dunnett 형 다중 비교로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, $P < 0.05$ (양측 검정) 를 유의로 하였다.
- [0777] 또한, CD4 양성 T 세포 및 CD8 양성 T 세포에 있어서의 각 population 의 동정은 하기 조건에서 실시하였다.
- [0778] Tcm : central memory T cells [CD44(+) CD62L(+)]
- [0779] 결과를 도 29 및 30 에 나타낸다. 도 29A 에 나타내는 바와 같이, CD4 양성 T 세포에서 차지하는 Tcm 의 비율은, NCD 처리군에 비해, MTX 처리군 ($P = 0.0005$) 또는 화합물 (A) 처리군 ($P < 0.0001$) 에서 유의하게 증가하였다.
- [0780] 도 29B 에 나타내는 바와 같이, CD8 양성 T 세포에서 차지하는 Tcm 의 비율은, NCD 처리군에 비해, MTX 처리군 ($P = 0.0004$) 또는 화합물 (A) 처리군 ($P < 0.0001$) 에서 유의하게 증가하였다.
- [0781] 도 30A 에 나타내는 바와 같이, CD4 양성 T 세포에서 차지하는 Tcm 의 비율은, MTX_PBS 군에 비해, MTX_항 SIRP α 항체군, MTX_항 CD47 항체군에서는 증가 경향을 나타냈다. 또, 화합물 (A)_PBS 군에 비해, 화합물 (A)_항 SIRP α 항체군에서는 증가 경향을 나타내고, 화합물 (A)_항 CD47 항체군에서는 유의하게 감소하였다 ($P = 0.0002$).
- [0782] 도 30B 에 나타내는 바와 같이, CD8 양성 T 세포에서 차지하는 Tcm 의 비율은, MTX_PBS 군에 비해, MTX_항 SIRP α 항체군에서 유의하게 증가하고 ($P = 0.035$), MTX_항 CD47 항체군에서는 증가 경향을 나타냈다. 또, 화합물 (A)_PBS 군에 비해, 화합물 (A)_항 SIRP α 항체군에서는 거의 동등한 값을 나타내고, 화합물 (A)_항 CD47 항체군에서는 유의하게 감소하였다 ($P = 0.0017$).
- [0783] 도 30C 에 나타내는 바와 같이, 세포 전체에서 차지하는 CD8 양성 T 세포의 비율은, MTX 처리-항 SIRP α 항체 투여군에 있어서 유의하게 증가하고 ($P = 0.015$), 화합물 (A)_항 SIRP α 항체 투여군에서는 증가 경향을 나타냈다. 또, 세포 전체에서 차지하는 CD4 양성 T 세포의 비율은, MTX 처리-항 SIRP α 항체 투여군에 있어서 증가 경향을 나타내고, 화합물 (A) 처리-항 SIRP α 항체 투여군에 있어서는 유의하게 증가하였다 ($P = 0.029$).
- [0784] 나이브 CD4 양성 T 세포/CD8 양성 T 세포는 암세포를 항원 특이적으로 인식함으로써 활성화되면, 광범위한 면역응답의 사령탑인 CD4 양성 T_H1 세포, 또는 표적 세포의 살상 능력을 갖는 CD8 양성 T_H1 세포로 분화된다. Tcm 세포는, 일부의 T_H1 세포가, 표적 세포에 반응하는 능력을 유지하고, 또한 장기간 생존 가능한 능력을 획득

특한 CD4/CD8 양성 T 세포이다. 이들은 한 번 조우한 특정한 항원을 기억하고, 다시 동일한 항원에 폭로되면 신속하고 효율이 좋은 면역 응답을 야기한다.

[0785] 이번 결과로부터, MTX 또는 화합물 (A) 처리에 의해, 장기간 생존 가능한 CD4/CD8 양성 Tcm 이 유의하게 증가하여 (도 29), 생체 내에서의 항종양 면역을 장기간 유지할 수 있는 T 세포 집단의 유도가 나타났다.

[0786] 또, 이들 작용은 항 SIRP α 항체 투여에 의해 증강되므로, 항 SIRP α 항체는 화합물 (A) 와의 병용에 있어서, 항종양 면역의 유도의 점에서 유리하게 작용하는 작용을 갖는 것이 나타났다.

[0787] 실시예 3, 4 및 5 의 결과로부터, 본 발명에 있어서 사용되는 화합물 (A) 는, 종양 세포에 작용하여 HMGB1 이나 ATP 등의 산생 항진, CRT 의 세포 표면 발현 항진을 수반하는 ICD 를 유도하고, 생체 내에서는 이들 ICD 분자 유도에 의한 면역 기억 형성의 촉진 작용을 갖는 것이 나타났다. 또한, 이들 작용은 항 CD47 항체 및 항 SIRP α 항체 투여에 의해 증강되고, 특히 항 SIRP α 항체 투여에 의한 증강이 현저한 점에서, 항 SIRP α 항체는 화합물 (A) 와의 병용에 있어서, 항종양 면역의 유도의 점에서 유리하게 작용하는 작용을 갖는 것이 나타났다.

[0788] 실시예 6 : 화합물 (A) 의 항체-약물 콘주게이트와 항인간 SIRP α 항체의 암세포주에 대한 ADCP 활성

[0789] 6-1 표적 세포의 조제

[0790] CD47, HER2, TROP2 양성 인간 위암 세포주 AGS 세포를 회수하고, PBS 로 2 회 세정 후, PBS 로 다시 현탁하고, 생세포수를 트리판 블루 색소 배제 시험으로 계측하였다. 1×10^6 cells/mL 당 1 μ L 의 CellTrace Far Red (Thermo Fisher Scientific 사 제조) 용액을 첨가하고, 실온 10 분간 정치시켰다. 20 mL 의 10 % FBS 함유 RPMI1640 배지 (R10/Thermo Fisher Scientific 사 제조) 를 첨가하고 5 분 정치시켰다. 20 mL 의 R10 을 첨가하고 2 회 세정 후, 1×10^6 cells/mL 가 되도록 재현탁한 것을 표적 세포로서 사용하였다.

[0791] 6-2 이펙터 세포의 조제

[0792] SepMate-50 tube (STEMCELL 사 제조) 에 Ficoll-Paque PLUS (GE 사 제조) 를 15 mL/tube 로 분주하고, 2 % FBS 함유 PBS 로 2 배 희석한 전혈을 17 mL/tube 로 중층(重層) 하였다. 실온 1200 g $\times$ 10 분간 원심하였다. PBMC 를 포함하는 상청을 디캔트로 새로운 50 mL tube 에 회수하고, 실온 1200 rpm $\times$ 8 분간 원심하였다. 상청 제거 후, 25 mL 의 2 % FBS 함유 PBS 를 첨가하고, 실온 300 g $\times$ 8 분간 원심함으로써 2 회 세정하였다. 1 mL 의 Robosep buffer (STEMCELL 사 제조) 에 현탁한 후, PBMC 의 생세포수를 트리판 블루 색소 배제 시험으로 계측하였다. RoboSep buffer (STEMCELL 사 제조) 로 5×10^7 세포/mL 가 되도록 조제하고, Human monocyte Enrichment Kit Without CD16 Depletion (STEMCELL 사 제조) 부속의 EasySep human Monocyte enrichment cocktail 을 PBMC 세포 현탁액 1 mL 당 50 μ L 첨가하였다. 4 $^{\circ}$ C 10 분간 반응 후, EasySep Magnetic Particles 를 PBMC 세포 현탁액 1 mL 당 50 μ L 첨가하였다. 4 $^{\circ}$ C 5 분간 반응 후, 2.5 mL 가 되도록 RoboSep buffer (STEMCELL 사 제조) 를 첨가하고, EasySep Magnet 에 세트하였다. 2 분 30 초 후에 상청을 회수한 후 1200 rpm $\times$ 5 분간 원심하여, Monocyte 회분을 분리하였다. R10 을 첨가하고 1 회 세정 후, 20 ng/mL M-CSF (PEPROTEC 사 제조) 를 포함하는 R10 을 첨가하고, 부유용 225 cm² 플라스크 (스미토모 베이크라이트사 제조) 에 파종하였다. 37 $^{\circ}$ C, 5 % CO₂ 의 조건하에서 11 일간 배양하였다. 배양 상청을 제거하고, 20 ng/mL IL-10, 20 ng/mL M-CSF (PEPROTEC 사 제조) 를 포함하는 R10 을 첨가하고, 추가로 2 일간 배양하였다. 13 일 후, 분화 유도된 매크로파지는 TrypLE Express (Life Technology 사 제조) 를 첨가하고, 37 $^{\circ}$ C 15 분간 반응 후, 박리하였다. R10 을 25 mL 첨가하여 회수하였다. PBS 로 2 회 세정 후, 1×10^6 cells/mL 가 되도록 PBS 에 재현탁하였다. 표지 용액으로서 1 μ L/ 10^6 cells/mL 의 CFSE 용액 (ThermoFisher 사 제조) 을 첨가하고, 실온 10 분간 정치시켰다. 20 mL 의 R10 을 첨가하고 2 회 세정 후, 1×10^6 cells/mL 가 되도록 재현탁한 것을 이펙터 세포로서 사용하였다.

[0793] 6-3 ADCP 활성의 평가

[0794] 6-1 의 방법으로 조제한 표적 세포 50 μ L/웰을 초저접착 표면 96 구멍 U 바닥 마이크로 플레이트 (스미토모 베이크라이트사 제조) 에 첨가하였다. 거기에 중농도 0 내지 1000 ng/mL 가 되도록 R10 으로 희석한 항체-약물 콘주게이트 (1) 혹은 (2), 인간화 항 HER2 (1) 항체 혹은 인간화 항 TROP2 항체 (1), 또는 각종 컨트롤 항체를 50 μ L/웰 첨가하였다. 단제 처리군에서는 R10 을 50 μ L/웰 첨가하고, 병용 처리군에서는 중농도로 2000 ng/mL 가 되도록 R10 으로 희석한 인간화 항 SIRP α 항체 (clone : hD13_H1L3) 를 50 μ L/웰 첨가하였다. 다른 검토예에서는, 중농도 1000 ng/mL 가 되도록 R10 으로 희석한 항체-약물 콘주게이트 (1) 또는 (2), 항

HER2 항체 또는 항 TROP2 항체, 및 각종 컨트롤 항체를 50 μ L/웰 첨가하였다. 단제군에서는 R10 을 50 μ L/웰 첨가하고, 병용군에서는 중농도로 0 내지 2000 ng/mL 가 되도록 R10 으로 희석한 항 SIRP α 항체를 50 μ L/웰 첨가하였다. 거기에, 6-2 에서 조제한 1×10^6 세포/mL, 50 μ L/웰의 이펙터 세포를 첨가 후, 37 $^{\circ}$ C, 5 % CO₂ 의 조건하에서 4 시간 정치시켰다. 4 $^{\circ}$ C 1200 rpm $\times$ 5 분간 원심, 상청 제거 후, 200 μ L/웰의 FACS buffer 로 세정하였다. 50 μ L/웰의 $1 \times$ BD Stabilizing Fixative (Becton Dickinson 사 제조) 로 현탁하고, 실온 10 분 정치시켰다. 플로 사이토메트리 (AttuneNXT : Thermo Fisher Scientific 사 제조) 로 측정하였다. 데이터 해석에는 FlowJo (TreeStar 사 제조) 를 사용하였다. FSC (전방 산란광)/SSC (측방 산란광) 로 전개한 후, APC 양성 (A), APC, FITC 모두 양성 (B) 가 되는 세포수를 산출하였다. APC, FITC 모두 양성 (B) 가 된 세포를 이펙터 세포에 의해 표적 세포가 탐식된 것으로 하였다. ADCP 활성에 의한 세포 탐식률은 다음 식으로 산출하였다.

[0795] 세포 탐식률 (%) = $B/(A + B) \times 100$

[0796] 도 31A - D 에 나타내는 바와 같이, 항체-약물 콘주게이트 (1) 또는 (2) 는 CD47, HER2, TROP2 양성 인간 위암 세포주 AGS 세포에 대해, 첨가한 항체 농도 의존적인 ADCP 활성을 나타내고 (도 31A, B), 인간화 항 SIRP α 항체 hD13_HIL3 병용시에 있어서 보다 높은 ADCP 활성을 나타냈다 (도 31A, B). 또, Control_항체-약물 콘주게이트에서는 이들의 작용이 관찰되지 않으므로, 모두 표적 특이적으로 유도되는 작용인 것이 나타났다. 또한, 약물 콘주게이트가 없는 parent 항체인 인간화 항 HER2 항체 (1) 또는 인간화 항 TROP2 항체 (1) 과 비교했을 때에도 동등 이상의 ADCP 활성을 나타내므로, 약물 콘주게이트에 의한, 부 (負) 의 영향은 없는 것이 시사되었다. 한편으로, 도 31C, D 에 나타내는 바와 같이, 항체-약물 콘주게이트 (1) 또는 (2) 의 농도를 고정시키고, 인간화 항 SIRP α 항체 hD13_HIL3 의 농도를 검토했을 경우에도, 첨가한 항 SIRP α 항체의 농도 의존적인 ADCP 활성 증강이 관찰되었다.

[0797] 실시예 7 : 항종양 시험 (1)

[0798] 마우스 : 6 주령의 자성 BALB/c 마우스 (BALB/c AnNCr1Cr1j) (일본 찰스 리버사 제조) 를 실험에 제공하였다.

[0799] 측정, 계산식 : 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캘리퍼 (CD15-CX, 미츠토요사 제조) 로 1 주간에 2 회 측정하여, 종양 체적 (mm³) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같다.

[0800] 종양 체적 (mm³) = $0.5 \times \text{장경 (mm)} \times [\text{단경 (mm)}]^2$

[0801] 종양 체적이 3000 mm³ 를 초과한 개체에 대해서는 동물 실험 윤리의 관점에서 안락사를 실시하였다.

[0802] 항체-약물 콘주게이트 (1) (Drug-to-Antibody Ratio : 7.6) 은 PBS 를 사용하여 희석하고, 투여시에는 10 mL/kg 의 용량을 미정맥내 투여하였다. 항마우스 SIRP α 항체 (clone : 5C12), 항 PD-L1 항체 (clone : YW243.55S70, 미국 특허공개공보 US 2013/0045201 A1 에 따라서 제조) 는 PBS 를 사용하여 희석하고, 투여시에는 10 mL/kg 의 용량을 복강내 투여하였다.

[0803] American Type Culture Collection 사로부터 구입한 마우스 유방암 세포주 4T1 (CRL-2539) 에 렌티바이러스 벡터를 사용하여 인간/마우스 키메라 HER2 유전자를 도입한 4T1-hmHER2 세포를 사용하였다. 이 세포는 세포막 상에 인간/마우스 키메라 HER2 단백을 발현하고 있다. 4T1-hmHER2 세포를 PBS 에 현탁하고, 1.0×10^6 cells 를 BALB/c 마우스의 오른쪽 액와부에 피하 이식하고 (Day 0), 4 일 후에 무작위로 군나누기를 실시하였다 (Day 4). 항체-약물 콘주게이트 (1) 은 10 mg/kg 의 용량으로 Day 4 및 11 에 합계 2 회 미정맥내 투여하였다. 항 SIRP α 항체 (clone : 5C12), 또는 항 PD-L1 항체 (clone : YW243.55S70) 는 10 mg/kg 의 용량으로 Day 5, 8 및 12 에 합계 3 회 복강내 투여하였다. 또 항체-약물 콘주게이트 (1), 항 SIRP α 항체, 및 항 PD-L1 항체의 병용 투여군 및 컨트롤군으로서 PBS 투여군을 설정하였다. 각 군의 마우스 마리수는 5 마리 이하로 하고, Day21 까지 종양 체적을 측정하였다. 컨트롤군과 각 단제, 병용 투여군, 또는 항체-약물 콘주게이트 (1) 군과 각 병용군의 비교는, Dunnett 형 다중 비교로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, P < 0.05 (양측 검정) 를 유의로 하였다.

[0804] 결과를 도 32 에 나타낸다. 도 32A 는 항종양 시험의 개요를 나타내고 있다. 도 32B 는 각 투여군에 있어서의 종양 증식 곡선이고, 세로축에 종양 체적 (mm³), 가로축은 종양 이식일로부터의 일수를 나타내고 있다.

도 32C 각 처치군의 개요, tumor growth inhibition (TGI/%) 과 CR 예수를 나타내고 있다. Day21 의 시점에 있어서, 컨트롤군과 비교하여, 항체-약물 콘주게이트 (1) 군 (P < 0.0001), 항 SIRP α 항체군 (P =

0.0087) 은 유의하게 우수한 항종양 효과를 나타냈다. 키프롤군과 비교하여, 항체-약물 콘주게이트 (1) 항 S1RP α 항체 병용군, 또는 3 제 병용군은 유의하게 우수한 항종양 효과를 나타냈다 (모두 $P < 0.0001$). 또한, 항체-약물 콘주게이트 (1) 군과 비교하여, 항체-약물 콘주게이트 (1) 항 S1RP α 항체 병용군 ($P = 0.0497$), 3 제 병용군 ($P = 0.0237$) 은, 유의하게 우수한 항종양 효과를 나타냈다. 또 이 시험의 전체 군에 있어서 마우스의 체중 감소는 관찰되지 않았다. 이상으로부터, 항체-약물 콘주게이트 (1), 항 S1RP α 항체의 단계 투여에 의해 항종양 효과가 관찰되고, 이들의 병용에 의해 그 효과는 유의하게 증강되었다.

[0805] 실시예 8 : 항종양 시험 (2)

[0806] 마우스 : 6 주령의 자성 BALB/c 마우스 (BALB/c AnNCr1Cr1j) (일본 찰스 · 리버사 제조) 를 실험에 제공하였다.

[0807] 측정, 계산식 : 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캘리퍼 (CD15-CX, 미츠토요사 제조) 로 1 주간에 2 회 측정하여, 종양 체적 (mm³) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같다.

[0808] 종양 체적 (mm³) = $0.5 \times \text{장경 (mm)} \times [\text{단경 (mm)}]^2$

[0809] 종양 체적이 3000 mm³ 를 초과하는 개체에 대해서는 동물 실험 윤리의 관점에서 안락사를 실시하였다.

[0810] 항체-약물 콘주게이트 (2) (Drug-to-Antibody Ratio : 4) 는 PBS 를 사용하여 희석하고, 투여시에는 10 mL/kg 의 용량을 미정맥내 투여하였다. 항 S1RP α 항체 (5C12) 는 PBS 를 사용하여 희석하고, 투여시에는 10 mL/kg 의 용량을 복강내 투여하였다.

[0811] American Type Culture Collection 사로부터 구입한 마우스 대장암 세포주 CT26.WT (CRL2638) 에 렌티바이러스 벡터를 사용하여 인간 TROP2 유전자를 도입한 CT26.WT-hTROP2 세포를 사용하였다. 이 세포는 세포막 상에 인간 TROP2 단백을 발현하고 있다. CT26.WT-hTROP2 세포를 생리 식염수에 현탁하고, 2.0×10^6 cells 를 BALB/c 마우스의 오른쪽 액와부에 피하 이식하고 (Day 0), 7 일 후에 무작위로 군나누기를 실시하였다 (Day 7). 항체-약물 콘주게이트 (2) 는 10 mg/kg 의 용량으로 Day 7 및 12 에 합계 2 회 미정맥내 투여하였다. 항 S1RP α 항체 (clone : 5C12) 는 10 mg/kg 의 용량으로 Day 8, 11, 및 13 에 합계 3 회 복강내 투여하였다. 또 항체-약물 콘주게이트 (2) 와 항 S1RP α 항체의 병용 투여군 및 키프롤군으로서 PBS 투여군을 설정하였다. 각 군의 마우스 마리수는 6 마리로 하고, Day18 까지 종양 체적을 측정하였다. 키프롤군과 각 단계, 병용군의 비교는, Dunnett 형 다중 비교로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, $P < 0.05$ (양측 검정) 를 유의로 하였다.

[0812] 결과를 도 33 에 나타낸다. 도 33A 는 항종양 시험의 개요를 나타내고 있다. 도 33B 는 각 투여군에 있어서의 종양 증식 곡선이고, 세로축에 종양 체적 (mm³), 가로축은 종양 이식일로부터의 일수를 나타내고 있다. 도 33C 는 각 처치군의 개요, tumor growth inhibition (TGI/%) 을 나타내고 있다. 세로축에 종양 체적 (mm³), 가로축은 첫회 투여일로부터의 일수를 나타내고 있다. Day18 의 시점에 있어서, 키프롤군과 비교하여, 항체-약물 콘주게이트 (2) 군, 항 S1RP α 항체군은 부분적인 항종양 효과를 나타냈다. 또한, 병용군은 유의하게 우수한 항종양 효과를 나타냈다 ($P = 0.0007$). 또 이 시험의 전체 군에 있어서 마우스의 체중 감소는 관찰되지 않았다. 이상으로부터, 항 약제의 단계 투여에 의한 항종양 효과가 관찰되고, 항 약제의 병용에 의해 그 효과는 증강되었다.

[0813] 실시예 9 : 항종양 시험 (3)

[0814] 마우스 : 6 주령의 자성 BALB/c 마우스 (BALB/c AnNCr1Cr1j) (일본 찰스 · 리버사 제조) 를 실험에 제공하였다.

[0815] 측정, 계산식 : 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캘리퍼 (CD15-CX, 미츠토요사 제조) 로 1 주간에 2 회 측정하여, 종양 체적 (mm³) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같다.

[0816] 종양 체적 (mm³) = $0.5 \times \text{장경 (mm)} \times [\text{단경 (mm)}]^2$

[0817] 종양 체적이 3000 mm³ 를 초과하는 개체에 대해서는 동물 실험 윤리의 관점에서 안락사를 실시하였다.

[0818] 항체-약물 콘주게이트 (3) (Drug-to-Antibody Ratio : 8) 및 항 S1RP α 항체 (5C12) 는 PBS 를 사용하여 희석하고, 투여에 사용하였다.

[0819] American Type Culture Collection 사로부터 구입한 마우스 대장암 세포주 CT26.WT (CRL2638) 에 렌티바이러스 벡터를 사용하여 인간 HER3 유전자를 도입한 CT26.WT-hHER3 세포를 사용하였다. 이 세포는 세포막 상에 인

간 HER3 단백을 발현하고 있다. CT26.WT-hHER3 세포를 생리 식염수에 현탁하고, 2.0×10^6 cells 를 BALB/c 마우스의 오른쪽 액와부에 피하 이식하고 (Day 0), 7 일 후에 무작위로 군나누기를 실시하였다 (Day 7).

항체-약물 콘주게이트 (3) 은 10 mg/kg 의 용량으로 Day 7 및 14 에 합계 2 회 미정맥내 투여하였다. 항 SIRP α 항체 (clone : 5C12) 는 10 mg/kg 의 용량으로 Day 8, 11, 및 15 에 합계 3 회 복강내 투여하였다. 또 항체-약물 콘주게이트 (3) 과 항 SIRP α 항체의 병용 투여군 및 컨트롤군 (PBS) 투여군을 설정하였다. 각 군의 마우스 마리수는 6 마리로 하고, Day18 까지 종양 체적을 측정하였다. 컨트롤군과 각 단제, 병용군의 비교는, Dunnett 형 다중 비교로 실시하고, P 값은 소수점 이하 4 자릿수로 기재하고, $P < 0.05$ (양측 검정) 를 유의로 하였다.

[0820] 결과를 도 34 에 나타낸다. 도 34A 는 항종양 시험의 개요를 나타내고 있다. 도 34B 는 각 투여군에 있어서의 종양 증식 곡선이고, 세로축에 종양 체적 (mm³), 가로축은 종양 이식일로부터의 일수를 나타내고 있다.

도 34C 는 각 처치군의 개요, tumor growth inhibition (TGI/%) 을 나타내고 있다. Day18 의 시점에 있어서, 컨트롤군과 비교하여, 항 SIRP α 항체 단제군은 약효를 나타내지 않고, 항체-약물 콘주게이트 (3) 군은 부분적인 항종양 효과를 나타냈다. 또한, 양 약제 병용군은 항 SIRP α 항체 단제군에 대해 유의한 항종양 효과의 증강을 나타내고 ($P = 0.046$), 항체-약물 콘주게이트 (3) 군에 대해서는 항종양 효과의 증강 경향을 나타냈다. 또 이 시험의 전체 군에 있어서 마우스의 체중 감소는 관찰되지 않았다.

[0821] 산업상 이용가능성

[0822] 이상의 실험 결과로부터, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트는, 항 SIRP α 항체와 조합되어 투여됨으로써, 우수한 항종양 효과를 나타내는 것을 알아내었다.

[0823] 서열표 프리텍스트

[0824] 서열 번호 1 : 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0825] 서열 번호 2 : 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0826] 서열 번호 3 : 항 HER3 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0827] 서열 번호 4 : 항 HER3 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0828] 서열 번호 5 : 항 TROP2 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0829] 서열 번호 6 : 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0830] 서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0831] 서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0832] 서열 번호 9 : 항 GPR20 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0833] 서열 번호 10 : 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0834] 서열 번호 11 : 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열

[0835] 서열 번호 12 : 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열

[0836] 서열 번호 13 : 인간화 항 SIRP α 항체 hD13 의 hH1 중사슬의 아미노산 서열

[0837] 서열 번호 14 : 인간화 항 SIRP α 항체 hD13 의 hH2 중사슬의 아미노산 서열

[0838] 서열 번호 15 : 인간화 항 SIRP α 항체 hD13 의 hL2 경사슬의 아미노산 서열

[0839] 서열 번호 16 : 인간화 항 SIRP α 항체 hD13 의 hL3 경사슬의 아미노산 서열

[0840] 서열 번호 17 : 인간화 항 SIRP α 항체 hD13 의 hL4 경사슬의 아미노산 서열

[0841] 서열 번호 18 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-H1 의 아미노산 서열

[0842] 서열 번호 19 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-H2 의 아미노산 서열

[0843] 서열 번호 20 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-H3 의 아미노산 서열

[0844] 서열 번호 21 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-L1 의 아미노산 서열

- [0845] 서열 번호 22 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-L2 의 아미노산 서열
- [0846] 서열 번호 23 : 키메라 SIRP α 항체 cD13 CDR-L3 의 아미노산 서열
- [0847] 서열 번호 24 : OSE-172 항체 중사슬 (OSE-172_hG4Pro) 의 아미노산 서열
- [0848] 서열 번호 25 : OSE-172 항체 경사슬 (OSE-172_hK) 의 아미노산 서열
- [0849] 서열 번호 26 : KWAR23 항체 중사슬 (KWAR23_hG4Pro) 의 아미노산 서열
- [0850] 서열 번호 27 : KWAR23 항체 경사슬 (KWAR23_hK) 의 아미노산 서열
- [0851] 서열 번호 28 : ADU-1805 항체 중사슬 (ADU-1805_hG2) 의 아미노산 서열
- [0852] 서열 번호 29 : ADU-1805 항체 경사슬 (ADU-1805_hK) 의 아미노산 서열
- [0853] 서열 번호 30 : 5C12 항마우스 SIRP α 항체 중사슬의 아미노산 서열
- [0854] 서열 번호 31 : 5C12 항마우스 SIRP α 항체 경사슬의 아미노산 서열
- [0855] 서열 번호 32 : YW243.55S70 항마우스 · 인간 항 PD-L1 항체 중사슬의 아미노산 서열
- [0856] 서열 번호 33 : YW243.55S70 항마우스 · 인간 항 PD-L1 항체 경사슬의 아미노산 서열

도면

도면1

서열 번호 1 : 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHVVQRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTR
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVT
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면2

서열 번호 2 : 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면3

서열 번호 3 : 항 HER3 항체의 중사슬의 아미노산 서열

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNY
NPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

도면4

서열 번호 4 : 항 HER3 항체의 경사슬의 아미노산 서열

DIEMTQSPDLSAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSPDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면5

서열 번호 5 : 항 TROP2 항체 중사슬의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQA
FGQGLEWMGWINTHSGVFPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARS
GFGSSYWFYFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

시그널 서열 (1-19) , 가변 영역 (20-140) , 정상 영역 (141-470)

도면6

서열 번호 6 : 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDVSTAVAWYQQK
PGKAPKLLIYSASRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSPDEQLKSGTASVVCLLNMFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20) , 가변 영역 (21-129) , 정상 영역 (130-234)

도면7

서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFETNYVMHWVRQA
PGQGLEWMGYINPYNDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARW
GYYGSPLYYFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRVEPKSCDKHTHTCPFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

시그널 서열 (1-19) 、가변 영역 (20-141) 、정상 영역 (142-471)

도면8

서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열

MVLQQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKP
GQAPRP LIYATSNLASGIPARFSGSGGTDFLTITISSLEPEDFAVYYCQWNSNPPTFG
QGTKVEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20) 、가변 영역 (21-128) 、정상 영역 (129-233)

도면9

서열 번호 9 : 항 GPR20 항체 중사슬의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFETSYIISWIRQA
PGQGLKYMGINPGSGHTNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDVAVYYCARG
AGGFLRIITKFDYWGQGTILVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
FVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKHTHTCPFPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

시그널 서열 (1-19) 、가변 영역 (20-142) 、정상 영역 (143-472)

도면10

서열 번호 10 : 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASKSVSTYIHWYQQK
PGKQPKLLIYSAGNLESCVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYCQQINELPYTF
GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20)、가변 영역 (21-129)、정상 영역 (130-234)

도면11

서열 번호 11 : 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQA
PGQGLEWMGIYPGDGETEYAKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG
VYGGFAGGYFDWFGQGLTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRVEPKSCDKTHCTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDF
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHYTQKSLSLSPGK

시그널 서열 (1-19)、가변 영역 (20-141)、정상 영역 (142-471)

도면12

서열 번호 12 : 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQNIYKNLAWYQQK
PGKAPKLLIYDANTLQTCVPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSGWAFG
QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20)、가변 영역 (21-128)、정상 영역 (129-233)

도면13

서열 번호 13 : hH1 의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSDYGMIWVRQA
PGKGLEWVASISSSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN SKNRLYLQMNSLRAEDTAVYYCARR
YYGFNYPFQDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKR
VESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT V L HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK

시그널 서열 (1-19)、가변 영역 (20-139)、정상 영역 (140-466)

도면14

서열 번호 14 : hH2 의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSDYGMIWVRQA
PGKGLEWVASISSSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARR
YYGFNYPFQDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV D HKPSNTKVDKR
VESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT V L HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK

시그널 서열 (1-19)、가변 영역 (20-139)、정상 영역 (140-466)

도면15

서열 번호 15 : hL2 의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLWISGAYGAIQLTQSPSSLSASVGQRVTITCGASKSVRTYMHWYQOK
PGKAPKLLIYSASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEPPYTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20)、가변 영역 (21-127)、정상 영역 (128-234)

도면16

서열 번호 16 : hL3 의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGQRVTITCGASKSVRTYMHWHYQQK
PGKQPKLLIYSASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSNEPPYTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20)、가변 영역 (21-127)、정상 영역 (128-234)

도면17

서열 번호 17 : hL4 의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVLTQSPDSLAVSLGQRATINGGASKSVRTYMHWHYQQK
PGQPKLLIYSASNLEAGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNEPPYTF
GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

시그널 서열 (1-20)、가변 영역 (21-127)、정상 영역 (128-234)

도면18

서열 번호 18 : D13 CDRH1
GFTFSDYGM

서열 번호 19 : D13 CDRH2
SISSSSSIY

서열 번호 20 : D13 CDRH3
RYYGFNYPFDY

서열 번호 21 : D13 CDRL1
GASKSVRTYMH

서열 번호 22 : D13 CDRL2
SASNLEA

서열 번호 23 : D13 CDRL3
QQSNEPPYT

도면19

서열 번호 24 : OSE-172 항체 중사슬 (OSE-172__hG4Pro)의
아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKASGYSTSYVHWVRQM
PGKGLEWMGNIDPDSDDTHYSPSFQGHVTLSDKSIISTAYLQLSSLKASDTAMYVCVRG
GTGTLAYFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKR
VESKYGPCCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK*

서열 번호 25 : OSE-172 항체 경사슬 (OSE-172__hK)의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDVVMQTSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSYGNTYLY
WFQQRPGQSPRLLIYRVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCFQGT
VPYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC*

도면20

서열 번호 26 : KWAR23 항체 중사슬 (KWAR23__hG4Pro)의
아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDYIHWVQQR
TEQGLEWIGRIDPEDGETKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSEDVAVYYCARW
GAYWGQGLTVTVSAASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP
PCPPCPAPAEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSLGK*

서열 번호 27 : KWAR23 항체 경사슬 (KWAR23__hK)의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTCSASSSVSSSYLYWYQQ
KPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISMEAEADAASYFCHQWSSYPRT
FGACTKLELKRITVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

도면21

서열 번호 28 : ADU-1805 항체 중사슬 (ADU-1805__hG2)의
아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGSTFTSYWMHWVKQA
PGQGLEWIGAIYFPVNSDTTYNQKFKGKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRS
FYYSLDAAWFVYWGQGTILTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD
KTVERKCCVECPAPPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQF
NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTIVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK
TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPMLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

서열 번호 29 : ADU-1805 항체 경사슬 (ADU-1805__hK)의
아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGSRLNWLQOK
PGKAPKRLIYATSSLDGVPSPRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQYASSPFTF
GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC*

도면22

서열 번호 30

항마우스 SIRP α 항체 5C12__mIgG1__D265A의 중사슬의
아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYDMAWVRQA
PTKGLEWVASISTRGGSSYYRDSVKGRFTVSRDNAKSTLYLQMDSLRSEDTATYYCARH
PGDYFDYWGQGVMTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTW
NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAFPASSTKVDKIVPR
DCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVTCTVVAISKDDPEVQFSWFVDDV
EVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKG
RPAKAPQVYTIPPPKEQMAKDRVSLTCLMITDFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDT
DGSYFVYSKLNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHTEKSLSHSPGK*

서열 번호 31

항마우스 SIRP α 항체 5C12__mIgG1__D265A의 경사슬의
아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTVLTQSPALAVSPGERVTISCRASESVSTLIHWYQQKP
GQQPKLLIYLTSHLESGVPARFSGSGSGTDFTLTIDPVEADDTATYYCQQSWTHPWTFG
GGTKLELKRADAAPTFSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPKDINVKWKIDGSEKQNG
VLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCEATHKSTSPIVKSFNRNEC*

도면23

서열 번호 32

항 PD-L1 항체 YW243. 55S70__mIgG1의 중사슬의 아미노산 서열

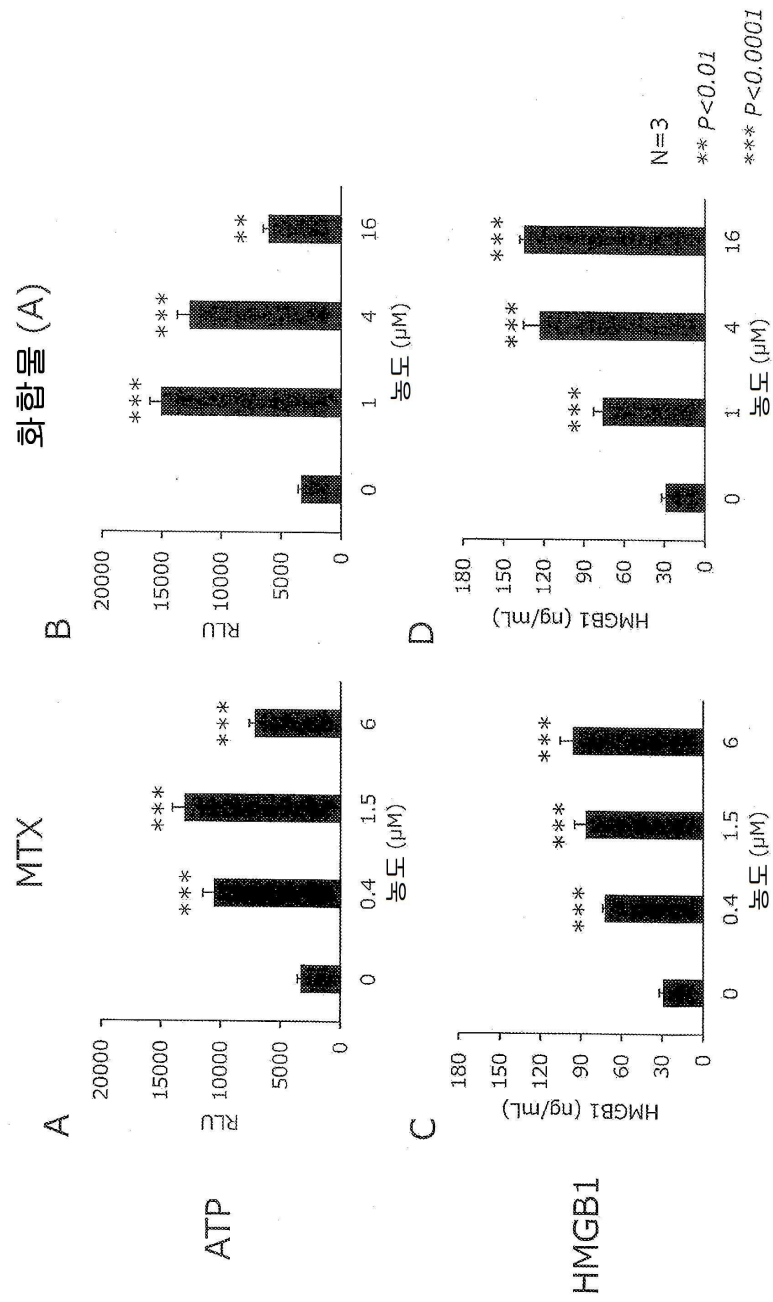
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWRQA
PGKGLEWVAVISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARR
HWPGGFDYWGQGTILVTVSAAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVT
WNSGSLSSGVHTFP AVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNV AHPASSTKVDKKIVP
RDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDFEVQFSWFVDD
VEVHTAQTPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTK
GRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMD
TDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTKSLSHSPGK*

서열 번호 33

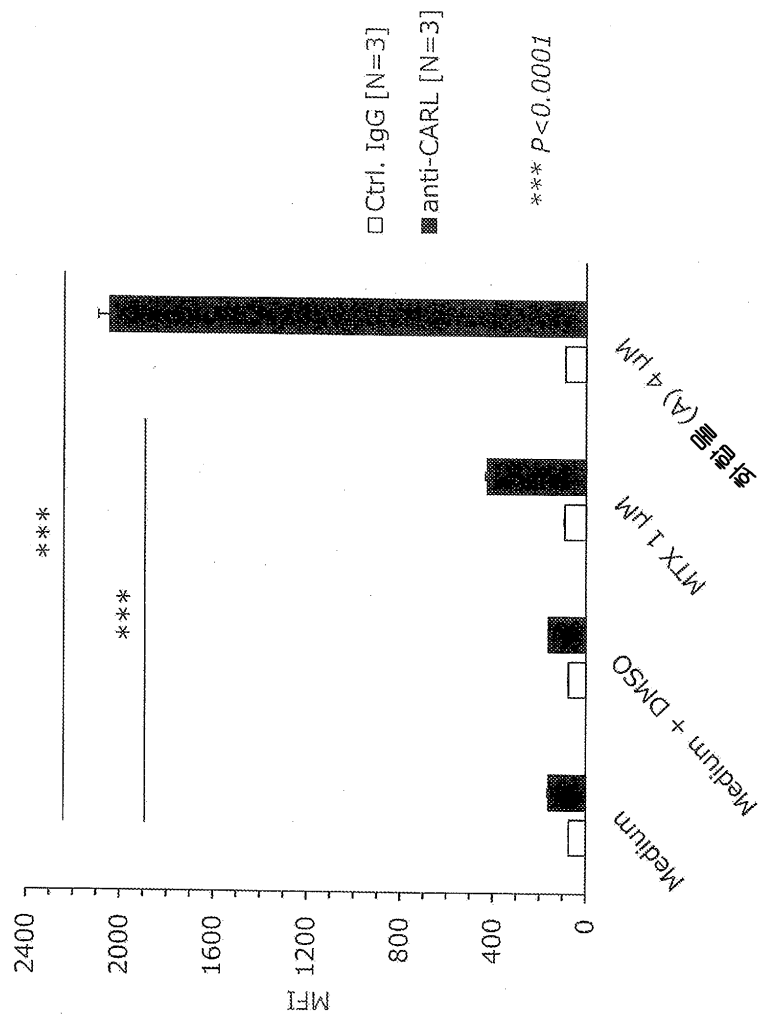
항 PD-L1 항체 YW243. 55S70__mIgG1의 경사슬의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQK
PGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATF
GQGTKVEIKRADAAFTVSIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSRQN
GVLNSWTDQDSKDYSTYSMSSTLTLTLDKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC*

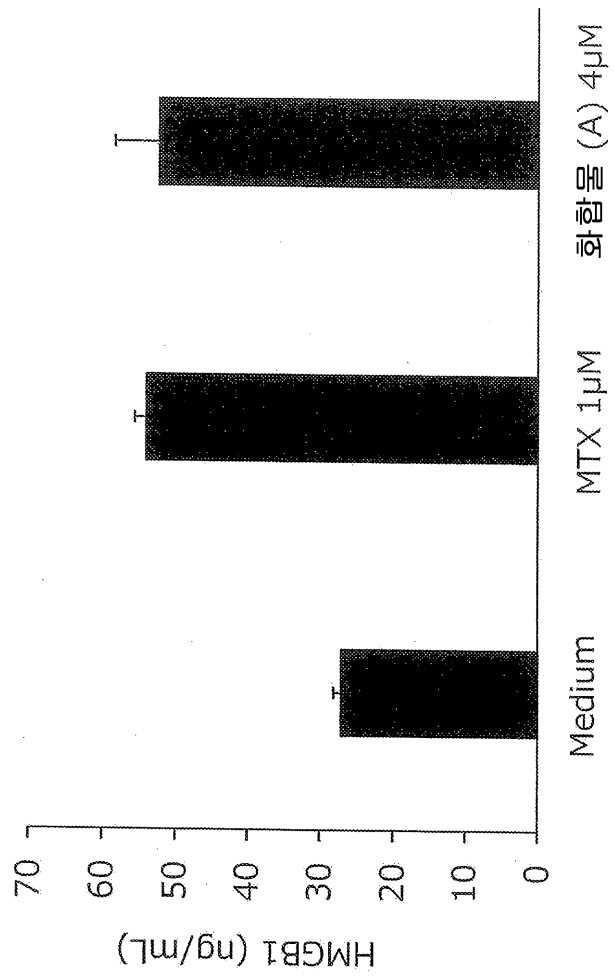
도면24

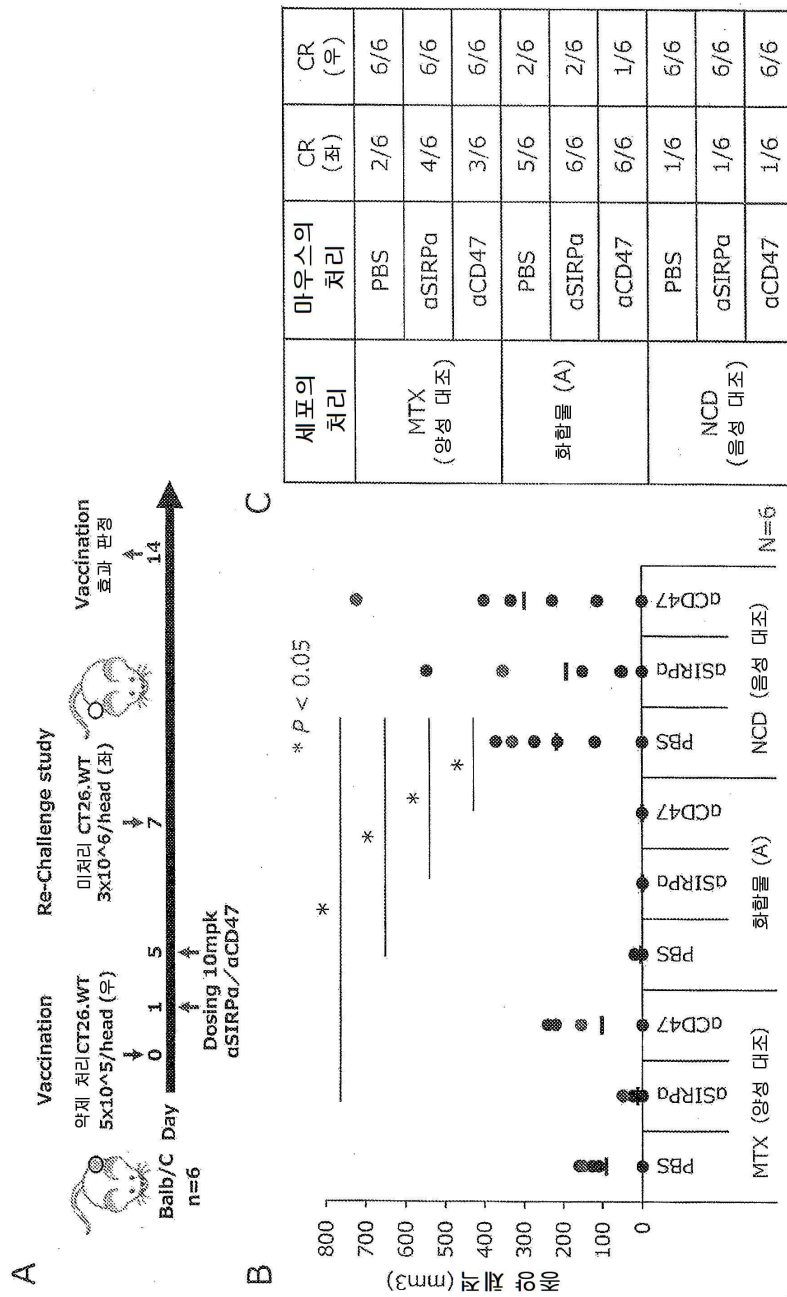


도면25

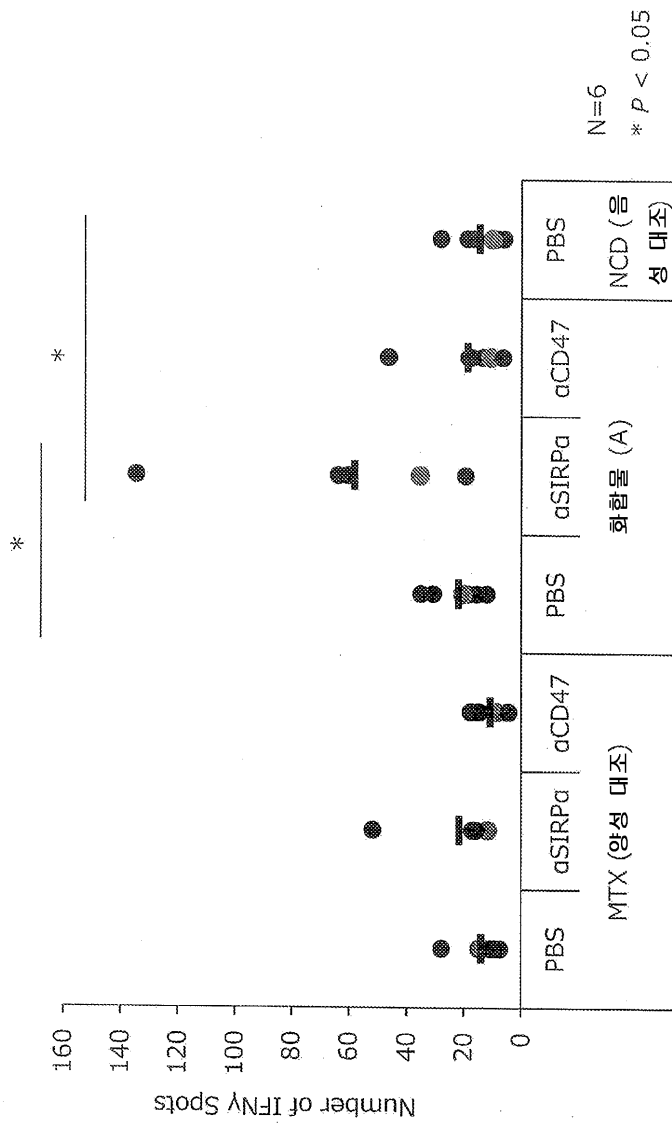


도면26

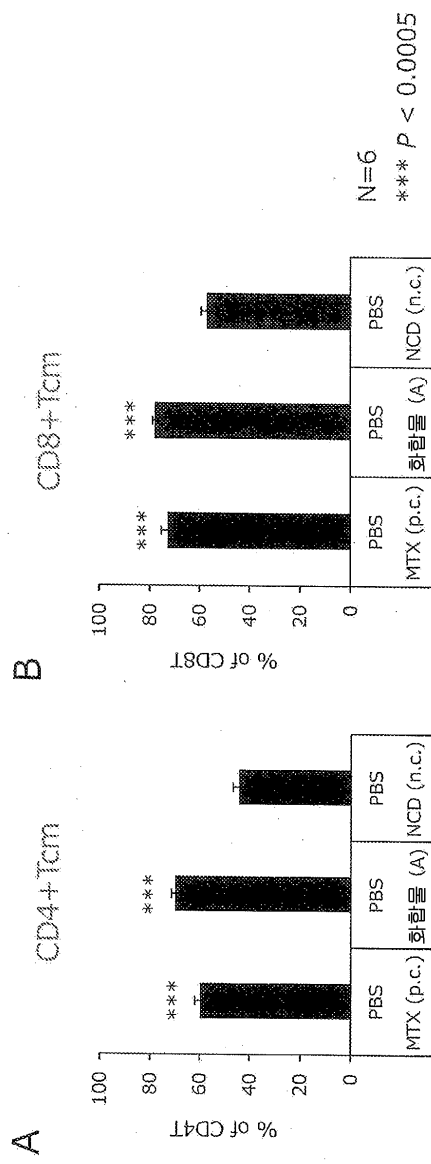




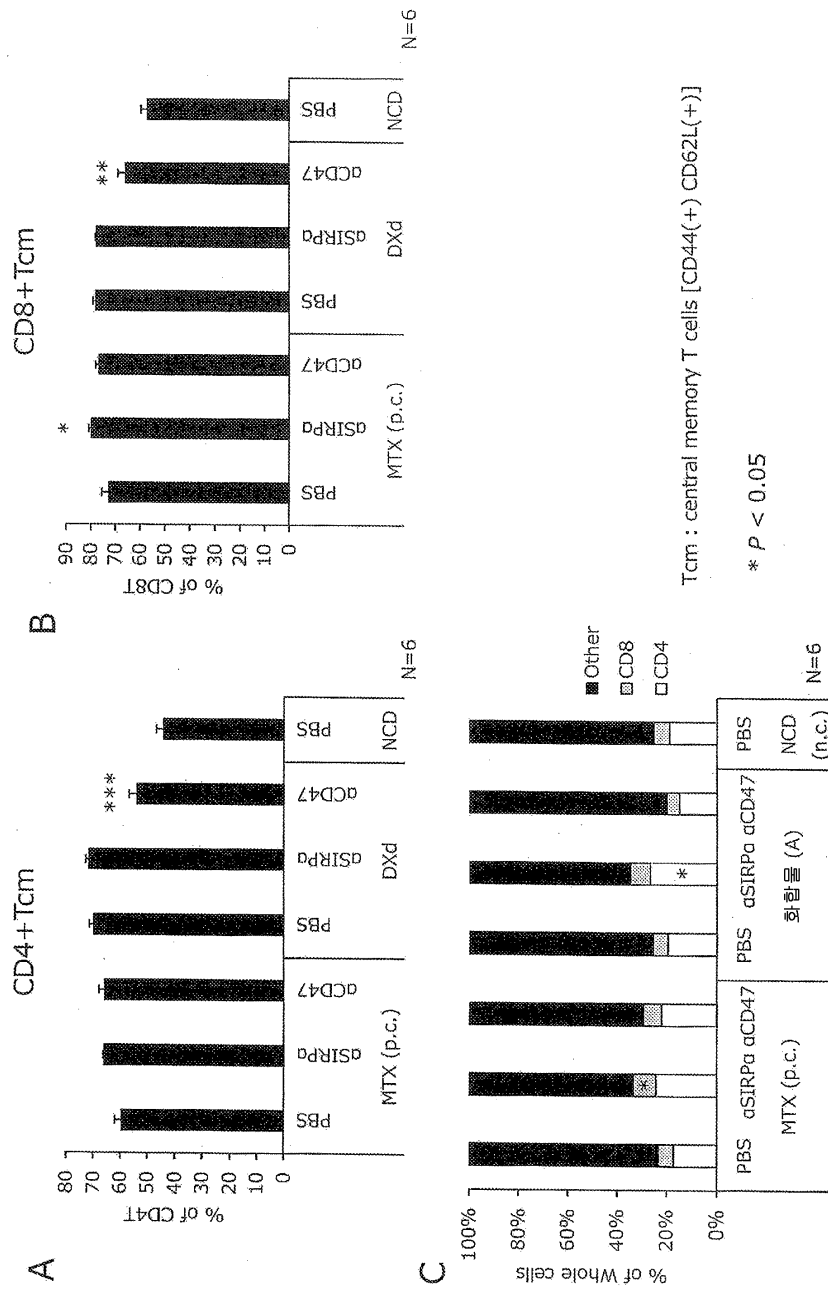
도면28



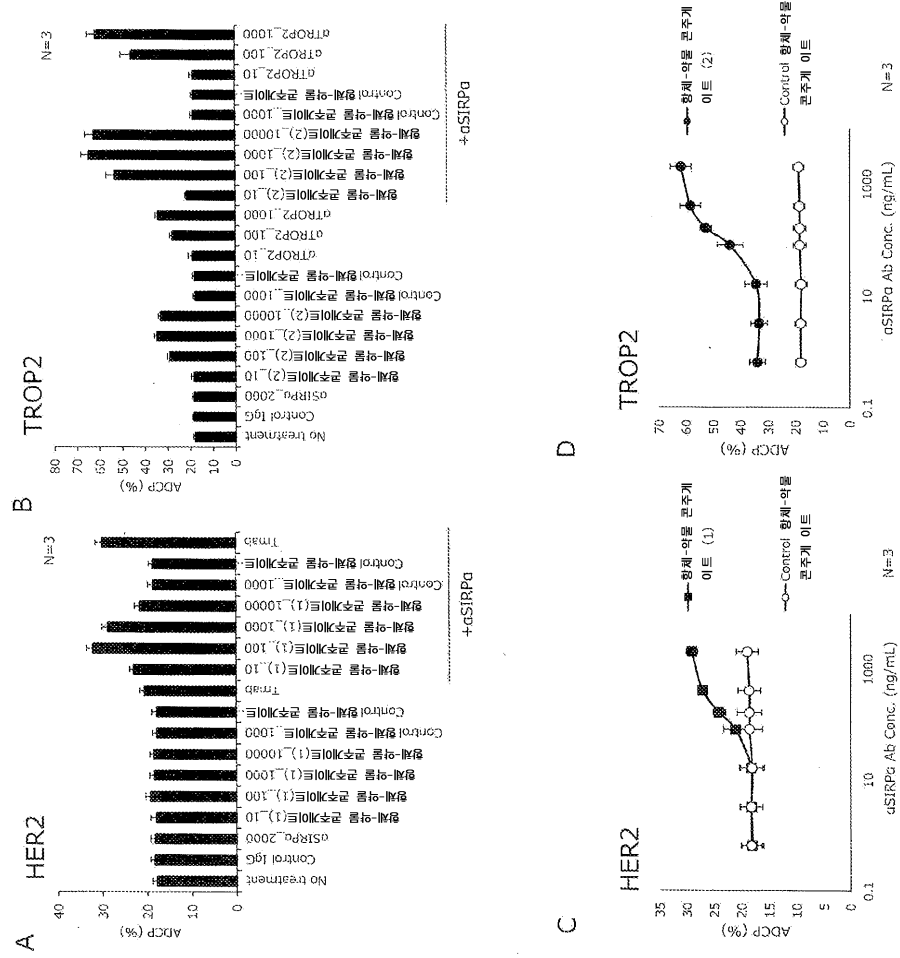
도면29



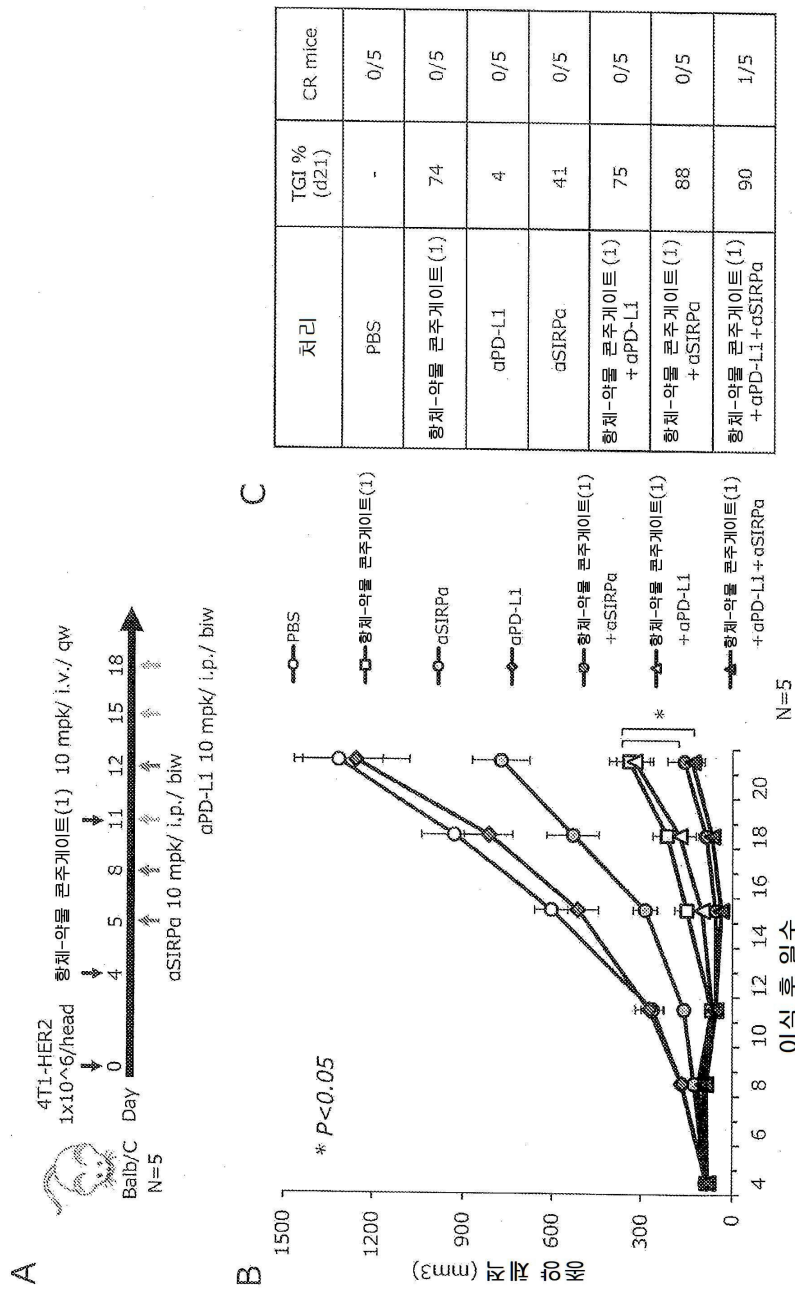
도면30

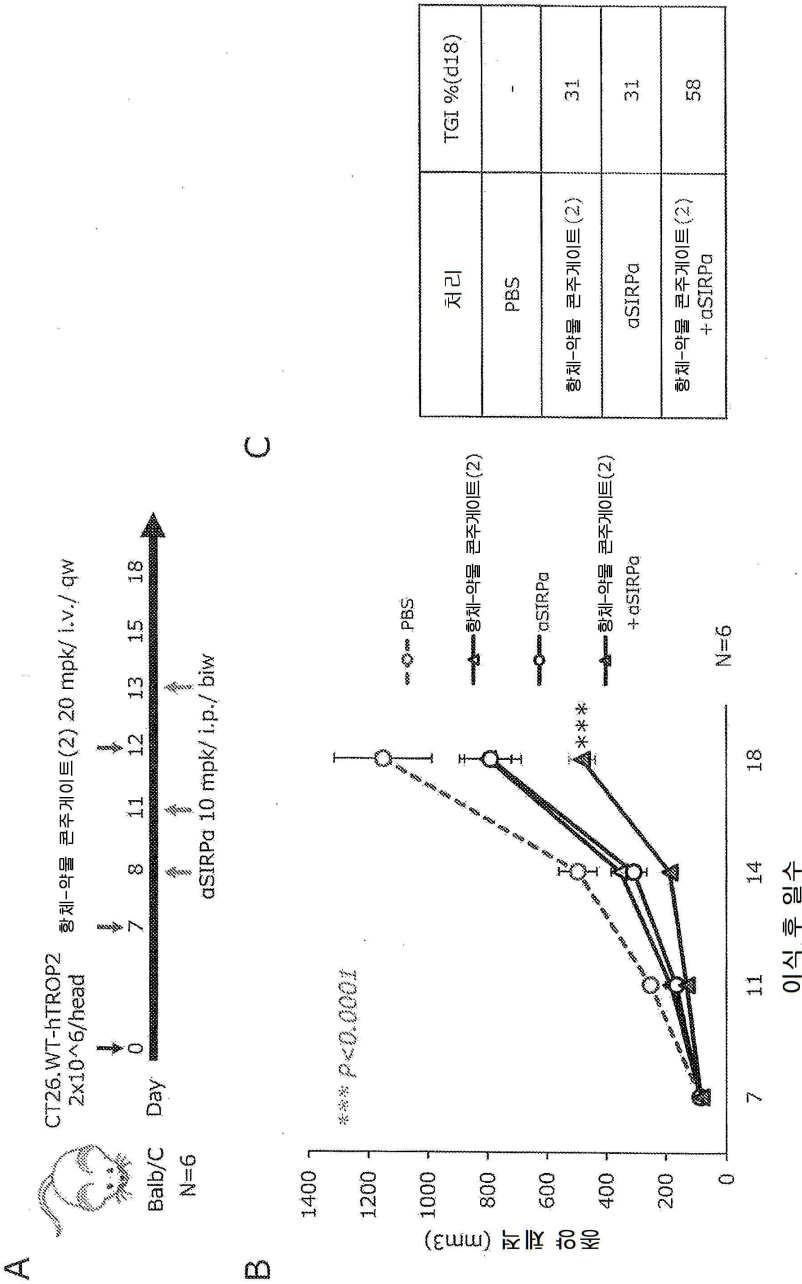


도면31

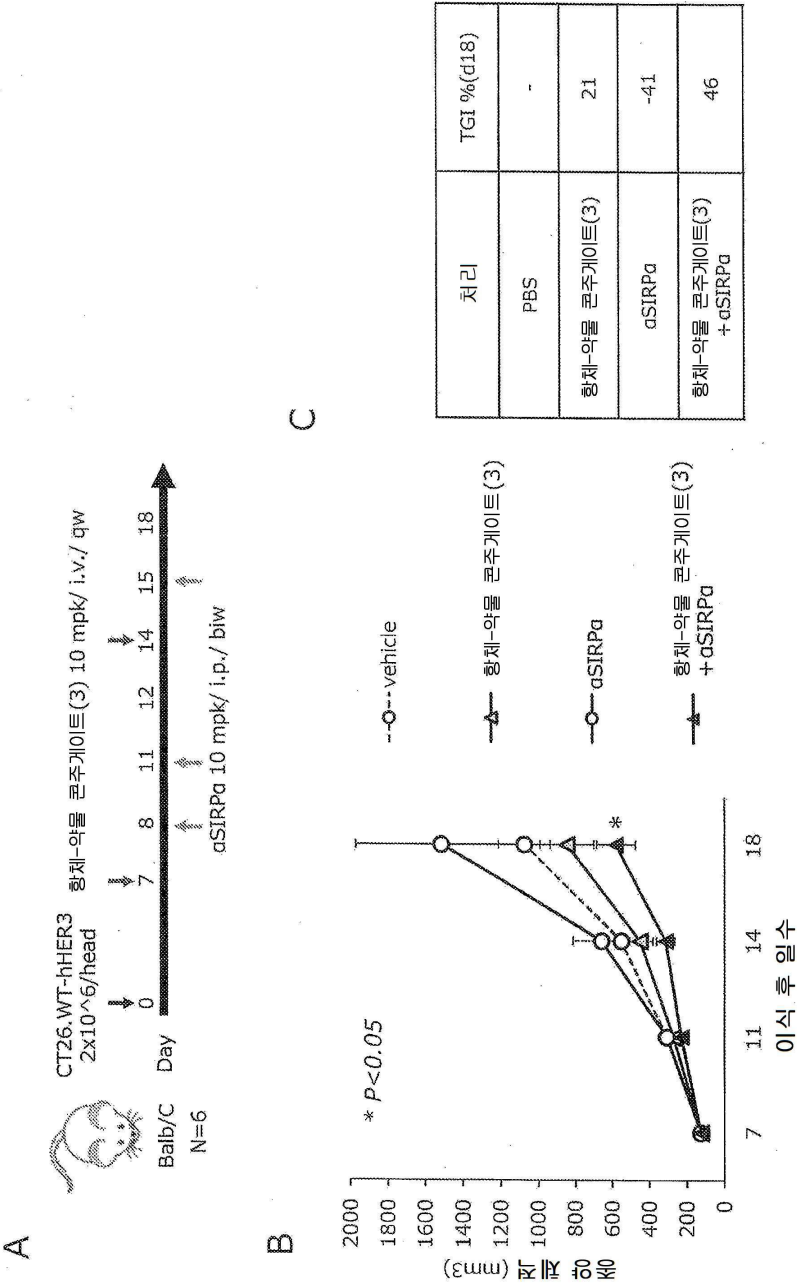


도면32





도면34



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LTD.
- <120> Combination of an antibody-drug conjugate with anti-SIRP alpha antibody
- <130> DSFP2130W0
- <150> JP2020-188084
- <151> 2020-11-11

<160> 33

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti HER2 antibody heavy chain

<400> 1

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 Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly 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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti HER2 antibody light chain

<400> 2

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 Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 447

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220

 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285

 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350

 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 4
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 Asp Ile Glu Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg 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> 5
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Amino acid sequence of anti TROP2 antibody heavy chain
 <400> 5
 Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
 1 5 10 15
 Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

 35 40 45
 Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val

 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
 115 120 125
 Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 130 135 140
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
 145 150 155 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

355 360 365

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

370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

405 410 415
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

 420 425 430
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 6
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Amino acid sequence of anti TROP2 antibody light chain
 <400
 > 6
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45
 Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 50 55 60

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

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 7

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti B7-H3 antibody heavy chain

<400> 7

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

20 25 30
Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45
Thr Asn Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60
Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn

65 70 75 80
Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe
 115 120 125
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 130 135 140
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 165 170 175
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 180 185 190
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 210 215 220
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 260 265 270
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 325 330 335
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

340 345 350
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 370 375 380
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 385 390 395 400
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 450 455 460
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 8
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220><223> Amino acid sequence of anti B7-H3 antibody light chain
 <400> 8
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
 20 25 30

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

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser

65 70 75 80

 85 90 95

Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Asn	Ser
100					105					110					
Asn	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr
115					120					125					
Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu
130					135					140					
Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro
145					150					155					160

Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly
165						170						175			
Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr
180						185						190			
Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His
195						200						205			
Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val
210						215						220			

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 9

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti GPR20 antibody heavy chain

<400> 9

Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Lys Tyr Met Gly Phe Ile Asn Pro Gly Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Leu Arg Ile Ile Thr Lys

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

245 250 255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260 265 270

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

275 280 285
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

290 295 300
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
305 310 315 320
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
325 330 335
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
340 345 350
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

355 360 365
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

420 425 430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 10

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti GPR20 antibody light chain

<400> 10

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser
 35 40 45
 Val Ser Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro
 50 55 60

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

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 11

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti CDH6 antibody heavy chain

<400> 11

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Arg Asn Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala

65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Val Tyr Gly Gly Phe Ala Gly Gly Tyr Phe

115 120 125

Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

145 150 155 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

210 215 220
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
 225 230 235 240
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

 260 265 270
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 275 280 285
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 290 295 300
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 305 310 315 320
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 325 330 335
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 340 345 350
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 355 360 365
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 370 375 380
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 385 390 395 400
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 405 410 415
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 420 425 430
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 435 440 445
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 12

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of anti CDH6 antibody light chain

<400> 12

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Asn Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr

100 105 110

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr

180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 13

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of hH1 heavy chain of humanized anti-SIRP
alpha antibody hD13

<400> 13

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Ser Asp Tyr Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala
65 70 75 80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Arg Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr Tyr Gly Phe Asn Tyr Pro Phe Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser

145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220

 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285

 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 370 375 380
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 14

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of hH2 heavy chain of humanized anti-SIRP

alpha antibody hD13

<400> 14

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Asp Tyr Gly Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Tyr Tyr Gly Phe Asn Tyr Pro Phe Asp Tyr

115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190

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

 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 290 295 300
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 305 310 315 320

 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 325 330 335
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 340 345 350
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
450 455 460

Gly Lys

465

<210> 15

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of hL2 light chain of humanized anti-SIRP

alpha antibody hD13

<400> 15

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

35 40 45

Val Arg Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

100 105 110

Glu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

115 120 125

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

130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 16

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of hL3 light chain of humanized anti-SIRP
alpha antibody hD13

<400> 16

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

20 25 30

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

85 90 95
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 100 105 110
 Glu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 130 135 140
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 165 170 175
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 195 200 205
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

210 215 220
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<210> 17

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of hL4 light chain of humanized anti-SIRP
 alpha antibody hD13

<400> 17

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala

20 25 30

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Asn Cys Gly Ala Ser Lys Ser

35 40 45

Val Arg Thr Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Glu Ala Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

100 105 110

Glu Pro Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

115 120 125

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

130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-H1 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly Met Ile

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-H2 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400> 19

Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr

1 5 10

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-H3 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400> 20

Arg Tyr Tyr Gly Phe Asn Tyr Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-L1 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400>

> 21

Gly Ala Ser Lys Ser Val Arg Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-L2 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400> 22

Ser Ala Ser Asn Leu Glu Ala

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of CDR-L3 of chimeric SIRP alpha antibody

cD13

<400> 23

Gln Gln Ser Asn Glu Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 24

<211> 466

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of OSE-172 antibody heavy chain

(OSE-172-hG4Pro)

<400> 24

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

35 40 45
 Thr Ser Tyr Trp Val His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Asn Ile Asp Pro Ser Asp Ser Asp Thr His Tyr Ser
 65 70 75 80
 Pro Ser Phe Gln Gly His Val Thr Leu Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser
 85 90 95
 Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met

 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Val Arg Gly Gly Thr Gly Thr Leu Ala Tyr Phe Ala Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 145 150 155 160
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

 165 170 175
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 180 185 190
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

 225 230 235 240
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 245 250 255
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 260 265 270
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 275 280 285

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

290

295

300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

305

310

315

320

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

325

330

335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385

390

395

400

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

405

410

415

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

420

425

430

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

435

440

445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

450

455

460

Gly Lys

465

<210> 25

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of OSE-172 antibody light chain (OSE-172-hK)

<400> 25

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro
 20 25 30
 Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Val His Ser Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Arg
 50 55 60
 Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Val Ser Asn Arg Phe

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

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

 195 200 205
 Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln
 210 215 220
 Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 26
 <211> 459
 <212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of KWAR23 antibody heavy chain
(KWAR23_hG4Pro)

<400> 26

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Gln Gln Arg Thr Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

130 135 140

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

165 170 175

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

180 185 190

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

195 200 205

Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

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

 260 265 270
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 275 280 285
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 290 295 300
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 305 310 315 320
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser

 325 330 335
 Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 340 345 350
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 355 360 365
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 370 375 380
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

 385 390 395 400
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 405 410 415
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 420 425 430
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 435 440 445
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 450 455

<210> 27

<211> 235

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of KWAR23 antibody light chain (KWAR23_hK)

<400> 27

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser

20 25 30

Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser

35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

50 55 60

Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro

65 70 75 80

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp

100 105 110

Ser Ser Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 28

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of ADU-1805 antibody heavy chain

(ADU-1805-hG2)

<400> 28

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Thr Phe

35 40 45

Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Tyr Pro Val Asn Ser Asp Thr Thr Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Ser Phe Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Ala Trp Phe

115 120 125

Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

130 135 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser

145 150 155 160

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

165	170	175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
180	185	190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
195	200	205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys		
210	215	220
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu		
225	230	235
		240
Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala		
245	250	255
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
260	265	270
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
275	280	285
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
290	295	300
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe		
305	310	315
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
325	330	335
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile		
340	345	350
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
355	360	365
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
370	375	380
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
385	390	395
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
405	410	415

Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 29

<211> 234

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Amino acid sequence of ADU-1805 antibody light chain
(ADU-1805-hK)

<400> 29

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

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

20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp

35 40 45
Ile Gly Ser Arg Leu Asn Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

50 55 60
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

85 90 95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala

100 105 110
Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

115 120 125

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

130

135

140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

145

150

155

160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

165

170

175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

180

185

190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys

195

200

205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

210

215

220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225

230

<210> 30

<211> 460

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 30

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp

1

5

10

15

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

20

25

30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35

40

45

Ser Asn Tyr Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Lys Gly Leu

50

55

60

Glu Trp Val Ala Ser Ile Ser Thr Arg Gly Gly Ser Ser Tyr Tyr Arg

65

70

75

80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser

85

90

95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg His Pro Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 115 120 125
 Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val
 130 135 140
 Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr

 145 150 155 160
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr
 165 170 175
 Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 180 185 190
 Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser
 195 200 205
 Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala

 210 215 220
 Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys
 225 230 235 240
 Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
 245 250 255
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
 260 265 270
 Thr Cys Val Val Val Ala Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe

 275 280 285
 Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro
 290 295 300
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro
 305 310 315 320
 Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
 325 330 335
 Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr

340 345 350
 Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys
 355 360 365
 Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp
 370 375 380
 Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro
 385 390 395 400
 Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser

 405 410 415
 Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala
 420 425 430
 Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His
 435 440 445
 His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455 460
 <210> 31
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 31
 Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser

 1 5 10 15
 Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val
 20 25 30
 Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val
 35 40 45
 Ser Thr Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys
 50 55 60
 Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser His Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg

 65 70 75 80
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro
 85 90 95

Val Glu Ala Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Thr
100 105 110
His Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala
115 120 125
Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu
130 135 140
Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160
Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn
165 170 175
Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190
Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His
195 200 205
Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile
210 215 220
Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
225 230
<210> 32
<211> 461
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 32
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Ser Asp Ser Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Val Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala

65				70				75				80			
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn
				85				90				95			
Thr	Ala	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
100				105				110							
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
115				120				125							
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser
130				135				140							
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val
145				150				155				160			
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
165				170				175							
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
180				185				190							
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro
195				200				205							
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro
210				215				220							
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly
225				230				235				240			
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile
245				250				255							
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys
260				265				270							
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln
275				280				285							
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln
290				295				300							
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu
305				310				315				320			

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
325 330 335
Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
340 345 350
Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro
355 360 365
Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
370 375 380
Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
385 390 395 400
Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
405 410 415
Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
420 425 430
Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn
435 440 445
His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
450 455 460
<210> 33
<211> 234
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 33
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45
Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser
65				70				75				80			
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
85				90				95							
Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Leu
100				105				110							
Tyr	His	Pro	Ala	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg
115				120				125							
Ala	Asp	Ala	Ala	Pro	Thr	Val	Ser	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Gln
130				135				140							
Leu	Thr	Ser	Gly	Gly	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Phe	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
145				150				155				160			
Pro	Lys	Asp	Ile	Asn	Val	Lys	Trp	Lys	Ile	Asp	Gly	Ser	Glu	Arg	Gln
165				170				175							
Asn	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Trp	Thr	Asp	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
180				185				190							
Tyr	Ser	Met	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Lys	Asp	Glu	Tyr	Glu	Arg
195				200				205							
His	Asn	Ser	Tyr	Thr	Cys	Glu	Ala	Thr	His	Lys	Thr	Ser	Thr	Ser	Pro
210				215				220							
Ile	Val	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Asn	Glu	Cys						
225				230											