(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0042120
(43) 공개일자 2021년04월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6801 (2017.08)
A61K 31/337 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7006189
(22) 출원일자(국제) 2019년08월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/030635
(87) 국제공개번호 WO 2020/031936
국제공개일자 2020년02월13일
(30) 우선권주장
JP-P-2018-147582 2018년08월06일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
(72) 발명자
오기타니 유스케
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
이시이 지아키
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 72 항

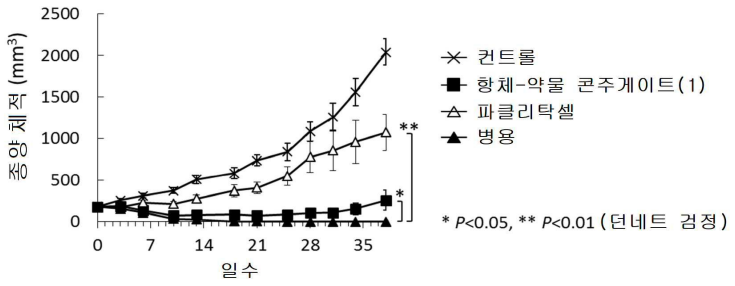
(54) 발명의 명칭 **항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제의 조합**

(57) 요 약

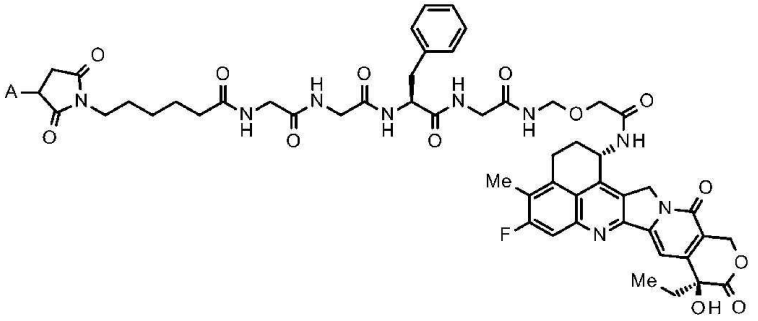
하기 식 (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다) 으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도9



해 결합된 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 그 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법.



(52) CPC특허분류
A61K 31/357 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/6835 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자
가마이 야스키
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
스기하라 기요시
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
나가세 쇼타로
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이

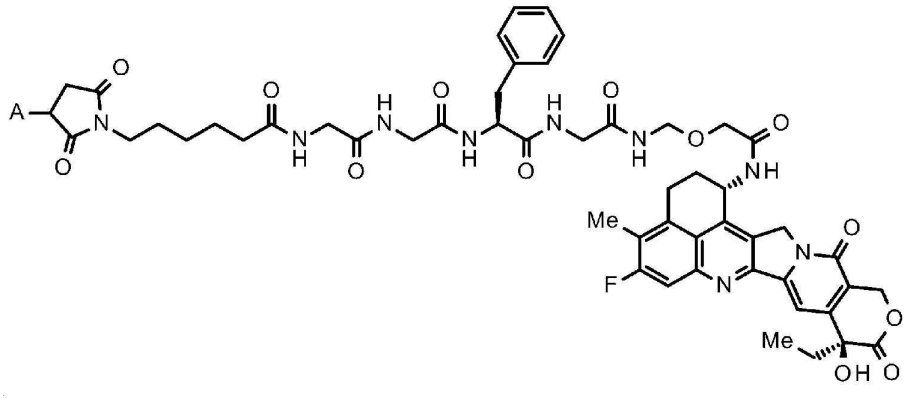
명 세 서

청구범위

청구항 1

항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 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 결합된 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 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, 항HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

항HER3 항체의, 중쇄 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, 항TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

항TROP2 항체의, 중쇄 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, 항B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하

여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

항B7-H3 항체의, 중쇄 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, 항GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

항GPR20 항체의, 중쇄 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, 항CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

항CDH6 항체의, 중쇄 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,

튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, 의약 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, 의약 조성물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, 의약 조성물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

유방암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 34

제 32 항에 있어서,

위암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 35

제 32 항에 있어서,

폐암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 36

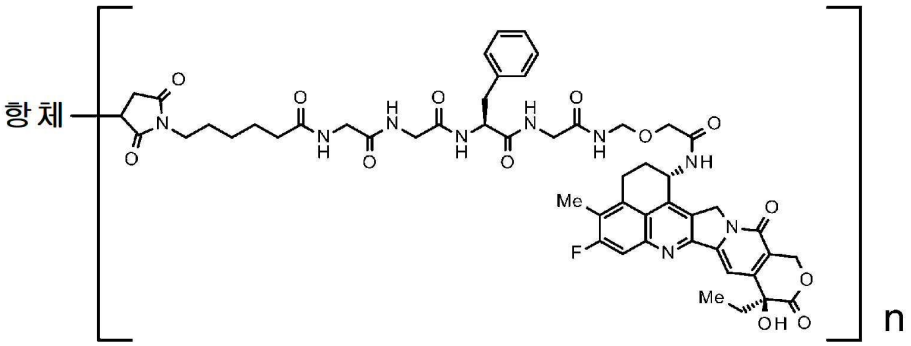
제 32 항에 있어서,

난소암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 37

항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 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 38

제 37 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 40

제 39 항에 있어서,

항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 41

제 39 항에 있어서,

항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 42

제 39 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 43

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 46

제 43 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 47

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 48

제 47 항에 있어서,

항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 50

제 47 항 내지 제 49 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 51

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 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 55

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 58

제 55 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 59

제 38 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 61

제 60 항에 있어서,

항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 62

제 59 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 63

제 37 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, 의약 조성물.

청구항 64

제 63 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, 의약 조성물.

청구항 65

제 37 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

청구항 66

제 65 항에 있어서,

튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, 의약 조성물.

청구항 67

제 37 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 68

제 37 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 69

제 68 항에 있어서,

유방암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 70

제 68 항에 있어서,

위암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 71

제 68 항에 있어서,

폐암 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 72

제 68 항에 있어서,

난소암 치료를 위한, 의약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성

물, 및/또는, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 튜불린 저해제는, 미소관 다이나믹스에 영향을 미침으로써, 세포 주기의 G_2 기 (분열 준비기) 및/또는 M 기 (분열기) 에서 세포 분열을 정지시키고, 아포토시스에 의한 세포사를 유도함으로써, 암세포의 증식을 억제하는 약제이다 (비특허문헌 1, 2).

[0003] 튜불린 저해제에는, 튜불린의 중합을 촉진함으로써 미소관 다이나믹스에 영향을 미치는 약제 (튜불린 중합 촉진약) 와, 튜불린의 중합을 저해함으로써 미소관 다이나믹스에 영향을 미치는 약제 (튜불린 중합 저해약) 가 존재한다.

[0004] 튜불린 중합 촉진약으로는, 파클리탁셀 (Paclitaxel), 도세탁셀 (Docetaxel), 및, 카바지탁셀 (Cabazitaxel) 등이 알려져 있다. 또, 튜불린 중합 저해약으로는, 에리불린 (Eribulin), 빈크리스틴 (Vincristine), 빈블라스틴 (Vinblastine), 비노렐빈 (Vinorelbine), 빈데신 (Vindesine), 모노메틸 오리스타틴 E (Monomethyl auristatin E ; MMAE) 를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트인 브렌툭시맙 베도틴 (Brentuximab Vedotin), 및, DM1 을 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트인 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab Emtansine) 등이 알려져 있다.

[0005] 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 사멸시키는 것을 기대할 수 있다 (비특허문헌 3 ~ 7).

[0006] 항체-약물 콘주게이트의 하나로서, 항체와 토포이소머라제 I 저해제인 엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트가 알려져 있다 (특허문헌 1 ~ 7, 비특허문헌 8 ~ 11).

[0007] 또, 특허문헌 1 ~ 7 에는, 상기의 항체-약물 콘주게이트를 각종 암 치료제와 함께 투여할 수 있는 것이 기재되어 있다.

[0008] 그러나, 상기의 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제를 병용한 경우에, 우수한 병용 효과를 나타낸 시험 결과나, 그 시험 결과를 시사하는 과학적 근거는 기재되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2014/057687호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2014/061277호

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2015/098099호

(특허문헌 0004) 국제 공개 제2015/115091호

(특허문헌 0005) 국제 공개 제2015/146132호

(특허문헌 0006) 국제 공개 제2015/155976호

(특허문헌 0007) 국제 공개 제2015/155998호

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct ; 9 (10) : 790-803.

(비특허문헌 0002) Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb : 13 (2) : 275-284.

(비특허문헌 0003) Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

(비특허문헌 0004) Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

(비특허문헌 0005) Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

(비특허문헌 0006) Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

(비특허문헌 0007) Howard A. et al., J Clin Oncol 29 : 398-405.

(비특허문헌 0008) Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22 (20), 5097-5108.

(비특허문헌 0009) Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

(비특허문헌 0010) Doi T, et al., Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1512-22.

(비특허문헌 0011) Takegawa N, et al., Int. J. Cancer : 141, 1682-1689

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 억제하고, 보다 우수한 항종양 효과를 발휘할 수 있는 치료법의 획득이 요망된다.

[0012] 본 발명은, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 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 바, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 투여됨으로써, 우수한 병용 효과를 나타내는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

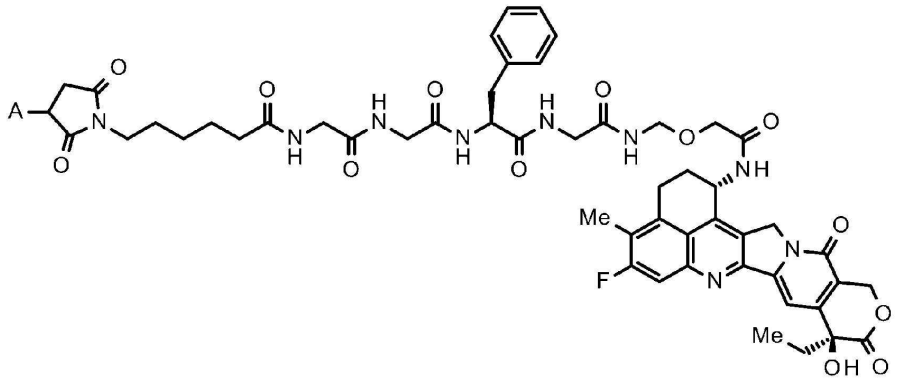
[0014] 즉, 본 발명은, 이하의 [1] ~ [344] 를 제공한다.

[0015] [1]

[0016] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 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 결합된 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

[0022] [2]

[0023] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항

체, 또는 항CDH6 항체인, [1] 에 기재된 의약 조성물.

[0024] [3]

[0025] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0026] [4]

[0027] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [3] 에 기재된 의약 조성물.

[0028] [5]

[0029] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 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, 항HER3 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0034] [8]

[0035] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [7] 에 기재된 의약 조성물.

[0036] [9]

[0037] 항HER3 항체의, 중쇄 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, 항TROP2 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0042] [12]

[0043] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [11] 에 기재된 의약 조성물.

[0044] [13]

[0045] 항TROP2 항체의, 중쇄 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, 항B7-H3 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0050] [16]

[0051] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하

여 이루어지는 항체인, [15] 에 기재된 의약 조성물.

[0052] [17]

[0053] 항B7-H3 항체의, 중쇄 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, 항GPR20 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0058] [20]

[0059] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [19] 에 기재된 의약 조성물.

[0060] [21]

[0061] 항GPR20 항체의, 중쇄 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, 항CDH6 항체인, [2] 에 기재된 의약 조성물.

[0066] [24]

[0067] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [23] 에 기재된 의약 조성물.

[0068] [25]

[0069] 항CDH6 항체의, 중쇄 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] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0074] [28]

[0075] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [27] 에 기재된 의약 조성물.

[0076] [29]

[0077] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [1] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0078] [30]

[0079] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [29] 에 기재된 의약 조성물.

[0080] [31]

[0081] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [1] 내지 [30] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0082] [32]

[0083] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [1] 내지 [31] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0084] [33]

[0085] 유방암 치료를 위한, [32] 에 기재된 의약 조성물.

[0086] [34]

[0087] 위암 치료를 위한, [32] 에 기재된 의약 조성물.

[0088] [35]

[0089] 폐암 치료를 위한, [32] 에 기재된 의약 조성물.

[0090] [36]

[0091] 난소암 치료를 위한, [32] 에 기재된 의약 조성물.

[0092] [37]

[0093] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [1] 내지 [36] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0094] [38]

[0095] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [37] 에 기재된 의약 조성물.

[0096] [39]

[0097] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [1] 내지 [36] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0098] [40]

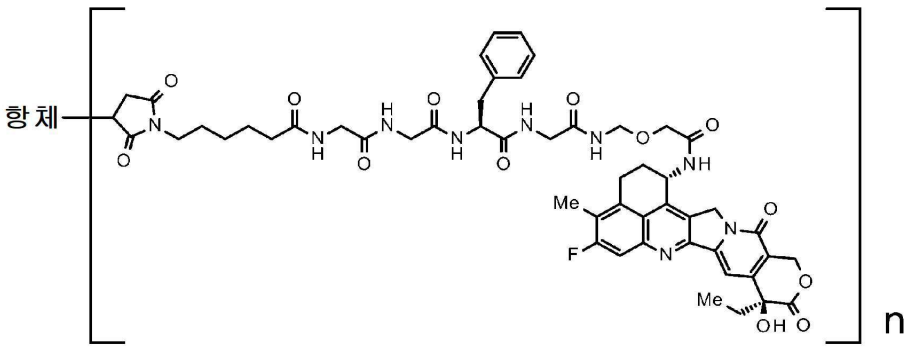
[0099] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [39] 에 기재된 의약 조성물.

[0100] [41]

[0101] 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,

[0102] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0103] [화학식 2]



[0104]

[0105] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를

나타낸다)

[0106] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 의약 조성물.

[0107] [42]

[0108] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [41] 에 기재된 의약 조성물.

[0109] [43]

[0110] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0111] [44]

[0112] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [43] 에 기재된 의약 조성물.

[0113] [45]

[0114] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [43] 에 기재된 의약 조성물.

[0115] [46]

[0116] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [43] 내지 [45] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0117] [47]

[0118] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0119] [48]

[0120] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [47] 에 기재된 의약 조성물.

[0121] [49]

[0122] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [48] 에 기재된 의약 조성물.

[0123] [50]

[0124] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [47] ~ [49] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0125] [51]

[0126] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0127] [52]

[0128] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [51] 에 기재된 의약 조성물.

[0129] [53]

[0130] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [52] 에 기재된 의약 조성물.

[0131] [54]

[0132] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [51] 내지 [53] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0133] [55]

[0134] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0135] [56]

[0136] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [55] 에 기재된 의약 조성물.

[0137] [57]

[0138] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [56] 에 기재된 의약 조성물.

[0139] [58]

[0140] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [55] 내지 [57] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0141] [59]

[0142] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0143] [60]

[0144] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [59] 에 기재된 의약 조성물.

[0145] [61]

[0146] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [60] 에 기재된 의약 조성물.

[0147] [62]

[0148] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [59] 내지 [61] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0149] [63]

[0150] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [42] 에 기재된 의약 조성물.

[0151] [64]

[0152] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [63] 에 기재된 의약 조성물.

[0153] [65]

[0154] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [64] 에 기재된 의약 조성물.

[0155] [66]

[0156] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [63] 내지 [65] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0157] [67]

[0158] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [41] 내지 [66] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0159] [68]

[0160] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [67] 에 기재된 의약 조성물.

[0161] [69]

[0162] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체

-약물 콘주게이트인, [41] 내지 [66] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0163] [70]

[0164] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [69] 에 기재된 의약 조성물.

[0165] [71]

[0166] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [41] 내지 [70] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0167] [72]

[0168] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [41] 내지 [71] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0169] [73]

[0170] 유방암 치료를 위한, [72] 에 기재된 의약 조성물.

[0171] [74]

[0172] 위암 치료를 위한, [72] 에 기재된 의약 조성물.

[0173] [75]

[0174] 폐암 치료를 위한, [72] 에 기재된 의약 조성물.

[0175] [76]

[0176] 난소암 치료를 위한, [72] 에 기재된 의약 조성물.

[0177] [77]

[0178] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [41] 내지 [76] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0179] [78]

[0180] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [77] 에 기재된 의약 조성물.

[0181] [79]

[0182] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [41] 내지 [76] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0183] [80]

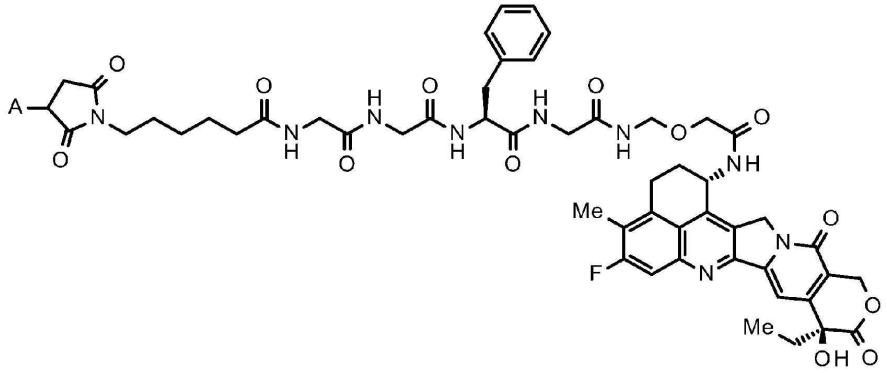
[0184] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [79] 에 기재된 의약 조성물.

[0185] [81]

[0186] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,

[0187] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0188] [화학식 3]



[0189]

[0190] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0191] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.

[0192] [82]

[0193] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [81] 에 기재된 치료 방법.

[0194] [83]

[0195] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0196] [84]

[0197] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [83] 에 기재된 치료 방법.

[0198] [85]

[0199] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [83] 에 기재된 치료 방법.

[0200] [86]

[0201] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [83] 내지 [85] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0202] [87]

[0203] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0204] [88]

[0205] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [87] 에 기재된 치료 방법.

[0206] [89]

[0207] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [88] 에 기재된 치료 방법.

[0208] [90]

[0209] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [87] ~ [89] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0210] [91]

[0211] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0212] [92]

[0213] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [91] 에 기재된 치료 방법.

[0214] [93]

[0215] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [92] 에 기재된 치료 방법.

[0216] [94]

[0217] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [91] 내지 [93] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0218] [95]

[0219] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0220] [96]

[0221] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [95] 에 기재된 치료 방법.

[0222] [97]

[0223] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [96] 에 기재된 치료 방법.

[0224] [98]

[0225] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [95] 내지 [97] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0226] [99]

[0227] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0228] [100]

[0229] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [99] 에 기재된 치료 방법.

[0230] [101]

[0231] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [100] 에 기재된 치료 방법.

[0232] [102]

[0233] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [99] 내지 [101] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0234] [103]

[0235] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [82] 에 기재된 치료 방법.

[0236] [104]

[0237] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [103] 에 기재된 치료 방법.

[0238] [105]

[0239] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [104] 에 기재된 치료 방법.

[0240] [106]

[0241] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [103] 내지 [105] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0242] [107]

[0243] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [81] 내지 [106] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0244] [108]

[0245] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [107] 에 기재된 치료 방법.

[0246] [109]

[0247] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [81] 내지 [106] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0248] [110]

[0249] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [109] 에 기재된 치료 방법.

[0250] [111]

[0251] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [81] 내지 [110] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0252] [112]

[0253] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [81] 내지 [111] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0254] [113]

[0255] 유방암 치료를 위한, [112] 에 기재된 치료 방법.

[0256] [114]

[0257] 위암 치료를 위한, [112] 에 기재된 치료 방법.

[0258] [115]

[0259] 폐암 치료를 위한, [112] 에 기재된 치료 방법.

[0260] [116]

[0261] 난소암 치료를 위한, [112] 에 기재된 치료 방법.

[0262] [117]

[0263] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [81] 내지 [116] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0264] [118]

[0265] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [117] 에 기재된 치료 방법.

[0266] [119]

[0267] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [81] 내지 [116] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0268] [120]

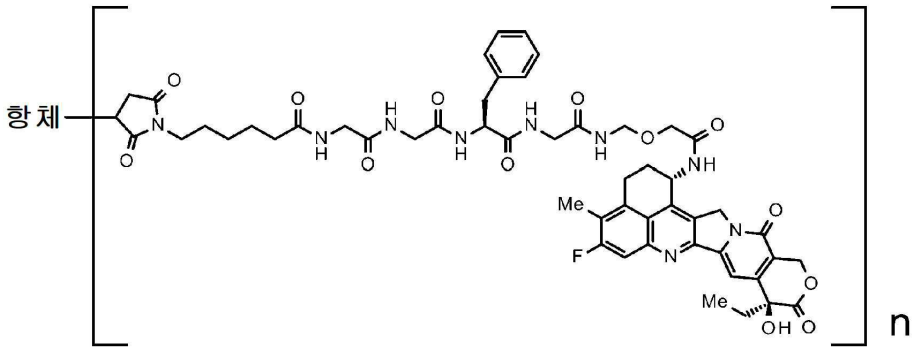
[0269] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [119] 에 기재된 치료 방법.

[0270] [121]

[0271] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,

[0272] 그 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0273] [화학식 4]



[0274]

[0275] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0276] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, 치료 방법.

[0277] [122]

[0278] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [121] 에 기재된 치료 방법.

[0279] [123]

[0280] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0281] [124]

[0282] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [123] 에 기재된 치료 방법.

[0283] [125]

[0284] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [123] 에 기재된 치료 방법.

[0285] [126]

[0286] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [123] 내지 [125] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0287] [127]

[0288] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0289] [128]

[0290] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [127] 에 기재된 치료 방법.

[0291] [129]

[0292] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [128] 에 기재된 치료 방법.

[0293] [130]

[0294] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [127] ~ [129] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0295] [131]

[0296] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0297] [132]

[0298] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [131] 에 기재된 치료 방법.

[0299] [133]

[0300] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [132] 에 기재된 치료 방법.

[0301] [134]

[0302] 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 치료 방법.

[0303] [135]

[0304] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0305] [136]

[0306] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [135] 에 기재된 치료 방법.

[0307] [137]

[0308] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [136] 에 기재된 치료 방법.

[0309] [138]

[0310] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [135] 내지 [137] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0311] [139]

[0312] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0313] [140]

[0314] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [139] 에 기재된 치료 방법.

[0315] [141]

[0316] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [140] 에 기재된 치료 방법.

[0317] [142]

[0318] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [139] 내지 [141] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0319] [143]

[0320] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [122] 에 기재된 치료 방법.

[0321] [144]

[0322] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [143] 에 기재된 치료 방법.

[0323] [145]

[0324] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [144] 에 기재된 치료 방법.

[0325] [146]

[0326] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [143] 내지 [145] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0327] [147]

[0328] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [121] 내지 [146] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0329] [148]

[0330] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [147] 에 기재된 치료 방법.

[0331] [149]

[0332] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [121] 내지 [146] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0333] [150]

[0334] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [149] 에 기재된 치료 방법.

[0335] [151]

[0336] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [121] 내지 [150] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0337] [152]

[0338] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [121] 내지 [151] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0339] [153]

[0340] 유방암 치료를 위한, [152] 에 기재된 치료 방법.

[0341] [154]

[0342] 위암 치료를 위한, [152] 에 기재된 치료 방법.

[0343] [155]

[0344] 폐암 치료를 위한, [152] 에 기재된 치료 방법.

[0345] [156]

[0346] 난소암 치료를 위한, [152] 에 기재된 치료 방법.

[0347] [157]

[0348] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [121] 내지 [156] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0349] [158]

[0350] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [157] 에 기재된 치료 방법.

[0351] [159]

[0352] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [121] 내지 [156] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0353] [160]

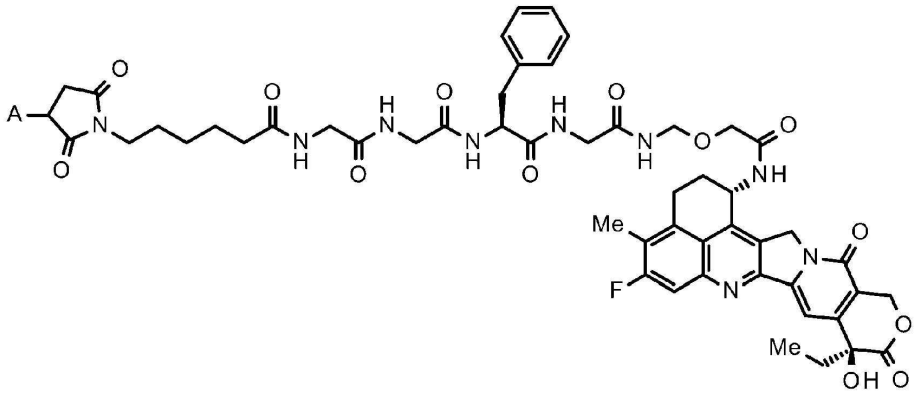
[0354] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [159] 에 기재된 치료 방법.

[0355] [161]

[0356] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한

[0357] 식

[0358] [화학식 5]



[0359]

[0360] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0361] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트.

[0362] [162]

[0363] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [161] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0364] [163]

[0365] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0366] [164]

[0367] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [163] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0368] [165]

[0369] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [163] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0370] [166]

[0371] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [163] 내지 [165] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0372] [167]

[0373] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0374] [168]

[0375] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [167] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0376] [169]

[0377] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [168] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0378] [170]

[0379] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [167] ~ [169] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0380] [171]

[0381] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0382] [172]

[0383] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [171] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0384] [173]

[0385] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [172] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0386] [174]

[0387] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [171] 내지 [173] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0388] [175]

[0389] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0390] [176]

[0391] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [175] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0392] [177]

[0393] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [176] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0394] [178]

[0395] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [175] 내지 [177] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0396] [179]

[0397] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0398] [180]

[0399] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [179] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0400] [181]

[0401] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [180] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0402] [182]

[0403] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [179] 내지 [181] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0404] [183]

[0405] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [162] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0406] [184]

[0407] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [183] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0408] [185]

[0409] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [184] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0410] [186]

[0411] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [183] 내지 [185] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0412] [187]

[0413] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [161] 내지 [186] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0414] [188]

[0415] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [187] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0416] [189]

[0417] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [161] 내지 [186] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0418] [190]

[0419] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [189] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0420] [191]

[0421] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [161] 내지 [190] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0422] [192]

[0423] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [161] 내지 [191] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0424] [193]

[0425] 유방암 치료를 위한, [192] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0426] [194]

[0427] 위암 치료를 위한, [192] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0428] [195]

[0429] 폐암 치료를 위한, [192] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0430] [196]

[0431] 난소암 치료를 위한, [192] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0432] [197]

[0433] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [161] 내지 [196] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0434] [198]

[0435] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [197] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0436] [199]

[0437] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [161] 내지 [196] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0438] [200]

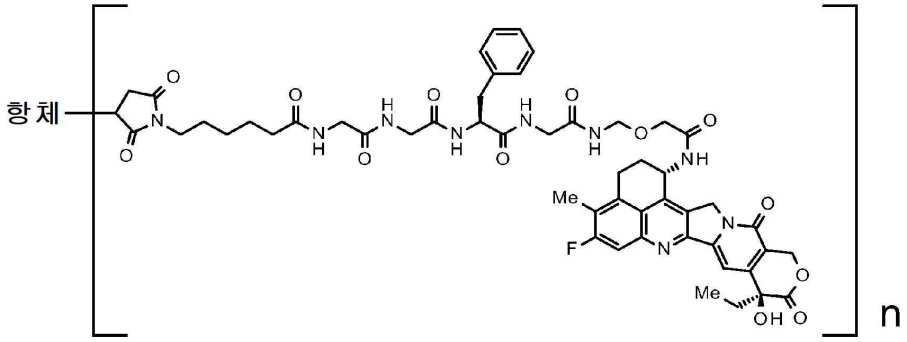
[0439] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [199] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0440] [201]

[0441] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한

[0442] 식

[0443] [화학식 6]



[0444]

[0445] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0446] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트.

[0447] [202]

[0448] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [201] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0449] [203]

[0450] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0451] [204]

[0452] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [203] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0453] [205]

[0454] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [203] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0455] [206]

[0456] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [203] 내지 [205] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0457] [207]

[0458] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0459] [208]

[0460] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [207] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0461] [209]

[0462] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [208] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0463] [210]

[0464] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [207] ~ [209] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0465] [211]

[0466] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0467] [212]

[0468] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [211] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0469] [213]

[0470] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [212] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0471] [214]

[0472] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [211] 내지 [213] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0473] [215]

[0474] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0475] [216]

[0476] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [215] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0477] [217]

[0478] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [216] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0479] [218]

[0480] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [215] 내지 [217] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0481] [219]

[0482] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0483] [220]

[0484] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함

하여 이루어지는 항체인, [219] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0485] [221]

[0486] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [220] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0487] [222]

[0488] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [219] 내지 [221] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0489] [223]

[0490] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [202] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0491] [224]

[0492] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [223] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0493] [225]

[0494] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [224] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0495] [226]

[0496] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [223] 내지 [225] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0497] [227]

[0498] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [201] 내지 [226] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0499] [228]

[0500] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [227] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0501] [229]

[0502] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [201] 내지 [226] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0503] [230]

[0504] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [229] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0505] [231]

[0506] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [201] 내지 [230] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0507] [232]

[0508] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [201] 내지 [231] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0509] [233]

[0510] 유방암 치료를 위한, [232] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0511] [234]

[0512] 위암 치료를 위한, [232] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0513] [235]

[0514] 폐암 치료를 위한, [232] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0515] [236]

[0516] 난소암 치료를 위한, [232] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0517] [237]

[0518] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [201] 내지 [236] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0519] [238]

[0520] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [237] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0521] [239]

[0522] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [201] 내지 [236] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0523] [240]

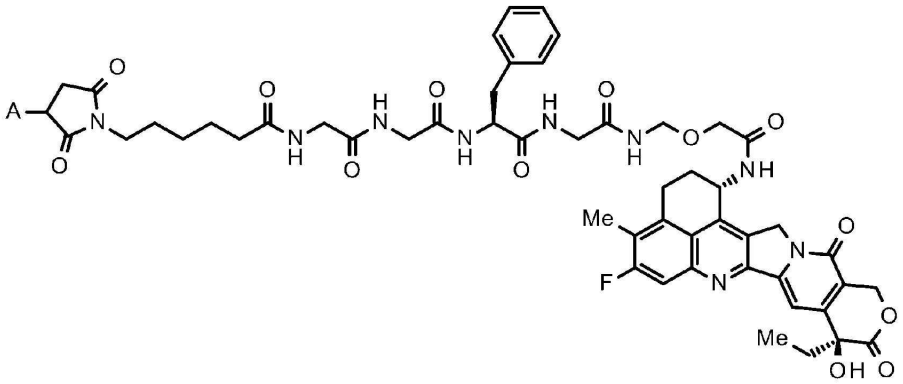
[0524] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [239] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0525] [241]

[0526] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한

[0527] 식

[0528] [화학식 7]



[0529]

[0530] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0531] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0532] [242]

[0533] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [241] 에 기재된 사용.

[0534] [243]

[0535] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [242] 에 기재된 사용.

[0536] [244]

[0537] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [243] 에 기재된 사용.

[0538] [245]

[0539] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [243] 에 기재된 사용.

[0540] [246]

[0541] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [243] 내지 [245] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0542] [247]

[0543] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [242] 에 기재된 사용.

[0544] [248]

[0545] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [247] 에 기재된 사용.

[0546] [249]

[0547] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [248] 에 기재된 사용.

[0548] [250]

[0549] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [247] ~ [249] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0550] [251]

[0551] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [242] 에 기재된 사용.

[0552] [252]

[0553] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [251] 에 기재된 사용.

[0554] [253]

[0555] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [252] 에 기재된 사용.

[0556] [254]

[0557] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [251] 내지 [253] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0558] [255]

[0559] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [242] 에 기재된 사용

[0560] [256]

[0561] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [255] 에 기재된 사용.

[0562] [257]

[0563] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [256] 에 기재된 사용.

[0564] [258]

[0565] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [255] 내지 [257] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0566] [259]

[0567] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [242] 에 기재된 사용.

[0568] [260]

[0569] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [259] 에 기재된 사용.

[0570] [261]

[0571] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [260] 에 기재된 사용.

[0572] [262]

[0573] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [259] 내지 [261] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0574] [263]

[0575] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [242] 에 기재된 사용.

[0576] [264]

[0577] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [263] 에 기재된 사용.

[0578] [265]

[0579] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [264] 에 기재된 사용.

[0580] [266]

[0581] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [263] 내지 [265] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0582] [267]

[0583] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [241] 내지 [266] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0584] [268]

[0585] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [267] 에 기재된 사용.

[0586] [269]

[0587] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [241] 내지 [266] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0588] [270]

[0589] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [269] 에 기재된 사용.

[0590] [271]

[0591] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [241] 내지 [270] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0592] [272]

[0593] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [241] 내지 [271] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0594] [273]

[0595] 유방암 치료를 위한, [272] 에 기재된 사용.

[0596] [274]

[0597] 위암 치료를 위한, [272] 에 기재된 사용.

[0598] [275]

[0599] 폐암 치료를 위한, [272] 에 기재된 사용.

[0600] [276]

[0601] 난소암 치료를 위한, [272] 에 기재된 사용.

[0602] [277]

[0603] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [241] 내지 [276] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0604] [278]

[0605] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [277] 에 기재된 사용.

[0606] [279]

[0607] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [241] 내지 [276] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0608] [280]

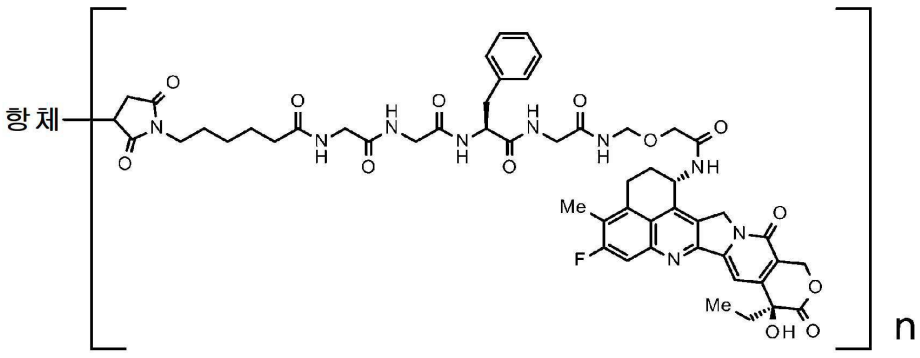
[0609] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [279] 에 기재된 사용.

[0610] [281]

[0611] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한

[0612] 식

[0613] [화학식 8]



[0614]

[0615] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0616] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0617] [282]

[0618] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 또는 항CDH6 항체인, [281] 에 기재된 사용.

[0619] [283]

[0620] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER2 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0621] [284]

[0622] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [283] 에 기재된 사용.

[0623] [285]

[0624] 항HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [283] 에 기재된 사용.

[0625] [286]

[0626] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [283] 내지 [285] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0627] [287]

[0628] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항HER3 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0629] [288]

[0630] 항HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [287] 에 기재된 사용.

[0631] [289]

[0632] 항HER3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [288] 에 기재된 사용.

[0633] [290]

[0634] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [287] ~ [289] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0635] [291]

[0636] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항TROP2 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0637] [292]

[0638] 항TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [291] 에 기재된 사용.

[0639] [293]

[0640] 항TROP2 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [292] 에 기재된 사용.

[0641] [294]

[0642] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [291] 내지 [293] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0643] [295]

[0644] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항B7-H3 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0645] [296]

[0646] 항B7-H3 항체가, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [295] 에 기재된 사용.

[0647] [297]

[0648] 항B7-H3 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [296] 에 기재된 사용.

[0649] [298]

[0650] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [295] 내지 [297] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0651] [299]

[0652] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항GPR20 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0653] [300]

[0654] 항GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [299] 에 기재된 사용.

[0655] [301]

[0656] 항GPR20 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [300] 에 기재된 사용.

[0657] [302]

[0658] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [299] 내지 [301] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0659] [303]

[0660] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가, 항CDH6 항체인, [282] 에 기재된 사용.

[0661] [304]

[0662] 항CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체인, [303] 에 기재된 사용.

[0663] [305]

[0664] 항CDH6 항체의, 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [304] 에 기재된 사용.

[0665] [306]

[0666] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [303] 내지 [305] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0667] [307]

[0668] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 이들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀인, [281] 내지 [306] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0669] [308]

[0670] 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인, [307] 에 기재된 사용.

[0671] [309]

[0672] 튜불린 저해제가, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인, [281] 내지 [306] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0673] [310]

[0674] 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인, [309] 에 기재된 사용.

[0675] [311]

[0676] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [281] 내지 [310] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0677] [312]

[0678] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [281] 내지 [311] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0679] [313]

[0680] 유방암 치료를 위한, [312] 에 기재된 사용.

[0681] [314]

[0682] 위암 치료를 위한, [312] 에 기재된 사용.

[0683] [315]

[0684] 폐암 치료를 위한, [312] 에 기재된 사용.

[0685] [316]

[0686] 난소암 치료를 위한, [312] 에 기재된 사용.

[0687] [317]

[0688] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [281] 내지 [316] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0689] [318]

[0690] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [317] 에 기재된 사용.

[0691] [319]

[0692] 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 특징으로 하는, [281] 내지 [316] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0693] [320]

[0694] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [319] 에 기재된 사용.

[0695] [321]

[0696] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,

[0697] 1) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것, 및/또는,

[0698] 2) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것,

[0699] 을 특징으로 하는, 의약 조성물.

[0700] [322]

[0701] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [321] 에 기재된 의약 조성물.

[0702] [323]

[0703] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [321] 또는 [322] 에 기재된 의약 조성물.

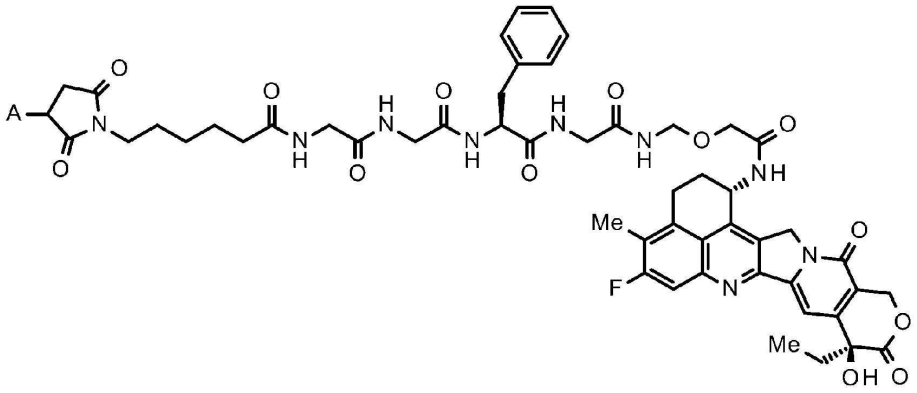
[0704] [324]

[0705] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 약물이, 토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는, [321] 내지 [323] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0706] [325]

[0707] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0708] [화학식 9]



[0709]

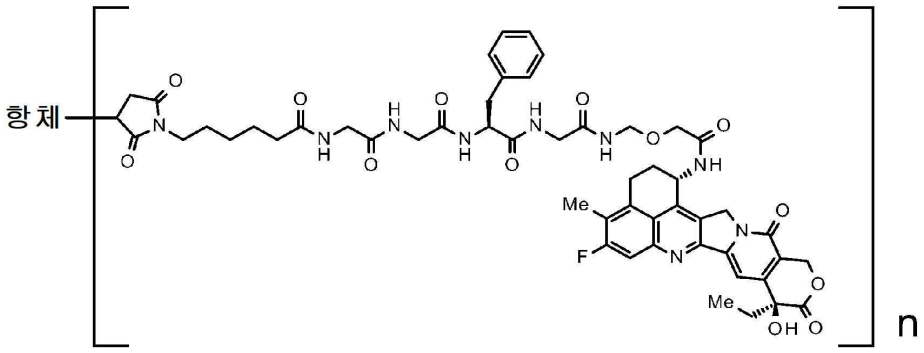
[0710] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0711] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트인, [321] 내지 [323] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0712] [326]

[0713] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0714] [화학식 10]



[0715]

[0716] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0717] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, [321] 내지 [323] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0718] [327]

[0719] 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,

[0720] 1) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것, 및/또는,

[0721] 2) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것,

[0722] 을 특징으로 하는, 치료 방법.

[0723] [328]

[0724] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [327] 에 기재된 치료 방법.

[0725] [329]

[0726] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [327] 또는 [328] 에 기재된 치료 방법.

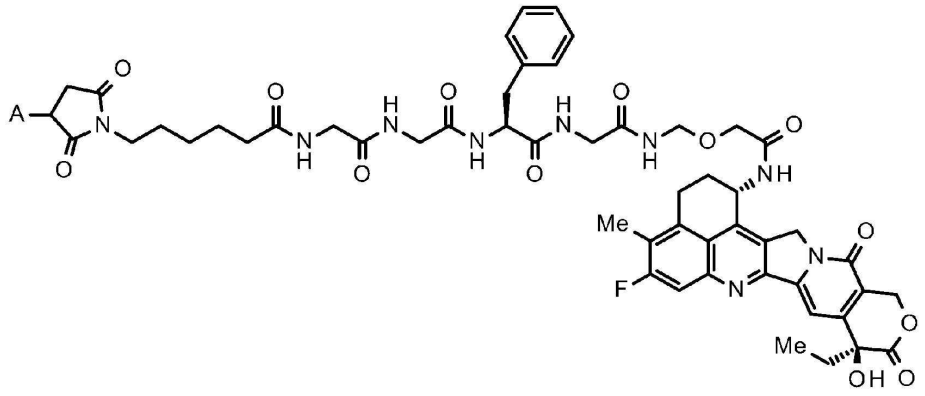
[0727] [330]

[0728] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 약물이, 토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는, [327] 내지 [329] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0729] [331]

[0730] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0731] [화학식 11]



[0732]

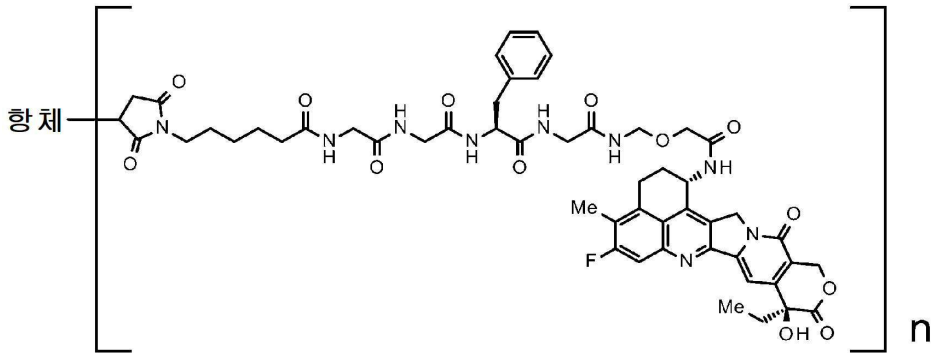
[0733] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0734] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트인, [327] 내지 [329] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0735] [332]

[0736] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0737] [화학식 12]



[0738]

[0739] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0740] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, [327] 내지 [329] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0741] [333]

[0742] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 항체-약물 콘주게이트로서,

[0743] 1) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 그 튜불린 저해제가 억

제하는 것, 및/또는,

[0744] 2) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것,

[0745] 을 특징으로 하는, 항체-약물 콘주게이트.

[0746] [334]

[0747] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [333] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0748] [335]

[0749] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [333] 또는 [334] 에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

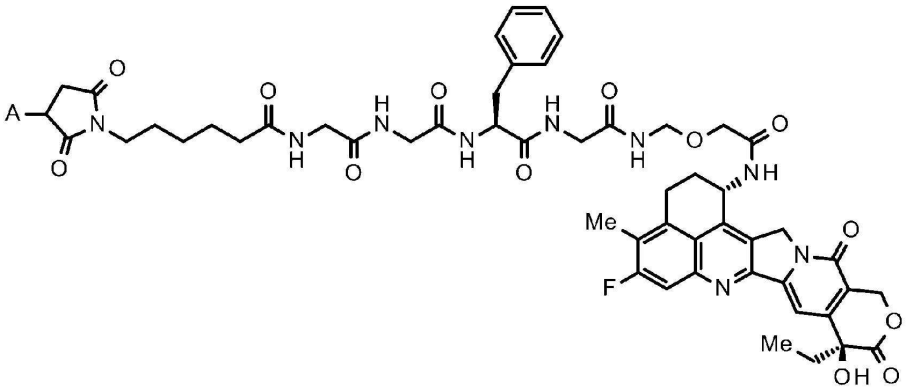
[0750] [336]

[0751] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 약물이, 토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는, [333] 내지 [335] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0752] [337]

[0753] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0754] [화학식 13]



[0755]

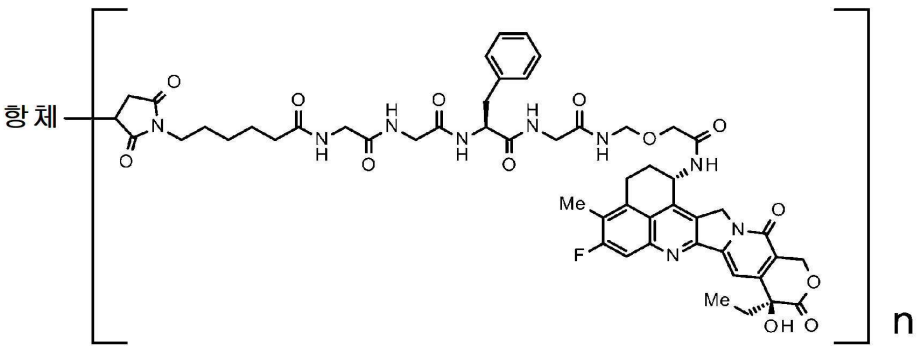
[0756] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0757] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트인, [333] 내지 [335] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0758] [338]

[0759] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0760] [화학식 14]



[0761]

[0762] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0763] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, [333] 내지 [335] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 콘주게이트.

[0764] [339]

[0765] 튜불린 저해제와, 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 항체-약물 콘주게이트의 사용으로서,

[0766] 1) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것, 및/또는,

[0767] 2) 그 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 그 튜불린 저해제가 억제하는 것,

[0768] 을 특징으로 하는, 사용.

[0769] [340]

[0770] 약물 감수성 인자가 SLFN11 인, [339] 에 기재된 사용.

[0771] [341]

[0772] 약물 내성 인자가 ABCG2 인, [339] 또는 [340] 에 기재된 사용.

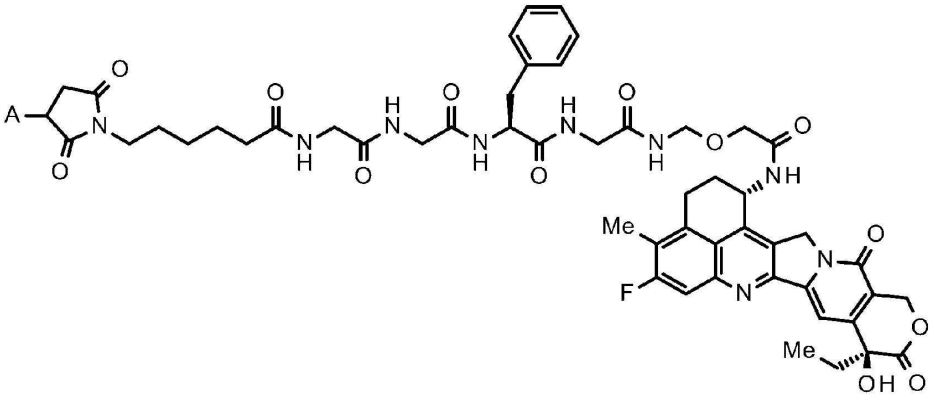
[0773] [342]

[0774] 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 약물이, 토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는, [339] 내지 [341] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0775] [343]

[0776] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0777] [화학식 15]



[0778]

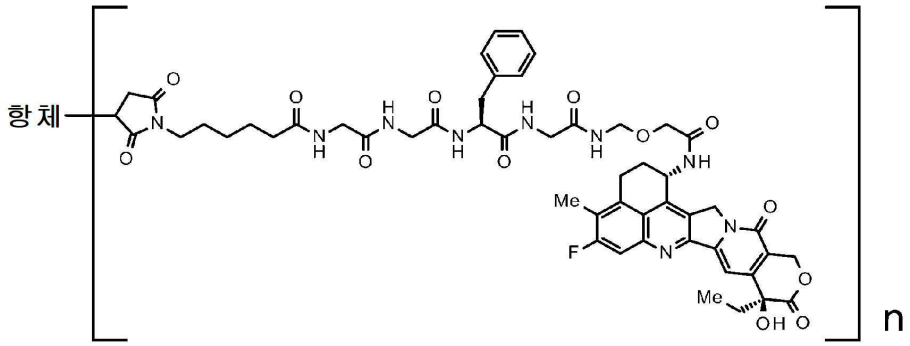
[0779] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0780] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트인, [339] 내지 [341] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0781] [344]

[0782] 항체-약물 콘주게이트가, 식

[0783] [화학식 16]



[0784]

[0785] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0786] 으로 나타내는 항체-약물 콘주게이트인, [339] 내지 [341] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

발명의 효과

[0787] 본 발명에 의해, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물, 및/또는, 특정한 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0788] 도 1 은, 항HER2 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 1) 을 나타낸 도면이다.

도 2 는, 항HER2 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 2) 을 나타낸 도면이다.

도 3 은, 항HER3 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 3) 을 나타낸 도면이다.

도 4 는, 항HER3 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 4) 을 나타낸 도면이다.

도 5 는, 항TROP2 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 5) 을 나타낸 도면이다.

도 6 은, 항TROP2 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 6) 을 나타낸 도면이다.

도 7 은, 항B7-H3 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 7) 을 나타낸 도면이다.

도 8 은, 항B7-H3 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 8) 을 나타낸 도면이다.

도 9 는, KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 (Paclitaxel) 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 10 은, KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 에리불린 메실산염 (Eribulin mesylate) 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 11 은, JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 12 는, JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 에리불린 메실산염 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 13 은, NCI-N87 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸

도면이다.

도 14 는, NCI-N87 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 에리불린 메실산염 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 15 는, MDA-MB-453 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 16 은, SNU-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 17 은, NCI-H441 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (1), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 18 은, 항GPR20 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 9) 을 나타낸 도면이다.

도 19 는, 항GPR20 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 10) 을 나타낸 도면이다.

도 20 은, 항CDH6 항체 중쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 11) 을 나타낸 도면이다.

도 21 은, 항CDH6 항체 경쇄의 아미노산 서열 (서열 번호 12) 을 나타낸 도면이다.

도 22 는, JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (2), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (2) 와 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 23 은, OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 항체-약물 콘주게이트 (3), 및 파클리탁셀 각각의 단제 투여군, 그리고, 항체-약물 콘주게이트 (3) 과 파클리탁셀의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

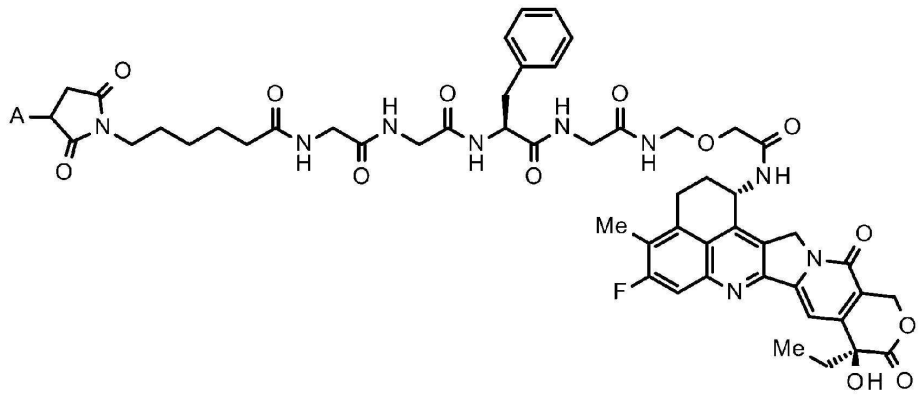
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0789] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 적합한 형태에 대해서 설명한다. 또한, 이하에 설명하는 실시형태는, 본 발명의 대표적인 실시형태의 일례를 나타낸 것이며, 이것에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되는 경우는 없다.

[0790] 1. 항체-약물 콘주게이트

[0791] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0792] [화학식 17]



[0793]

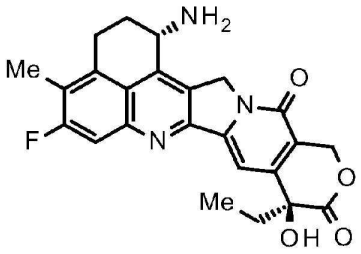
[0794] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0795] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트이다.

[0796] 본 발명에 있어서는, 항체-약물 콘주게이트 중, 링커 및 약물로 이루어지는 부분 구조를 「약물 링커」 라고 칭한다. 이 약물 링커는 항체의 사슬 사이의 디술파이드 결합 부위 (2 개 지점의 중쇄-중쇄 사이, 및 2 개 지점의 중쇄-경쇄 사이) 에 있어서 생긴 티올기 (바꿔 말하면, 시스테인 잔기의 황 원자) 에 결합되어 있다.

[0797] 본 발명의 약물 링커는, 토포이소머라제 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

[0798] [화학식 18]

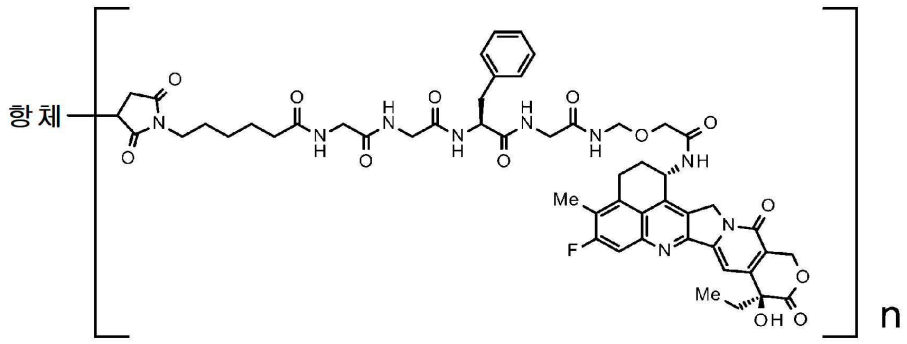


[0799]

[0800] 으로 나타내는, 항종양 효과를 갖는 캠프토테신 유도체이다.

[0801] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 다음 식으로 나타낼 수도 있다.

[0802] [화학식 19]



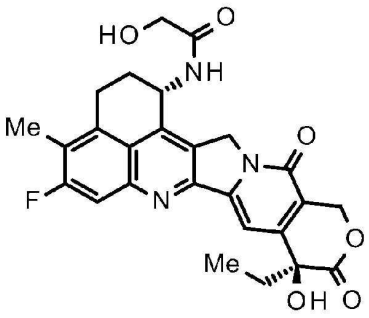
[0803]

[0804] 여기서, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있다. 또, n 은 이른바 평균 약물 결합수 (DAR ; Drug-to-Antibody Ratio) 와 동일한 의미이며, 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다.

[0805] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 암세포 내로 이행한 후에 링커 부분이 절단되고,

[0806] 식

[0807] [화학식 20]



[0808]

[0809] 으로 나타내는 화합물을 유리한다.

[0810] 상기 화합물은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트의 항종양 활성의 본체라고도 생각되며, 토포이소머라제 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).

[0811] 토포이소머라제 I 는, DNA 의 단쇄의 절단과 재결합을 실시함으로써 DNA 의 고차 구조를 변환하고 DNA 의 합성에 관여하는 효소이다. 따라서, 토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는 약제는, DNA 의 합성을 저해함으로써, 세포 주기의 S 기 (DNA 합성기) 에서 세포 분열을 정지시키고, 아포토시스에 의한 세포사를 유도함으로써, 암세포의 증식을 억제할 수 있다.

[0812] 한편, 튜불린 저해제는, 미소관 다이나믹스에 영향을 미침으로써, 세포 주기의 G_2 기 (분열 준비기) 및/또는 M 기 (분열기) 에서 세포 분열을 정지시키고, 아포토시스에 의한 세포사를 유도함으로써, 암세포의 증식을 억제할 수 있다 (Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct ; 9 (10) : 790-803.) (Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb : 13 (2) : 275-284.).

[0813] 따라서, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 (토포이소머라제 I 저해 작용을 갖는 약제를 항종양 활성의 본체로 한다) 는, 튜불린 저해제와 조합하여 투여됨으로써, 세포 주기의 S 기 또한 G_2 기 및/또는 M 기에 있어서 복합적으로 세포 분열을 정지시키기 때문에, 우수한 병용 효과 (항종양 효과) 를 발휘할 수 있다.

[0814] 또한, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 바이스탠더 효과를 갖는 것도 알려져 있다 (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046).

[0815] 이 바이스탠더 효과는, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가, 표적 발현 암세포에 내재화한 후, 상기 화합물이 유리되고, 표적을 발현하고 있지 않는 근방의 암세포에 대해서도 항종양 효과를 미침으로써 발휘된다.

[0816] 이 바이스탠더 효과는, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트가, 튜불린 저해제와 조합하여 사용되는 경우에 있어서도, 우수한 항종양 효과로서 발휘된다.

[0817] 2. 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체

[0818] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 어느 종에서 유래해도 되지만, 적합하게는, 인간, 래트, 마우스, 및 토끼에서 유래하는 항체이다. 항체가 인간 이외의 종에서 유래하는 경우에는, 주지의 기술을 사용하여, 키메라화 또는 인간화하는 것이 바람직하다. 본 발명의 항체는, 폴리클로날 항체여도 되고, 모노클로날 항체여도 되지만, 모노클로날 항체가 바람직하다.

[0819] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 적합하게는 암세포를 표적으로 할 수 있는 성질을 갖는 것이며, 암세포를 인식할 수 있는 특성, 암세포에 결합할 수 있는 특성, 암세포 내에 도입되어 내재화하는 특성, 및/또는 암세포에 대한 살세포 활성 등을 구비하고 있는 것이 바람직하다.

[0820] 항체의 암세포에 대한 결합성은, 플로 사이토메트리를 사용하여 확인할 수 있다. 암세포내로의 항체의 도입은, (1) 치료 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포내에 도입된 항체를 형광 현미경으로 가시화하는 어세이 (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2) 치료 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포내에 도입된 형광량을 측정하는 어세이 (Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004), 또는 (3) 치료 항체에 결합하는 이뮤노톡신을 사용하여, 세포내에 도입되면 독

소가 방출되어 세포 증식이 억제된다는 Mab-ZAP 어세이 (Bio Techniques 28 : 162-165, January 2000) 를 사용하여 확인할 수 있다. 이뮤노톡신으로는, 디프테리아 독소의 촉매 영역과 프로테인 G 의 리콤비넌트 복합 단백질도 사용 가능하다.

[0821] 항체의 항종양 활성은, in vitro 에서는, 세포의 증식 억제 활성을 측정함으로써 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체의 표적 단백질을 과잉 발현하고 있는 암세포주를 배양하고, 배양계에 다양한 농도로 항체를 첨가하고, 포커스 형성, 콜로니 형성 및 스페로이드 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.

[0822] 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 장애성을 암세포에 있어서 특이적·선택적으로 발휘시키는 목적에서는, 항체가 내재화하여 암세포 내로 이행하는 성질이 있는 것이 중요하고, 바람직하다.

[0823] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 공지된 수단에 의해 취득할 수 있다. 예를 들어, 이 분야에서 통상적으로 실시되는 방법을 사용하여, 항원이 되는 폴리펩티드를 동물에게 면역하고, 생체 내에 산생되는 항체를 채취, 정제함으로써 얻을 수 있다. 항원의 유래는 인간에 한정되지 않고, 마우스, 래트 등의 인간 이외의 동물에서 유래하는 항원을 동물에게 면역할 수도 있다. 이 경우에는, 취득된 이종 항원에 결합하는 항체와 인간 항원의 교차성을 시험함으로써, 인간의 질환에 적용 가능한 항체를 선별할 수 있다.

[0824] 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 산생하는 항체 산생 세포와 미엘로마 세포를 융합시킴으로써 하이브리도마를 수립하고, 모노클로날 항체를 얻을 수도 있다.

[0825] 또한, 항원은 항원 단백질을 코드하는 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 세포주, 를 동물에게 면역하는 방법을 사용함으로써도 항체를 취득할 수 있다.

[0826] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 인간에 대한 이종 항원성을 저하시키는 것 등을 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.

[0827] 키메라 항체로는, 항체의 가변 영역과 정상 영역이 서로 이종인 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)).

[0828] 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.

[0829] 인간 항체로는, 인간 항체의 중쇄와 경쇄의 유전자를 포함하는 인간 염색체 단편을 갖는 인간 항체 산생 마우스를 사용하여 작성한 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.

[0830] 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. 화학적

인 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 N말에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 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.

[0831] 또, 본 발명에 관련된 항체에 결합되어 있는 당사슬 수식을 조절하는 것 (글리코실화, 탈푸코오스화 등) 에 의해, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강하는 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.

[0832] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중쇄의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실하는 것이 알려져 있으며 (Journal of Chromatography A, 705 : 129-134 (1995)), 또, 동일하게 중쇄 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실하고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화 되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360 : 75-83 (2007)). 그러나, 이들 중쇄 서열의 결실 및 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 장애 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에 관련된 항체에는, 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중쇄 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실한 결실체, 및 아미드화 된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화 된 중쇄) 등도 포함된다. 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에 관련된 항체의 중쇄의 카르복실 말단의 결실체는 상기의 종류에 한정되지 않는다. 본 발명에 관련된 항체를 구성하는 2 개의 중쇄는, 완전 길이 및 상기의 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중쇄의 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 중쇄의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 것을 들 수 있다.

[0833] 본 발명에 관련된 항체의 아이소 타입으로는, 예를 들어 IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG2 를 들 수 있다.

[0834] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체는, 특별히 제한은 없지만, 예를 들어, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항CD3 항체, 항CD30 항체, 항CD33 항체, 항CD37 항체, 항CD56 항체, 항CD98 항체, 항DR5 항체, 항EGFR 항체, 항EPHA2 항체, 항FGFR2 항체, 항FGFR4 항체, 항FOLR1 항체, 항VEGF 항체, 항CD20 항체, 항CD22 항체, 항CD70 항체, 항PSMA 항체, 항CEA 항체, 항Mesothelin 항체, 항A33 항체, 항CanAg 항체, 항Cripto 항체, 항G250 항체, 항MUC1 항체, 항GPNMB 항체, 항Integrin 항체, 항Tenascin-C 항체, 항SLC44A4 항체, 항GPR20 항체, 및 항CDH6 항체를 들 수 있고, 적합하게는, 항HER2 항체, 항HER3 항체, 항TROP2 항체, 항B7-H3 항체, 항GPR20 항체, 및 항CDH6 항체를 들 수 있다.

[0835] 본 발명에 있어서, 「항HER2 항체」 란, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 ; ErbB-2) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER2 와 결합함으로써 HER2 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0836] 항HER2 항체로는, 예를 들어, 트라스투주맙 (Trastuzumab) (미국 특허 제5821337호), 퍼투주맙 (Pertuzumab) (국제 공개 제01/00245호) 를 들 수 있으며, 바람직하게는 트라스투주맙을 들 수 있다.

[0837] 본 발명에 있어서, 「항HER3 항체」 란, HER3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3 ; ErbB-3) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER3 과 결합함으로써 HER3 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0838] 항HER3 항체로는, 예를 들어, 파트리투맙 (Patritumab ; U3-1287), U1-59 (국제 공개 제2007/077028호), MM-121 (Seribantumab), 국제 공개 2008/100624호 기재된 항ERBB3 항체, RG-7116 (Lumretuzumab), 및 LJM-716 (Elgemtumab) 을 들 수 있으며, 적합하게는, 파트리투맙, 및 U1-59 를 들 수 있다.

[0839] 본 발명에 있어서, 「항TROP2 항체」 란, TROP2 (TACSTD2 : Tumor-associated calcium signal transducer 2 ; EGP-1) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, TROP2 와 결합함으로써 TROP2 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0840] 항TROP2 항체로는, 예를 들어, hTINA1-H1L1 (국제 공개 제2015/098099호) 을 들 수 있다.

[0841] 본 발명에 있어서, 「항B7-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 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0842] 항B7-H3 항체로는, 예를 들어, M30-H1-L4 (국제 공개 제2014/057687호) 를 들 수 있다.

[0843] 본 발명에 있어서, 「항GPR20 항체」 란, GPR20 (G Protein-coupled receptor 20) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, GPR20 과 결합함으로써 GPR20 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0844] 항GPR20 항체로는, 예를 들어, h046-H4e/L7 (국제 공개 제2018/135501호) 을 들 수 있다.

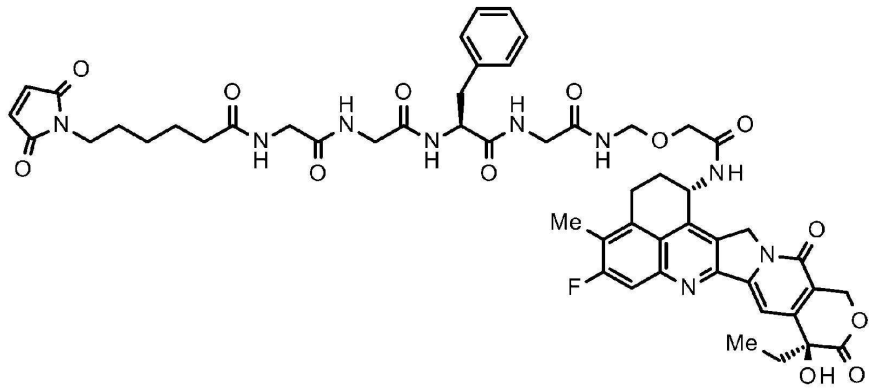
[0845] 본 발명에 있어서, 「항CDH6 항체」 란, CDH6 (Cadherin-6) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, CDH6 과 결합함으로써 CDH6 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0846] 항CDH6 항체로는, 예를 들어, H01L02 (국제 공개 제2018/212136호) 를 들 수 있다.

[0847] 3. 항체-약물 콘주게이트의 제조

[0848] 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트의 제조에 사용되는 약물 링커 중간체는, 다음 식으로 나타낸다.

[0849] [화학식 21]



[0850]

[0851] 상기의 약물 링커 중간체는, N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]글리실글리실-L-페닐알라닐-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]글리신아미드라고 하는 화학명으로 나타낼 수 있으며, 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.

[0852] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 전술한 약물 링커 중간체와, 티올기 (또는 술프하이드릴기라고도 한다) 를 갖는 항체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0853] 술프하이드릴기를 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)포스핀 염산염 (TCEP) 등의 환원제를, 항체내 사슬간 디술파이드 1 개당에 대하여 0.3 내지 3 몰 당량 사용하고, 에틸렌디아민4아세트산 (EDTA) 등의 킬레이트제를 포함하는 완충액 중에서, 항체와 반응시킴으로써, 항체내 사슬간 디술파이드가 부분적 혹은 완전히 환원된 술프하이드릴기를 갖는 항체를 얻을 수 있다.

[0854] 또한, 술프하이드릴기를 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.

[0855] 제조한 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 예를 들어, 280 ㎚ 및 370 ㎚ 의 2 파장에 있어서의 항체-약물 콘주게이트와 그 콘쥬게이션 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.

[0856] 항체와 약물 링커 중간체의 콘쥬게이션, 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.

[0857] 본 발명에 있어서, 「항HER2 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항HER2 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0858] 항HER2 항체는, 적합하게는, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체이다.

[0859] 항HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7.5 내지 8 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 8 이다.

[0860] 항HER2 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/115091호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0861] 본 발명에 있어서, 「항HER3 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항HER3 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0862] 항HER3 항체는, 적합하게는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 26 내지 35 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 65 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 98 내지 106 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중쇄, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 24 내지 39 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 56 내지 62 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 95 내지 103 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이고,

[0863] 보다 적합하게는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 117 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 113 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이며,

[0864] 더욱 보다 적합하게는, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0865] 항HER3 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7.5 내지 8 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 8 이다.

[0866] 항HER3 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/155998호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0867] 본 발명에 있어서, 「항TROP2 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항TROP2 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0868] 항TROP2 항체는, 적합하게는, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 129 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중쇄, 그리고, 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 109 내지 117 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는

경쇄, 를 포함하는 항체이고,

[0869] 보다 적합하게는, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 140 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이며,

[0870] 더욱 보다 적합하게는, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0871] 항TROP2 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 5 이고, 더욱 보다 적합하게는 3.5 내지 4.5 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 4 이다.

[0872] 항TROP2 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2015/098099호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0873] 본 발명에 있어서, 「항B7-H3 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항B7-H3 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0874] 항B7-H3 항체는, 적합하게는, 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 중쇄, 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 경쇄, 를 포함하는 항체이고,

[0875] 보다 적합하게는, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이며,

[0876] 더욱 보다 적합하게는, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0877] 항B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 5 이고, 더욱 보다 적합하게는 3.5 내지 4.5 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 4 이다.

[0878] 본 발명에 있어서 사용되는 항B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2014/057687호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0879] 본 발명에 있어서, 「항GPR20 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항GPR20 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0880] 항GPR20 항체는, 적합하게는, 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 중쇄, 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 경쇄, 를 포함하는 항체이고,

[0881] 보다 적합하게는, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 142 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이며,

[0882] 더욱 보다 적합하게는, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0883] 항GPR20 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7.5 내지 8 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 8 이다.

[0884] 항GPR20 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2018/135501호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0885] 본 발명에 있어서, 「항CDH6 항체-약물 콘주게이트」 란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항CDH6 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0886] 항CDH6 항체는, 적합하게는, 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 중쇄, 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 경쇄, 를 포함하는 항체이고,

[0887] 보다 적합하게는, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄, 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 를 포함하는 항체이며,

[0888] 더욱 보다 적합하게는, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중쇄 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0889] 항CDH6 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 적합하게는 2 내지 8 이고, 보다 적합하게는 3 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7 내지 8 이고, 더욱 보다 적합하게는 7.5 내지 8 이며, 더욱 보다 적합하게는 약 8 이다.

[0890] 항CDH6 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2018/212136호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0891] 4. 튜불린 저해제

[0892] 본 발명에 있어서 「튜불린 저해제」 란, 미소관 다이나믹스에 영향을 미침으로써, 세포 주기의 G_2 기 (분열 준비기) 및/또는 M 기 (분열기) 에서 세포 분열을 정지시키고, 아포토시스에 의한 세포사를 유도함으로써, 암세포의 증식을 억제하는 약제이다 (Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct ; 9 (10) : 790-803.) (Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb : 13 (2) : 275-284.).

[0893] 튜불린 저해제에는, 튜불린의 중합을 촉진함으로써 미소관 다이나믹스에 영향을 미치는 약제 (본 발명에 있어서 「튜불린 중합 촉진약」 이라고 한다) 와, 튜불린의 중합을 저해함으로써 미소관 다이나믹스에 영향을 미치는 약제 (본 발명에 있어서 「튜불린 중합 저해약」 이라고 한다) 가 존재한다.

[0894] 튜불린 중합 촉진약으로는, 탁산류 (파클리탁셀, 도세탁셀, 및, 카바지탁셀 등) 등이 알려져 있다. 튜불린 중합 저해약으로는, 할리콘드린류 (에리불린 등), 빈카 알칼로이드류 (빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신 등), 돌라스타틴류 (MMAE 및 MMAF 등), 및 메이탄시노이드류 (DM1 및 DM4 등) 등이 알려져 있다. 이들 약제 및 그 약리상 허용되는 염은 본 발명의 튜불린 저해제로서 사용할 수 있다. 또, 이들 약제 중 어느 것과 알부민의 결합체 (예를 들어, 파클리탁셀과 알부민의 결합체인 nab-파클리탁셀 등), 및, 이들 약제 중 어느 것과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트 (예를 들어, MMAE 와 항CD30 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 브렌툭시맙 베도틴, DM1 과 항HER2 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 트라스투주맙 엠탄신, MMAE 와 항GPMNB 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 CDX-011 (국제 공개 제2006/071441호 등), DM4 와 항FOLR1 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 IMGN-853 (국제 공개 제2017/049149호 등), MMAE 와 항CD79b 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 RG-7596 (미국 공개 제2017/304438호 등), DM4 와 항CD19 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 SAR-3419 (미국 공개 제2015/071949호 등), MMAE 와 항PSMA 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 PSMA-ADC (국제 공개 제2007/002222호 등), DM4 와 항CD138 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 BT-062 (미국 공개 제2007/183971호 등), DM4 와 항mesothelin 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 BAY-94-9343 (국제 공개 제2010/124797호 등), MMAF 와 항CD19 항체를 링

커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 SGN-CD19A (국제 공개 제2009/052431호 등), MMAF 와 항ENPP3 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 AGS-16C3F) 등도, 본 발명의 튜불린 저해제로서 사용할 수 있다.

[0895] 본 발명에서 적합하게 사용되는 튜불린 저해제 중, 튜불린 중합 촉진약으로는, 탁산류 혹은 그들의 약리상 허용되는 염, 또는 탁산류와 알부민의 결합체를 들 수 있고, 보다 적합하게는, 파클리탁셀, 도세탁셀, 카바지탁셀, 혹은 그들의 약리상 허용되는 염, 또는 nab-파클리탁셀을 들 수 있고, 더욱 보다 적합하게는, 파클리탁셀, 도세탁셀 3수화물, 혹은 카바지탁셀 아세톤화물, 또는 nab-파클리탁셀을 들 수 있으며, 더욱 보다 적합하게는, 파클리탁셀을 들 수 있다.

[0896] 본 발명에서 적합하게 사용되는 튜불린 저해제 중, 튜불린 중합 저해약으로는, 할리콘드린류 혹은 그들의 약리상 허용되는 염, 또는 할리콘드린류와 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트를 들 수 있고, 보다 적합하게는, 에리불린 혹은 그 약리상 허용되는 염, 또는 에리불린과 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트 (예를 들어, 에리불린과 항FOLR1 항체를 링커를 개재하여 결합한 항체-약물 콘주게이트인 MORAb-202 (미국 공개 제2017/252458호 등)) 를 들 수 있으며, 더욱 보다 적합하게는, 에리불린 메실산염 (Eribulin mesylate) 을 들 수 있다.

[0897] 또한, 본 발명에 있어서의 「약리상 허용되는 염」 은, 산 부가염과 염기 부가염 중 어느 쪽이어도 된다. 산 부가염으로는, 예를 들어, 캠실산염 (캠퍼술폰산염), 메실산염 (메탄술폰산염), 트리플루오로메탄술폰산염, 및 에탄술폰산염 등의 저급 알칸술폰산염 ; 토실산염 (p-톨루엔술폰산염), 및 벤젠술폰산염 등의 아릴술폰산염 ; 인산염, 질산염, 과염소산염, 및 황산염 등의 무기산염 ; 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 및 불화수소산염 등의 할로겐화수소산염 ; 아세트산염, 말산염, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 및 말레산염 등의 유기산염 ; 그리고 오르니틴산염, 글루타민산염, 및 아스파르트산염 등의 아미노산염을 들 수 있다. 염기 부가염으로는, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염 ; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염 ; 암모늄염 등의 무기염 ; 디벤질아민염, 모르폴린염, 페닐글리신알킬에스테르염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에틸아민염, 트리에틸아민염, 시클로헥실아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 디에탄올아민염, N-벤질-N-(2-페닐에톡시)아민염, 피페라진염, 테트라메틸암모늄염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염 등의 유기 아민염 ; 아르기닌염 등의 아미노산염을 들 수 있다.

[0898] 또, 약리상 허용되는 염은, 용매화물로서 존재하는 경우도 있으며, 이들 용매화물도 본 발명에 있어서의 「약리상 허용되는 염」 에 포함된다. 이러한 용매화물로는, 예를 들어, 수화물 (예를 들어, 0.5수화물, 1수화물, 2수화물, 3수화물), 에탄올화물, 및 아세톤화물을 들 수 있다.

[0899] 5. 의약

[0900] 이하, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 치료 방법에 대해서 설명한다.

[0901] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어도 되며, 항체-약물 콘주게이트와, 튜불린 저해제가, 단위 제제에 유효 성분으로서 함유되고, 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어도 된다.

[0902] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암 치료를 위해서 사용할 수 있고, 적합하게는, 유방암, 위암 (위선암이라고 부르기도 한다), 대장암 (결장 직장암이라고 부르기도 하며, 결장암 및 직장암을 포함한다), 폐암 (소세포 폐암 및 비소세포 폐암을 포함한다), 식도암, 두경부암 (침샘암 및 인두암을 포함한다), 위식도 접합부 선암, 담도암 (담관암을 포함한다), 파제트병, 췌장암, 난소암, 자궁암 육종, 요로 상피암, 전립선암, 방광암, 소화관 간질 종양, 자궁경암, 편평 상피암, 복막암, 간장암, 간세포암, 자궁체암, 신장암, 외음부암, 갑상선암, 음경암, 백혈병, 악성 림프종, 형질 세포종, 골수종, 다형신경교아종, 골육종, 및 멜라노마로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위해서 사용할 수 있고, 보다 적합하게는, 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 침샘암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 암 치료를 위해서 사용할 수 있으며, 더욱 보다 적합하게는, 유방암, 위암, 폐암, 및 난소암으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 암 치료를 위해서 사용할 수 있다.

[0903] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 중, 특히 어떠한 항체를 갖는 항체-약물 콘주게이트가 적합한지는,

암의 종류나, 종양 마커를 검사함으로써, 결정할 수 있다. 예를 들어, 암에 HER2 의 발현이 확인된 경우에는, 항HER2 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있고, 암에 HER3 의 발현이 확인된 경우에는, 항HER3 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있고, 암에 TROP2 의 발현이 확인된 경우에는, 항TROP2 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있고, 암에 B7-H3 의 발현이 확인된 경우에는, 항B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있고, 암에 GPR20 의 발현이 확인된 경우에는, 항GPR20 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있으며, 암에 CDH6 의 발현이 확인된 경우에는, 항CDH6 항체-약물 콘주게이트를 적합하게 사용할 수 있다.

[0904] HER2, HER3, TROP2, B7-H3, GPR20, 및 CDH6 그리고 그 밖의 종양 마커의 유무는, 예를 들어, 암 환자로부터 종양 조직을 채취하고, 포르말린 고정 파라핀 포매 된 검체 (FFPE) 를, 면역 조직 화학 (IHC) 법이나, 플로 사이토미터, western blot법 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 있으며, 혹은, 암 환자로부터 무세포혈중 순환 종양 DNA (ctDNA) 를 채취하고, 차세대 시퀀스 (NGS) 등의 방법을 사용한 검사에 의해 확인할 수도 있다.

[0905] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 포유 동물에 대하여 적합하게 사용할 수 있지만, 보다 적합하게는 인간에 대하여 사용할 수 있다.

[0906] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과는, 예를 들어, 암세포를 피검 동물에게 이식한 모델을 작성하고, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법을 실시하는 것에 따른 종양 체적의 감소나 연명 효과를 측정함으로써 확인할 수 있다. 그리고, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 튜불린 저해제 각각의 단독 투여에 의한 항종양 효과와 비교함으로써, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 튜불린 저해제의 병용 효과를 확인할 수 있다.

[0907] 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 있으며, 완전 반응 (Complete response ; CR), 부분 반응 (Partial response ; PR), 진행 (Progressive disease ; PD), 반응율 (Objective Response Rate ; ORR), 반응 기간 (Duration of response ; DoR), 무진행 생존 기간 (Progression-Free Survival ; PFS), 전체 생존 기간 (Overall Survival ; OS) 등의 지표에 의해 판정할 수 있다.

[0908] 또한, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 병용 효과는, 약물 감수성 인자 및/또는 약물 내성 인자의 발현량의 변동으로부터 판정할 수도 있다. 예를 들어, 피검체에, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 튜불린 저해제 각각의 단독 투여를 실시한 경우, 병용 투여를 실시한 경우, 또는 미투여의 경우 (컨트롤) 에서의 약물 감수성 인자 및/또는 약물 내성 인자의 발현량을 비교한다. 그리고, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 감수성 인자의 발현 저하를, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 확인할 수 있으면, 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제의 병용 효과가 있는 것으로 판정할 수 있다. 이와 같은 약물 감수성 인자로는, 예를 들어 SLFN11 을 들 수 있다. SLFN11 은, 토포이소머라제 I 저해제의 감수성 인자인 것이 알려져 있다 (Zoppoli G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 ; 109 (39) : 15030-5). 혹은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트의 투여에 의해 발생하는 약물 내성 인자의 발현 상승을, 튜불린 저해제가 억제하는 것을 확인할 수 있으면, 항체-약물 콘주게이트와 튜불린 저해제의 병용 효과가 있는 것으로 판정할 수 있다. 이와 같은 약물 내성 인자로는, 예를 들어 ABCG2 를 들 수 있다. ABCG2 는, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트로부터 유리되는 약물의 내성 인자 (트랜스포터) 인 것이 알려져 있다 (Nagai Y. et al., Xenobiotica. 2019 ; 49 (9) : 1086-96). 또한, 약물 감수성 인자 및/또는 약물 내성 인자는, 유전자 (RNA 등) 레벨에서의 발현량을 비교할 수 있고, 또, 단백질 레벨에서의 발현량을 비교할 수도 있다.

[0909] 상기 서술한 방법에 의해, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과에 대해, 기존의 암 치료용 의약 조성물 및 치료 방법에 대한 우위성을 확인할 수 있다.

[0910] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암세포의 성장을 늦추고, 증식을 억제하고, 나아가서는 암세포를 파괴할 수 있다. 이들 작용에 의해, 암 환자에게 있어서, 암에 의한 증상으로부터의 해방이나, QOL 의 개선을 달성할 수 있고, 암 환자의 생명을 유지하여 치료 효과가 달성된다. 암세포의 파괴에는 이르지 않는 경우이더라도, 암세포의 증식의 억제나 컨트롤에 의해 암 환자에게 있어서 보다 높은 QOL 을 달성하면서 보다 장기 생존을 달성시킬 수 있다.

[0911] 본 발명의 의약 조성물은, 환자에 대해서는 전신 요법으로서 적용하는 것 외에, 암조직에 국소적으로 적용하여 치료 효과를 기대할 수 있다.

[0912] 본 발명의 의약 조성물은, 1 종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 포함하여 투여될 수 있다. 약학적으로 적합성의 성분은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트 및 튜불린 저해제의 투여량이나 투여 농도 등에 따라, 이 분야에 있어서 통상적으로 사용되는 제제 첨가물 그 외로부터 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 히스티딘 완충제 등의 완충제, 수크로오스 또는 트레할로스 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, 적합하게는, 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 적합하게는, 수성 주사제 또는 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있으며, 더욱 보다 적합하게는, 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있다.

[0913] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트를 포함하는 의약 조성물이 수성 주사제인 경우, 적합하게는, 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 (点滴) 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 적합하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 적합하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0914] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트를 포함하는 의약 조성물이 동결건조 주사제인 경우, 적합하게는, 주사용수에 의해 용해한 후, 필요량을 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 적합하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 적합하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0915] 본 발명의 의약 조성물을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 도입 경로로는, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 및 복강내의 경로를 들 수 있으며, 적합하게는, 정맥내의 경로를 들 수 있다.

[0916] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 인간에 대하여, 1 ~ 180 일간에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 적합하게는, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있으며, 보다 더 적합하게는, 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 ㎎/㎏ 의 투여량으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 회당 0.8 ~ 12.4 ㎎/㎏ 의 투여량으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항HER2 항체-약물 콘주게이트인 경우, 적합하게는, 1 회당, 0.8 ㎎/㎏, 1.6 ㎎/㎏, 3.2 ㎎/㎏, 5.4 ㎎/㎏, 6.4 ㎎/㎏, 7.4 ㎎/㎏, 또는 8 ㎎/㎏ 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항HER3 항체-약물 콘주게이트인 경우, 적합하게는, 1 회당, 1.6 ㎎/㎏, 3.2 ㎎/㎏, 4.8 ㎎/㎏, 5.6 ㎎/㎏, 6.4 ㎎/㎏, 8.0 ㎎/㎏, 9.6 ㎎/㎏, 또는 12.8 ㎎/㎏ 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 콘주게이트가 항TROP2 항체-약물 콘주게이트인 경우, 적합하게는, 1 회당, 0.27 ㎎/㎏, 0.5 ㎎/㎏, 1.0 ㎎/㎏, 2.0 ㎎/㎏, 4.0 ㎎/㎏, 6.0 ㎎/㎏, 또는 8.0 ㎎/㎏ 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다.

[0917] 본 발명에 관련된 튜불린 저해제는, 인간에 대하여, 1 ~ 180 일간에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 적합하게는, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에 관련된 튜불린 저해제는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 ㎎/㎏ 의 투여량으로 투여할 수 있다. 본 발명에 관련된 튜불린 저해제가, 파클리탁셀인 경우, 적합하게는, 1 회당 100, 125, 135, 175, 또는 260 ㎎/㎡ (체표 면적) 의 투여량을 1 주간 또는 3 주간에 1 회의 간격으로 정맥내 투여 (점적 정주) 할 수 있다 (1 주일에 1 회의 간격으로 투여하는 경우에는, 3 주 연속으로 투여한 후, 4 주째는 휴약한다). 본 발명에 관련된 튜불린 저해제가, 에리불린 메실산염인 경우, 적합하게는, 1 회당 1.4 ㎎/㎡ (체표 면적) 의 투여량을 1 주일에 1 회의 간격으로 정맥내 투여할 수 있다 (2 주 연속으로 투여한 후, 3 주째는 휴약한다).

[0918] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트 및 튜불린 저해제 이외의 암 치료제를 추가로 포함하고 있어도 된다. 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 다른 암 치료제와 병용하여 투여할 수도 있으며, 이에 따라 항종양 효과를 증강시킬 수 있다. 이와 같은 목적으로 사용되는 다른 암 치료제는, 본 발명의 의약 조성물과 동시에, 따로 따로, 혹은 연속해서 개체에 투여되어도 되고, 각각의 투여 간격을 바꾸어 투여되어도 된다. 이와 같은 암 치료제로는, 항종양 활성을 갖는 약제이면 한정되는 일은 없지만, 예를 들어, 이리노테칸 (Irinotecan, CPT-11), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라틴 (Carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 플루오로우라실 (Fluorouracil, 5-FU), 겜시타빈 (Gemcitabine), 카페시타빈 (Capecitabine), 독소루비신 (Doxorubicin), 에피루비신 (Epirubicin), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide),

마이토마이신 C (Mitomycin C), 테가푸르 (Tegafur)·기메라실 (Gimeracil)·오테라실 (Oteracil) 배합제, 세툭시맙 (Cetuximab), 파니투무맙 (Panitumumab), 베바시주맙 (Bevacizumab), 람시루맙 (Ramucirumab), 레고라페닙 (Regorafenib), 트리플루리딘 (Trifluridine)·티피라실 (Tipiracil) 배합제, 게피티닙 (Gefitinib), 에를로티닙 (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), 트라스투주맙, 퍼투주맙, 및 라파티닙으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 개를 들 수 있다.

[0919] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 방사선 요법과 조합하여 사용할 수도 있다. 예를 들어, 암 환자는, 본 발명의 의약 조성물에 의한 치료를 받기 전 및/또는 후, 혹은 동시에 방사선 요법을 받는다.

[0920] 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 줄이게 하는 목적으로 투여되어도 되고 (수술 전 보조 화학 요법, 또는 네오애주번트 요법이라고 한다), 외과 수술 후에, 종양의 재발을 방지하는 목적으로 투여되어도 된다 (수술 후 보조 화학 요법, 또는 애주번트 요법이라고 한다).

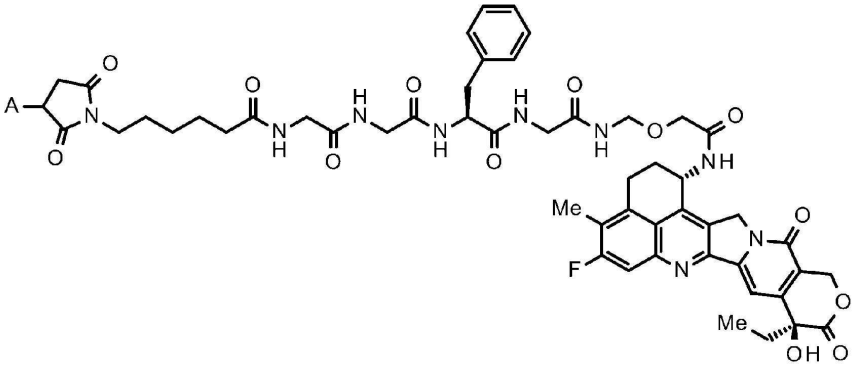
[0921] 실시예

[0922] 이하에 나타내는 예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하는데, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또, 이들은 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다.

[0923] 실시예 1 : 항체-약물 콘주게이트의 제조

[0924] 국제 공개 제2015/115091호에 기재된 제조 방법에 따라서, 인간화 항HER2 항체 (서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0925] [화학식 22]



[0926]

[0927] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0928] 으로 나타내는 약물 링커와, 항HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 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.

[0929] 실시예 2 : 항종양 시험 (1)

[0930] 마우스 : 5-6 주령의 암컷 BALB/c 누드 마우스 (일본 찰스·리버사) 를 실험에 제공하였다.

[0931] 측정·계산식 : 모든 연구에 있어서, 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캐리퍼 (CD-15CX, Mitutoyo Corp.) 로 1 주일에 2 회 측정하고, 종양 체적 (㎣) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같음.

[0932] 종양 체적 (㎣) = 1/2 × 장경 (㎜) × [단경 (㎜)]^2

[0933] 항체-약물 콘주게이트 (1) 은 ABS 완충액 (10 mM 아세트산 완충액 (pH 5.5), 5 % 소르비톨) 로 희석하고, 10 ㎖/㎏ 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 크레모포르와 에탄올 (1 : 1) 로 용해하고, 생리 식염수로 희석한 후에 10 혹은 20 ㎖/㎏ 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 에리불린 메실산염은 생리 식

염수로 희석하고, 10 ㎖/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다.

[0934] 가와사키 의과대학·쿠레바야시 준이치 선생님 (British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6). 707-717) 으로부터 입수한 인간 유방암주인 KPL-4 세포를 생리 식염수에 현탁하고, 1.5 × 10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 17 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 7.5 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하고, 에리불린 메실산염은 제 0 일과 제 4 일에 0.8 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0935] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 9 에 나타낸다. 파클리탁셀 단제 투여의 시험 마지막 날에 있어서의 종양 증식 억제율 (Tumor Growth Inhibition ; TGI) 은 48 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 87 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고, ($P < 0.01$ (던네트 검정 (Dunnett's test)) 에 의해 산출. 이하 동일.)), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.05$), 그 병용 효과는 전체 예에서 종양의 소실이 확인되는 매우 강한 것이었다 (TGI, 100 %). 또한, 도 중, 가로축은 세포 이식 후의 날짜, 세로축은 종양 체적을 나타낸다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다. 또한, 이하의 항종양 시험에 관한 평가예에 있어서, 특별히 기재가 없는 경우, 본 평가예에서 사용한 수법으로 시험이 실시되고 있다.

[0936] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 결과를 도 10 에 나타낸다. 에리불린 메실산염의 단제 투여에 의한 TGI 는 91 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 87 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여에서는, 에리불린 메실산염의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.05$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.05$), 그 병용 효과는 전체 예에서 종양의 소실이 확인되는 매우 강한 것이었다 (TGI, 100 %). 또한, 도 중, 가로축은 세포 이식 후의 날짜, 세로축은 종양 체적을 나타낸다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0937] 실시예 3 : 항종양 시험 (2)

[0938] DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) 로부터 구입한 인간 유방암주 JIMT-1 세포를 생리 식염수에 현탁하여 5 × 10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 13 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.7) 은 제 0 일에 10 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일, 제 7 일, 및 제 14 일에 15 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 에리불린 메실산염은 제 0 일과 제 3 일에 0.8 ㎎/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0939] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 11 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 30 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 73 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), TGI 는 97 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0940] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 결과를 도 12 에 나타낸다. 에리불린 메실산염의 단제 투여에 의한 TGI 는 73 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 73 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여에서는, 에리불린 메실산염의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.05$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), TGI 는 97 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0941] 실시예 4 : 항종양 시험 (3)

[0942] ATCC (American Type Culture Collection) 로부터 구입한 인간 위암주 NCI-N87 세포를, 생리 식염수에 현탁하고 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 6 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 1 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하고, 에리불린 메실산염은 제 0 일과 제 4 일에 0.4 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0943] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 13 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 50 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 45 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), TGI 는 82 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0944] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 결과를 도 14 에 나타낸다. 에리불린 메실산염의 단제 투여에 의한 TGI 는 64 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 45 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여에서는, 에리불린 메실산염의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.01$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), TGI 는 77 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0945] 실시예 5 : 항종양 시험 (4)

[0946] ATCC 로부터 구입한 인간 유방암주 MDA-MB-453 세포를 매트리겔 기저막 매트릭스 (매트리겔) 에 현탁하여 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 7 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 0.5 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0947] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 15 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 96 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 75 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.01$), TGI 는 100 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0948] 실시예 6 : 항종양 시험 (5)

[0949] ATCC 로부터 구입한 인간 위암주 SNU-1 세포를 매트리겔에 현탁하여 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 28 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0950] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 16 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 58 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 79 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.01$), TGI 는 87 % 였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0951] 실시예 7 : 항종양 시험 (6)

[0952] ATCC 로부터 구입한 인간 폐암주 NCI-H441 세포를 매트리겔에 현탁하여 5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 7 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (1) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서

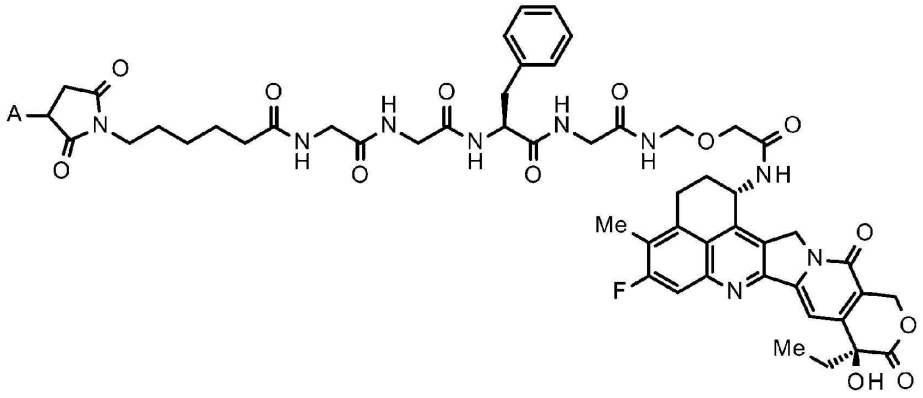
용매 투여군을 설정하였다.

[0953] 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 17 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 55 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 92 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.01$), TGI 는 99 % 였다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0954] 실시예 8 : 항체-약물 콘주게이트의 제조 (2)

[0955] 국제 공개 제2015/155998호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항HER3 항체 (서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0956] [화학식 23]



[0957]

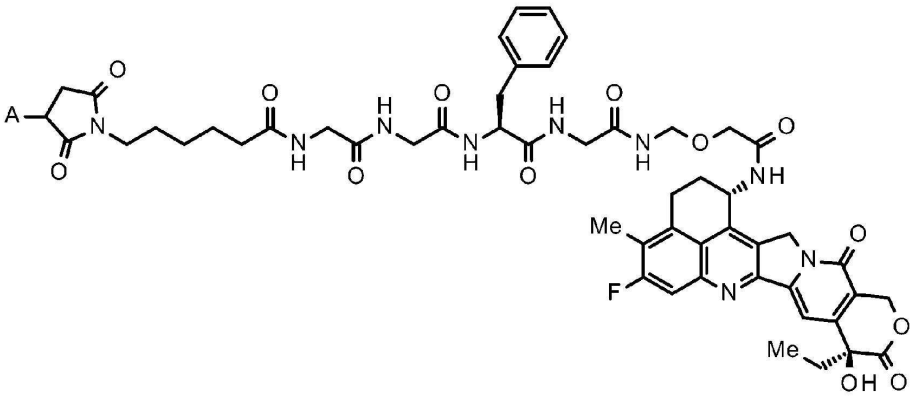
[0958] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0959] 으로 나타내는 약물 링커와, 항HER3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항체-약물 콘주게이트 (2)」 라고 칭한다) 를 제조하였다. 항체-약물 콘주게이트 (2) 의 DAR 은 7.6 이다.

[0960] 실시예 9 : 항체-약물 콘주게이트의 제조 (3)

[0961] 국제 공개 제2018/212136호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항CDH6 항체 (서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중쇄 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경쇄를 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0962] [화학식 24]



[0963]

[0964] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0965] 으로 나타내는 약물 링커와, 항CDH6 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합된 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항

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

[0966] 실시예 10 : 항종양 시험 (7)

[0967] DSMZ 로부터 구입한 인간 유방암주 JIMT-1 세포를 생리 식염수에 현탁하여 5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 10 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (2) (DAR : 7.6) 는 제 0 일, 제 7 일, 및 제 14 일에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다.

파클리탁셀은 제 0 일과 제 7 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0968] 항체-약물 콘주게이트 (2) 와 파클리탁셀의 병용 결과를 도 22 에 나타낸다. 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 36 % 였다. 항체-약물 콘주게이트 (2) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 69 % 였다. 한편, 항체-약물 콘주게이트 (2) 와 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), 또, 항체-약물 콘주게이트 (2) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P < 0.001$), TGI 는 97 % 였다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0969] 실시예 11 : 항종양 시험 (8)

[0970] ATCC 로부터 구입한 인간 난소암주 OV-90 세포를, 매트리겔에 현탁하여 2.5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 우측 체측부에 피하 이식하고, 이식 15 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (제 0 일). 항체-약물 콘주게이트 (3) (DAR : 7.8) 은 제 0 일에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. 파클리탁셀은 제 0 일, 제 7 일, 및 제 14 일에 15 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[0971] 항체-약물 콘주게이트 (3) 과 파클리탁셀의 병용 결과를 도 23 에 나타낸다. 제 17 일에 있어서의 파클리탁셀의 단제 투여에 의한 TGI 는 80 %, 항체-약물 콘주게이트 (3) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 97 %, 항체-약물 콘주게이트 (3) 과 파클리탁셀의 병용 투여에 의한 TGI 는 99 % 였다. 또, 항체-약물 콘주게이트 (3) 과 파클리탁셀의 병용 투여에서는, 제 27 일에 있어서 파클리탁셀의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.001$). 또한, 제 38 일에 있어서 항체-약물 콘주게이트 (3) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.01$ (스튜던트 검정 (Student's t-test) 에 의해 산출.)). 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[0972] 실시예 12 : RNA 발현 해석

[0973] 인간 유방암주 JIMT-1 세포를 누드 마우스에 이식하고, 항체-약물 콘주게이트 (1), 파클리탁셀, 혹은 에리불린 메실산염 각각의 단독 투여군, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀, 혹은 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군, 및, 컨트롤 (Control) 군을 설정한다. 약제 투여 전 및 약제 투여 후의 종양을 채취하고, RNA 발현 해석에 사용한다. 종양은 중량 측정 후에 RNAlater RNA Stabilization Reagent 중에서 하룻밤 인큐베이션하고, RNAlater 제거 후에 -80 ℃ 에서 보관한다. RNA 는 RNeasy Mini Kit (QIAGEN) 를 사용하여 QIACube 에 의해 추출하고, 얻어진 RNA 로부터, NEBNext Poly (A) mRNA Magnetic Module 과 NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina 를 사용하여 라이브러리를 제작한다. 라이브러리는 Illmina NextSeq500/550 High Output Kit v2.5 를 사용하여 Illmina NextSeq500 또는 550 시퀀서로 해석하고, 베이스 콜 파일을 출력한다. 얻어진 베이스 콜 파일은, bcl2fastq ver. 2.20.0.422 를 사용하여 fastq 파일로 변환한다. fastq 파일의 리드는, 인간 참조 게놈 GRCh37 어셈블리에 기초하는 전사물의 레퍼런스 서열에 대하여, STAR ver. 2.5.3a15 를 사용하여 얼라인먼트되고, 각 유전자의 리드 수는 RSEM ver. 1.3.016 에 의해 추정한다. 유전자 발현 레벨은, EBSeq ver. 1.22.0 을 사용하여, 샘플간 중간값 비정규화법을 사용한 normalized Transcripts Per Kilobase Million (TPM) 값으로서 나타낸다.

[0974] 컨트롤군의 종양에 있어서의 SLFN11 유전자의 TPM 평균값보다, 항체-약물 콘주게이트 (1) 단제 투여 후에 있어서의 SLFN11 유전자의 TPM 평균값 쪽이 낮은 값을 나타내는 것을 확인한다. 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여 후 혹은 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여 후에 있어서의 SLFN11 유전자의 TPM 평균값 쪽이, 항체-약물 콘주게이트 (1) 단제 투여 후에 있어서의 SLFN11 유전자의 TPM 평균값보다 높은 값을 나타내는 것을 확인한다.

[0975] 또한, 컨트롤군의 종양에 있어서의 ABCG2 유전자의 TPM 평균값보다, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여 후

에 있어서의 ABCG2 유전자의 TPM 평균값 쪽이 높은 값을 나타내는 것을 확인한다. 또, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여 후 혹은 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여 후에 있어서의 ABCG2 유전자의 TPM 평균값 쪽이, 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여 후에 있어서의 ABCG2 유전자의 TPM 평균값보다 낮은 값을 나타내는 것을 확인한다.

[0976] 실시예 13 : 단백질 발현 해석

[0977] 인간 유방암주 JIMT-1 세포를 누드 마우스에 이식하고, 항체-약물 콘주게이트 (1), 파클리탁셀, 혹은 에리불린 메실산염각각의 단독 투여군, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀, 혹은 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군, 및, 컨트롤군을 설정한다. 약제 투여 전 및 약제 투여 후의 종양을 채재하고, 단백질 발현 해석에 사용한다. 마우스로부터 적출한 종양은 RIPA 버퍼 안에서 파쇄 및 용해하고, 원심분리 후의 상청을 종양 라이세이트로서 회수한다. 얻어진 종양 라이세이트 중의 SLFN11 단백질 발현 및 β-액틴 (β-Actin) 발현을, 심플 웨스턴 시스템 (Wes 혹은 Peggy Sue) 을 사용하여 검출하고, Compass for SW ver. 4.0.0 을 사용하여 피크 에어리어 값을 산출한다. 각 종양 라이세이트의 SLFN11 단백질 발현 레벨비를 이하의 식으로 계산한다.

[0978] SLFN11 단백질 발현 레벨비 = (각 시점의 SLFN11 단백질의 피크 에어리어 값 / 각 시점의 β-액틴의 피크 에어리어 값) / (제 0 일의 SLFN11 단백질의 피크 에어리어 값 / 제 0 일의 β-액틴의 피크 에어리어 값)

[0979] 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 단제 투여군에 있어서의 SLFN11 단백질 발현 레벨보다, 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 파클리탁셀의 병용 투여군 혹은 항체-약물 콘주게이트 (1) 과 에리불린 메실산염의 병용 투여군에 있어서의 SLFN11 단백질 발현 레벨 쪽이 높은 값을 나타내는 것을 확인한다.

[0980] 서열 번호 1 : 항HER2 항체 중쇄의 아미노산 서열

[0981] 서열 번호 2 : 항HER2 항체 경쇄의 아미노산 서열

[0982] 서열 번호 3 : 항HER3 항체의 중쇄의 아미노산 서열

[0983] 서열 번호 4 : 항HER3 항체의 경쇄의 아미노산 서열

[0984] 서열 번호 5 : 항TROP2 항체 중쇄의 아미노산 서열

[0985] 서열 번호 6 : 항TROP2 항체 경쇄의 아미노산 서열

[0986] 서열 번호 7 : 항B7-H3 항체 중쇄의 아미노산 서열

[0987] 서열 번호 8 : 항B7-H3 항체 경쇄의 아미노산 서열

[0988] 서열 번호 9 : 항GPR20 항체 중쇄의 아미노산 서열

[0989] 서열 번호 10 : 항GPR20 항체 경쇄의 아미노산 서열

[0990] 서열 번호 11 : 항CDH6 항체 중쇄의 아미노산 서열

[0991] 서열 번호 12 : 항CDH6 항체 경쇄의 아미노산 서열

도면

도면1

서열번호１ : 항ＨＥＲ２항체 중쇄의 아미노산 서열

ＥＶＱＬＶＥＳＧＧＧＬＶＱＰＧＧＳＬＲＬＳＣＡＡＳＧＦＮＩＫＤＴＹＩＨＷＶＲ
ＱＡＰＧＫＧＬＥＷＶＡＲＩＹＰＴＮＧＹＴＲＹＡＤＳＶＫＧＲＦＴＩＳＡＤＴＳＫ
ＮＴＡＹＬＱＭＮＳＬＲＡＥＤＴＡＶＹＹＣＳＲＷＧＧＤＧＦＹＡＭＤＹＷＧＱＧＴ
ＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹ
ＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴ
ＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴ
ＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶ
ＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲ
ＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡ
ＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩ
ＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳ
ＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

도면2

서열번호２ : 항ＨＥＲ２항체 경쇄의 아미노산 서열

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＲＡＳＱＤＶＮＴＡＶＡＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＳＡＳＦＬＹＳＧＶＰＳＲＦＳＧＳＲＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＹＣＱＱＨＹＴＴＰＰＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳ
ＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮ
ＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫ
ＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

도면3

서열번호３ : 항ＨＥＲ３항체 중쇄의 아미노산 서열

ＱＶＱＬＱＱＷＧＡＧＬＬＫＰＳＥＴＬＳＬＴＣＡＶＹＧＧＳＦＳＧＹＹＷＳＷＩＲ
ＱＰＰＧＫＧＬＥＷＩＧＥＩＮＨＳＧＳＴＮＹＮＰＳＬＫＳＲＶＴＩＳＶＥＴＳＫＮ
ＱＦＳＬＫＬＳＳＶＴＡＡＤＴＡＶＹＹＣＡＲＤＫＷＴＷＹＦＤＬＷＧＲＧＴＬＶＴ
ＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥ
ＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳ
ＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰ
ＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶ
ＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳ
ＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱ
ＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥ
ＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱ
ＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

도면4

서열번호4 : 항HER3 항체 경쇄의 아미노산 서열

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면5

서열번호5 : 항TROP2항체 중쇄의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

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

도면6

서열번호6 : 항TROP2항체 경쇄의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

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

도면7

서열번호７：항Ｂ７－Ｈ３항체 중쇄의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

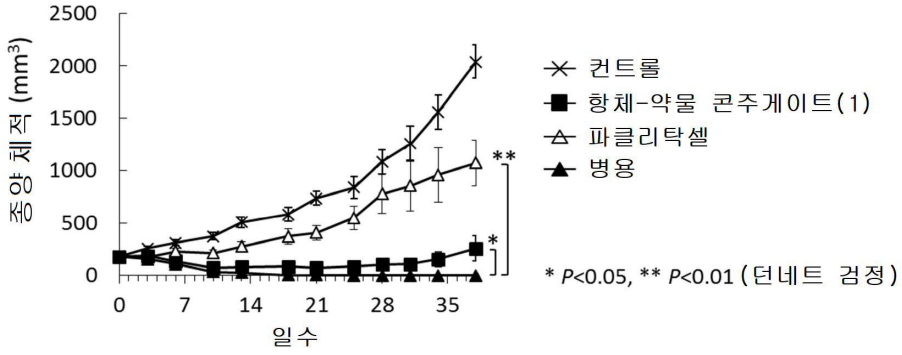
도면8

서열번호８：항Ｂ７－Ｈ３항체 경쇄의 아미노산 서열

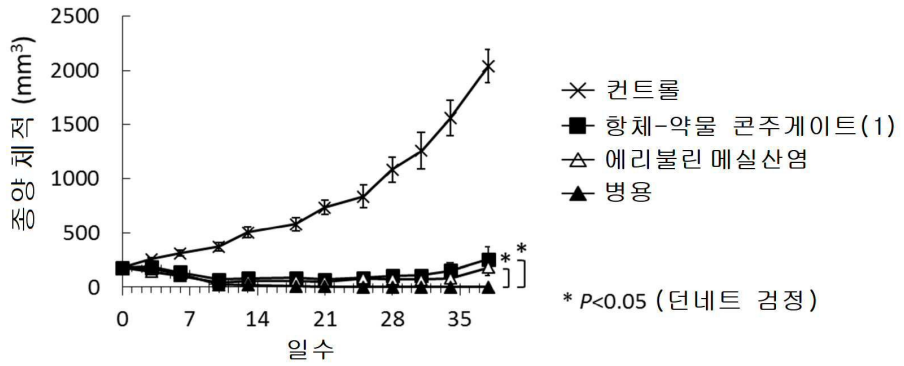
MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

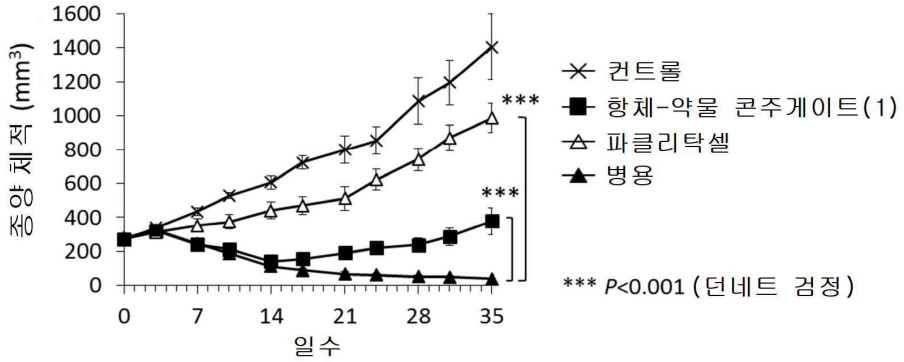
도면9



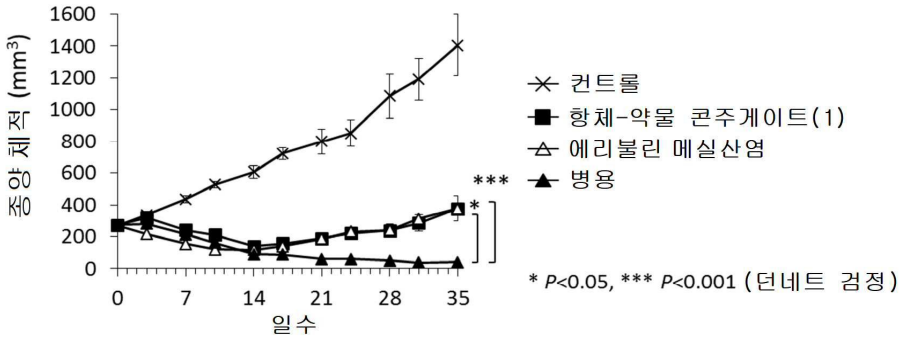
도면10



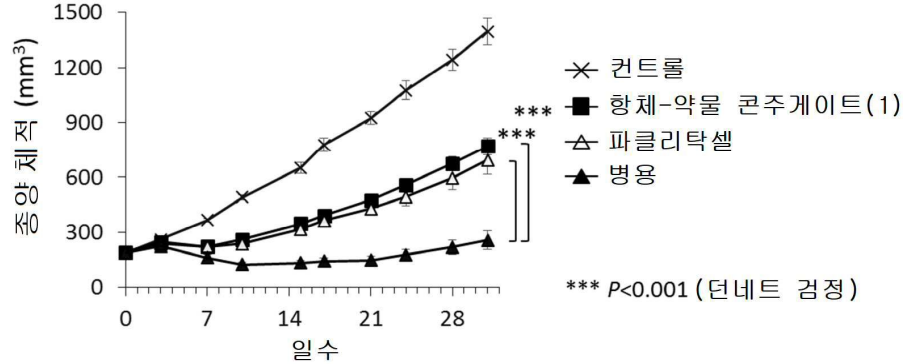
도면11



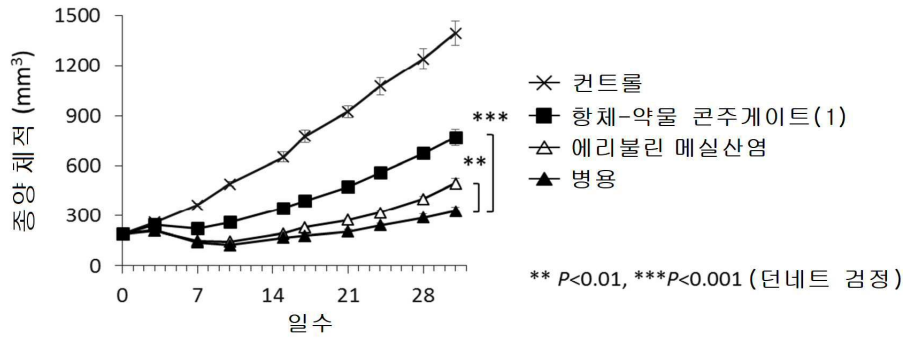
도면12



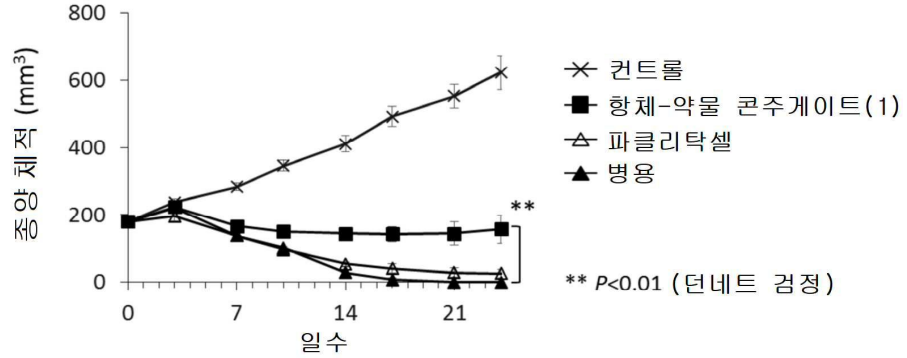
도면13



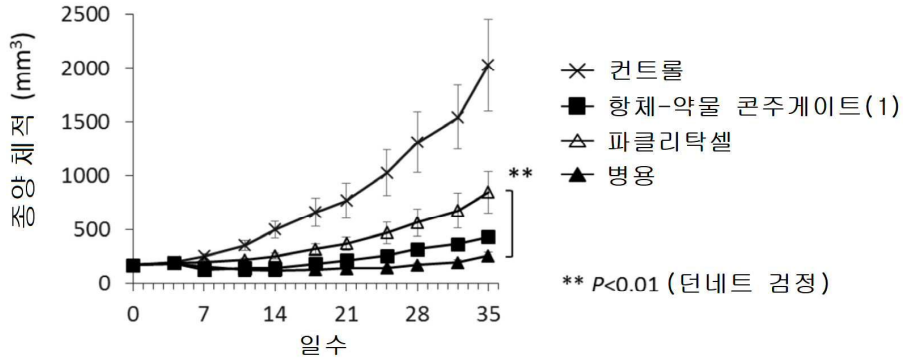
도면14



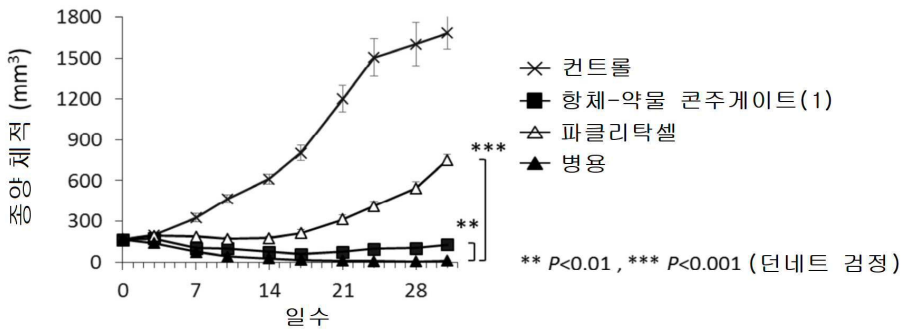
도면15



도면16



도면17



도면18

서열번호９: 항ＧＰＲ２０항체 중쇄의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYISWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

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

도면19

서열번호１０: 항ＧＰＲ２０항체 경쇄의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKQPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

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

도면20

서열번호１１: 항ＣＤＨ６항체 중쇄의 아미노산 서열

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

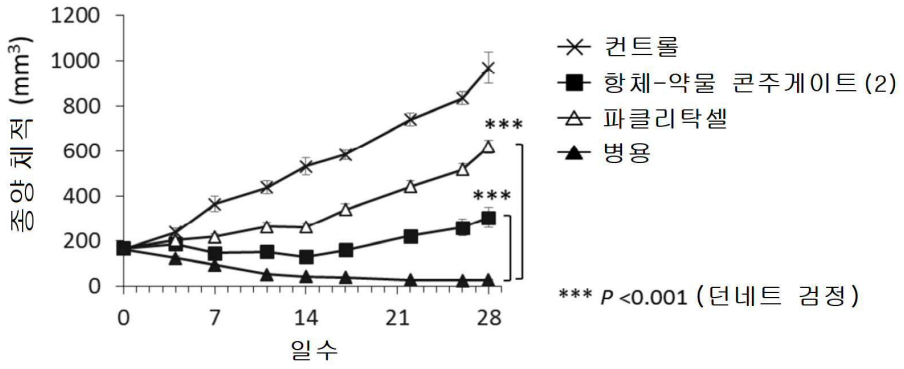
도면21

서열번호１２: 항ＣＤＨ６항체 경쇄의 아미노산 서열

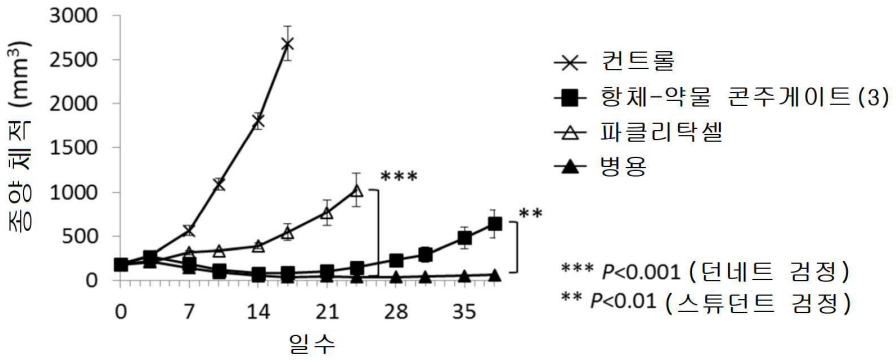
MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

도면22



도면23



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND TUBULIN INHIBITOR

<130> DSPCT-FP1915

<150> JP2018-147582

<151> 2018-08-06

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-HER2 antibody

<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 Sequence
<220><223> Light chain of anti-HER2 antibody
<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> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-HER3 antibody

<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> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-HER3 antibody

<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 Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-TROP2 antibody

<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 Sequence
<220><223> Light chain of anti-TROP2 antibody
<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 Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-B7-H3 antibody

<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 Sequence

<220><223> Light chain of anti-B7-H3 antibody

<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

65 70 75 80

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

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 Sequence
<220><223> Heavy chain of anti-GPR20 antibody
<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 Sequence

<220><223> Light chain of anti-GPR20 antibody

<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 Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-CDH6 antibody

<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 Sequence

<220><223> Light chain of anti-CDH6 antibody

<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