



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0014660
(43) 공개일자 2021년02월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/6851 (2017.08)
A61K 47/6857 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2020-7037050
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월27일
심사청구일자 2020년12월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년12월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2019/020886
- (87) 국제공개번호 WO 2019/230645
국제공개일자 2019년12월05일
- (30) 우선권주장
JP-P-2018-101211 2018년05월28일 일본(JP)
JP-P-2018-177132 2018년09월21일 일본(JP)

- (71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
- (72) 발명자
후지사키 요시히코
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
사토 유타
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 44 항

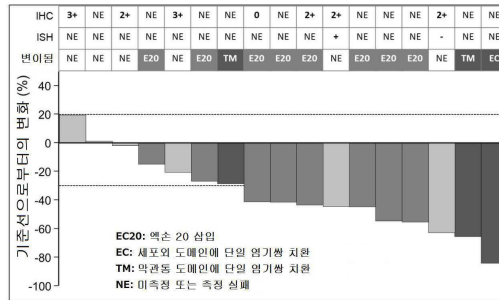
(54) 발명의 명칭 항 HER2 항체-약물 콘주게이트 투여에 의한 HER2 변이암의 치료

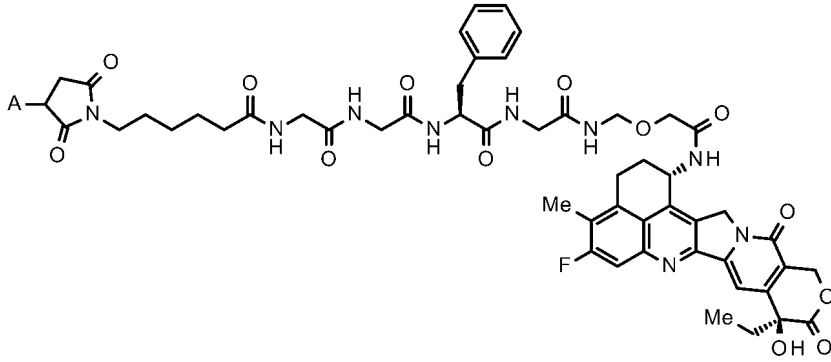
(57) 요약

하기 식

(뒷면에 계속)

대표도 - 도3





(식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다) 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 변이암의 치료제, 및/또는, 그 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/32 (2013.01)

C12Q 1/6886 (2018.05)

A61K 2039/505 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

(72) 발명자

세리자와 유이

일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

시가 료타

일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

사이토 가쿠

일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

지코 다카히로

일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

도쿠히로 신야

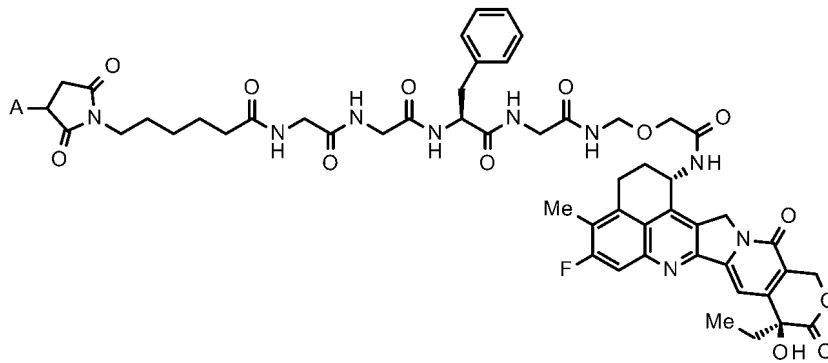
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

식



(식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 변이암의 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 (Exon 20 insertion) 변이인, 치료제.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA,

M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 (Single base pair substitution) 변이인, 치료제.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, 치료제.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, 치료제.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, 치료제.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, 치료제.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

비소세포폐암인, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, 치료제.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 17

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료제.

청구항 19

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, 치료제.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, 치료제.

청구항 21

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, 치료제.

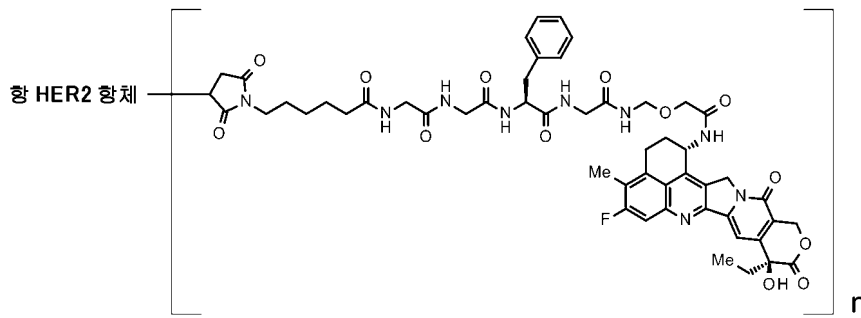
청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, 치료제.

청구항 23

식



(식 중, 약물 링커는 항 HER2 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, n 은 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

으로 나타내는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 변이암의 치료제.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 26

제 23 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, 치료제.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도

하나인, 치료제.

청구항 29

제 23 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, 치료제.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 31

제 30 항에 있어서,

HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, 치료제.

청구항 32

제 23 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, 치료제.

청구항 33

제 32 항에 있어서,

HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 34

제 33 항에 있어서,

HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, 치료제.

청구항 35

제 23 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 36

제 23 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, 치료제.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, 치료제.

청구항 38

제 23 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 39

제 23 항 내지 제 37 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 40

제 23 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 치료제.

청구항 41

제 23 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, 치료제.

청구항 42

제 23 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, 치료제.

청구항 43

제 23 항 내지 제 41 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, 치료제.

청구항 44

제 23 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, 치료제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 특정 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를 함유하는, HER2 변이암의 치료제, 및/또는, 특정 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 인간 상피 증식 인자 수용체 2 (HER2) 는, 수용체 단백질 티로신 키나아제의 상피 증식 인자 수용체 서브 패밀리에 속하는 막관통 수용체이다 (비특허문헌 1 ~ 6).

[0003] HER2 는 유암, 위암 등 여러 가지 암종에 있어서 과잉 발현하고 있고 (비특허문헌 7 ~ 12), 유암에 있어서는 부 (負) 의 예후 인자인 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 13, 14). HER2 과잉 발현 암에 대해 유효한 항 HER2 약으로서, 트라스투주맙, 트라스투주맙 엠탄신, 페르투주맙, 및 라파티닙 등이 알려져 있다.

[0004] 한편, HER2 에는 변이체가 존재하고, 암의 드라이버 변이의 하나인 것이 알려져 있다. 이와 같은 HER2 변이

암은, 예를 들어, 비소세포폐암 중 약 2% ~ 3%의 비율로 존재하는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 15 ~ 20). HER2 변이암에 대한 항 HER2 약의 효과를 검증하는 시험이 실시되고 있다 (비특허문헌 21, 22).

[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 있는 것에 의해, 암세포 내에 약물을 축적시켜, 암세포를 사멸시키는 것을 기대할 수 있다 (비특허문헌 23 ~ 27).

[0006] 항체-약물 콘주게이트의 하나로서, 항 HER2 항체와 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트가 알려져 있다 (특허문헌 1 ~ 3, 비특허문헌 28 ~ 31).

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2015/115091호
- (특허문헌 0002) 국제 공개 제2015/155976호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2018/066626호

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Coussens L, et al., Science. 1985 ; 230(4730) : 1132-1139.
- (비특허문헌 0002) Graus-Porta G, et al., EMBO J. 1997 ; 16 : 1647-1655.
- (비특허문헌 0003) Karnagaran D, et al., EMBO J. 1996 ; 15 : 254-264.
- (비특허문헌 0004) Sliwkowski MX, et al., J Biom Chem. 1994 ; 269 : 14661-14665.
- (비특허문헌 0005) Di Fore PP, et al., Science. 1987 ; 237 : 178-182.
- (비특허문헌 0006) Hudziak RM, et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 ; 84 : 7159-7163.
- (비특허문헌 0007) Hardwick R, et al., Eur. J Surg Oncol. 1997(23) : 30-35.
- (비특허문헌 0008) Korkaya H, et al., Oncogene. 2008 ; 27(47) : 6120-6130.
- (비특허문헌 0009) Yano T, et al., Oncol Rep. 2006 ; 15(1) : 65-71.
- (비특허문헌 0010) Slamon DJ, et al., Science. 1987 ; 235 : 177-182.
- (비특허문헌 0011) Gravalos C, et al., Ann Oncol 19 : 1523-1529, 2008.
- (비특허문헌 0012) Fukushige S et al., Mol Cell Biol 6 : 955-958, 1986.
- (비특허문헌 0013) Slamon DJ, et al., Science. 1989 ; 244 : 707-712.
- (비특허문헌 0014) Kaptain S, et al., Diagn Mol Pathol 10 : 139-152, 2001.
- (비특허문헌 0015) Mazieres J, et al., J Clin Oncol 2013 ; 31 : 1997-2003.
- (비특허문헌 0016) Arcila ME, et al., Clin Cancer Res 2012 ; 18 : 4910-8.
- (비특허문헌 0017) Li C, et al., J Thorac Oncol 2012 ; 7 : 85-9.
- (비특허문헌 0018) Tomizaka K, et al., Lung Cancer 2011 ; 74 : 139-44.
- (비특허문헌 0019) Shigematsu H, et al., Cancer Res 2005 ; 65 : 1642-6.
- (비특허문헌 0020) Yokoyama T, et al., Cancer Sci 2006 ; 97 : 753-9.
- (비특허문헌 0021) Connell CM, et al., ESMO Open 2017 ; 2 : e000279.

- (비특허문헌 0022) M. G. Kris, et al., Annals of Oncology 26 : 1421-1427, 2015.
- (비특허문헌 0023) Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010)21, 5-13.
- (비특허문헌 0024) Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010)14, 529-537.
- (비특허문헌 0025) Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004)4, 1445-1452.
- (비특허문헌 0026) Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012)30, 631-637.
- (비특허문헌 0027) Howard A. et al., J Clin Oncol 29 : 398-405.
- (비특허문헌 0028) Ogitali Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.
- (비특허문헌 0029) Ogitali Y. et al., Cancer Science (2016)107, 1039-1046.
- (비특허문헌 0030) Doi T, et al., Lancet Oncol 2017 ; 18 : 1512-22.
- (비특허문헌 0031) Takegawa N, et al., Int. J. Cancer : 141, 1682-1689 (2107)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 항 HER2 항체와 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, HER2 과잉 발현이 확인된 암에 대해 항종양 효과를 발휘하는 것이 알려져 있다. 그러나, 그 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가 HER2 변이암에 대해 항종양 효과를 발휘할 수 있는 것은 명확하게 되어 있지 않다. 본 발명은, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 함유하는, HER2 변이암의 치료제, 및/또는, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

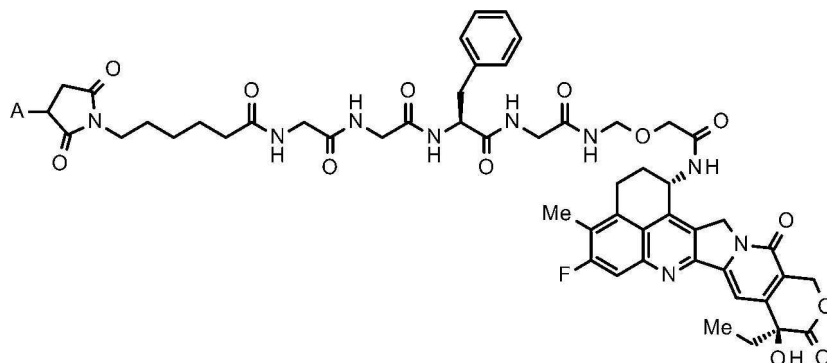
[0010] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해서 예의 검토한 바, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가, HER2 변이암에 대해, 우수한 항종양 효과를 나타내는 것을 알아내어, 본 발명을 완성했다.

[0011] 즉, 본 발명은, 이하의 [1] ~ [176] 을 제공한다.

[0012] [1]

[0013] 식

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0017] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 변이암의 치료제.

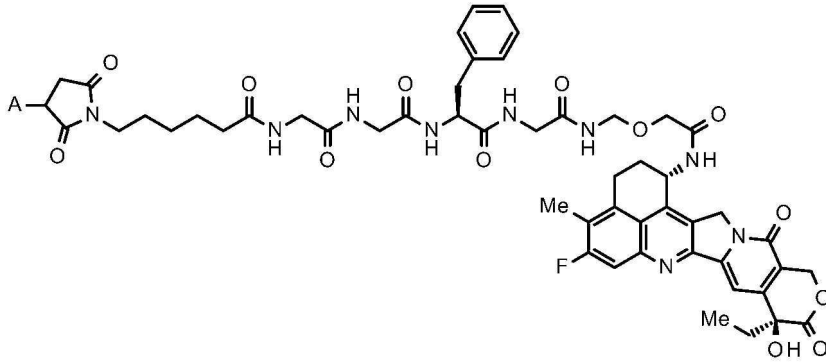
- [0018] [2]
- [0019] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [1] 에 기재된 치료제.
- [0020] [3]
- [0021] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [2] 에 기재된 치료제.
- [0022] [4]
- [0023] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 (Exon 20 insertion) 변이인, [1] 에 기재된 치료제.
- [0024] [5]
- [0025] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [4] 에 기재된 치료제.
- [0026] [6]
- [0027] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [5] 에 기재된 치료제.
- [0028] [7]
- [0029] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 (Single base pair substitution) 변이인, [1] 에 기재된 치료제.
- [0030] [8]
- [0031] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [7] 에 기재된 치료제.
- [0032] [9]
- [0033] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [8] 에 기재된 치료제.
- [0034] [10]
- [0035] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [1] 에 기재된 치료제.
- [0036] [11]
- [0037] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [10] 에 기재된 치료제.
- [0038] [12]
- [0039] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [11] 에 기재된 치료제.
- [0040] [13]

균 결합수를 나타낸다)

- [0065] 으로 나타내는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 변이암의 치료제.
- [0066] [24]
- [0067] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [23] 에 기재된 치료제.
- [0068] [25]
- [0069] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [24] 에 기재된 치료제.
- [0070] [26]
- [0071] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [23] 에 기재된 치료제.
- [0072] [27]
- [0073] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [26] 에 기재된 치료제.
- [0074] [28]
- [0075] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [27] 에 기재된 치료제.
- [0076] [29]
- [0077] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [23] 에 기재된 치료제.
- [0078] [30]
- [0079] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [29] 에 기재된 치료제.
- [0080] [31]
- [0081] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [30] 에 기재된 치료제.
- [0082] [32]
- [0083] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [23] 에 기재된 치료제.
- [0084] [33]
- [0085] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [32] 에 기재된 치료제.
- [0086] [34]

- [0087] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [33] 에 기재된 치료제.
- [0088] [35]
- [0089] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [23] ~ [34] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0090] [36]
- [0091] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [23] ~ [34] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0092] [37]
- [0093] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [36] 에 기재된 치료제.
- [0094] [38]
- [0095] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [23] ~ [37] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0096] [39]
- [0097] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [23] ~ [37] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0098] [40]
- [0099] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [23] ~ [39] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0100] [41]
- [0101] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [23] ~ [39] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0102] [42]
- [0103] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [23] ~ [41] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0104] [43]
- [0105] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [23] ~ [41] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0106] [44]
- [0107] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [23] ~ [43] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0108] [45]
- [0109] 식

[0110] [화학식 3]



[0111]

[0112] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0113] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법.

[0114] [46]

[0115] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0116] [47]

[0117] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [46] 에 기재된 치료 방법.

[0118] [48]

[0119] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0120] [49]

[0121] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [48] 에 기재된 치료 방법.

[0122] [50]

[0123] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [49] 에 기재된 치료 방법.

[0124] [51]

[0125] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0126] [52]

[0127] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [51] 에 기재된 치료 방법.

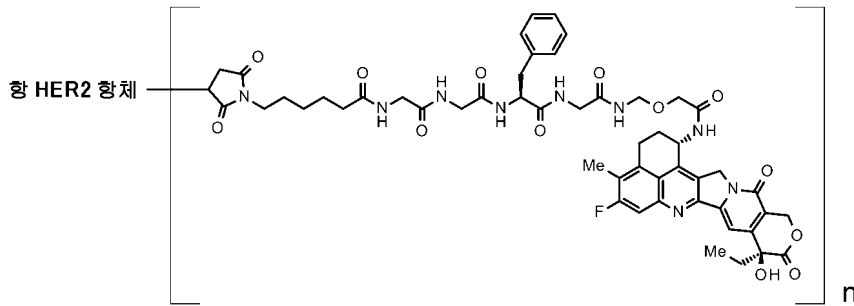
- [0128] [53]
- [0129] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [52] 에 기재된 치료 방법.
- [0130] [54]
- [0131] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [45] 에 기재된 치료 방법.
- [0132] [55]
- [0133] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [54] 에 기재된 치료 방법.
- [0134] [56]
- [0135] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [55] 에 기재된 치료 방법.
- [0136] [57]
- [0137] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [45] ~ [56] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0138] [58]
- [0139] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [45] ~ [56] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0140] [59]
- [0141] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [58] 에 기재된 치료 방법.
- [0142] [60]
- [0143] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] ~ [59] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0144] [61]
- [0145] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] ~ [59] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0146] [62]
- [0147] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [45] ~ [61] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0148] [63]
- [0149] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [45] ~ [61] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0150] [64]
- [0151] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [45] ~ [63] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0152] [65]
- [0153] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [45] ~ [63] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0154] [66]

[0155] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [45] ~ [65] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.

[0156] [67]

[0157] 식

[0158] [화학식 4]



[0159]

[0160] (식 중, 약물 링커는 항 HER2 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, n 은 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0161] 으로 나타내는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법.

[0162] [68]

[0163] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [67] 에 기재된 치료 방법.

[0164] [69]

[0165] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [68] 에 기재된 치료 방법.

[0166] [70]

[0167] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [67] 에 기재된 치료 방법.

[0168] [71]

[0169] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [70] 에 기재된 치료 방법.

[0170] [72]

[0171] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [71] 에 기재된 치료 방법.

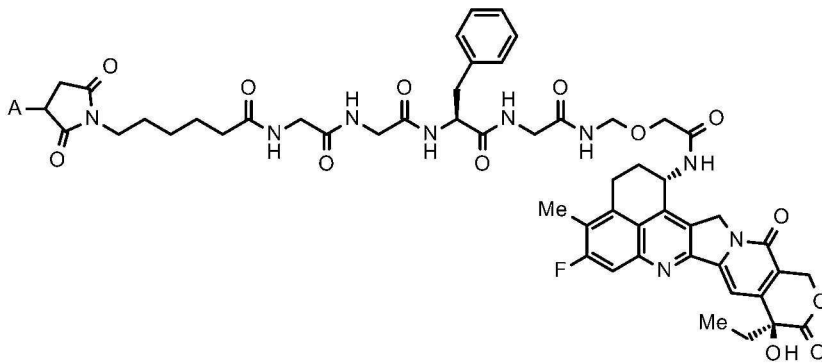
[0172] [73]

[0173] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [67]

에 기재된 치료 방법.

- [0174] [74]
- [0175] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [73] 에 기재된 치료 방법.
- [0176] [75]
- [0177] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [74] 에 기재된 치료 방법.
- [0178] [76]
- [0179] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [67] 에 기재된 치료 방법.
- [0180] [77]
- [0181] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [76] 에 기재된 치료 방법.
- [0182] [78]
- [0183] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [77] 에 기재된 치료 방법.
- [0184] [79]
- [0185] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [67] ~ [78] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0186] [80]
- [0187] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [67] ~ [78] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0188] [81]
- [0189] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [80] 에 기재된 치료 방법.
- [0190] [82]
- [0191] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [67] ~ [81] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0192] [83]
- [0193] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [67] ~ [81] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0194] [84]
- [0195] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [67] ~ [83] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0196] [85]
- [0197] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [67] ~ [83] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0198] [86]
- [0199] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [67] ~ [85] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.

- [0200] [87]
- [0201] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [67] ~ [85] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0202] [88]
- [0203] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [67] ~ [87] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0204] [89]
- [0205] HER2 변이암의 치료를 위한,
- [0206] 식
- [0207] [화학식 5]

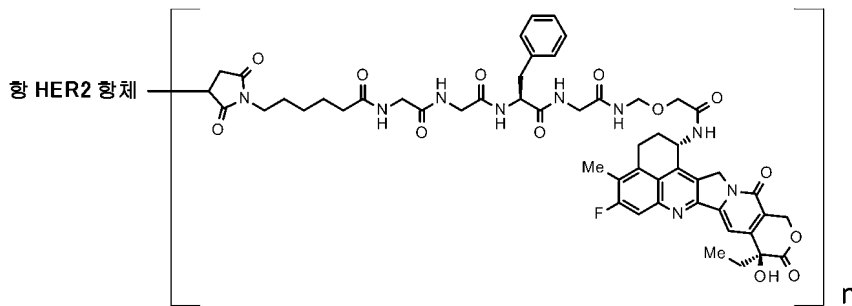


- [0208]
- [0209] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0210] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0211] [90]
- [0212] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [89] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0213] [91]
- [0214] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [90] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0215] [92]
- [0216] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [89] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0217] [93]
- [0218] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [92] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트

트.

- [0219] [94]
- [0220] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [93] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0221] [95]
- [0222] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [89] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0223] [96]
- [0224] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [95] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0225] [97]
- [0226] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [96] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0227] [98]
- [0228] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [89] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0229] [99]
- [0230] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [98] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0231] [100]
- [0232] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [99] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0233] [101]
- [0234] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [89] ~ [100] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0235] [102]
- [0236] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [89] ~ [100] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0237] [103]
- [0238] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [102] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0239] [104]
- [0240] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [89] ~ [103] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0241] [105]
- [0242] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [89] ~ [103] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.

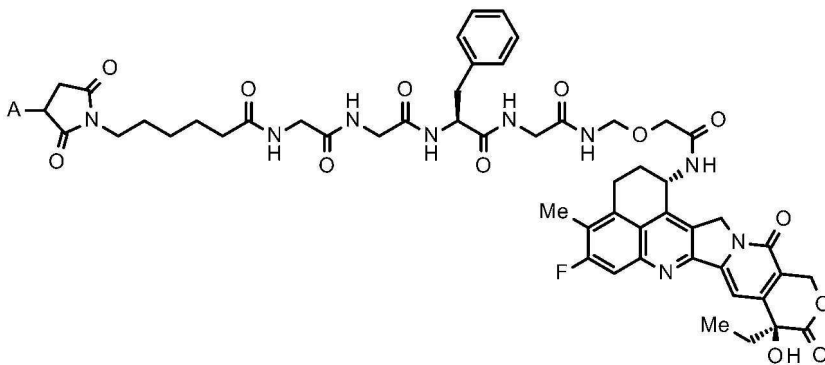
- [0243] [106]
- [0244] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [89] ~ [105] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0245] [107]
- [0246] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [89] ~ [105] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0247] [108]
- [0248] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [89] ~ [107] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0249] [109]
- [0250] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [89] ~ [107] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0251] [110]
- [0252] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [89] ~ [109] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0253] [111]
- [0254] HER2 변이암의 치료를 위한,
- [0255] 식
- [0256] [화학식 6]



- [0257] (식 중, 약물 링커는 항 HER2 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, n 은 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)
- [0258] 으로 나타내는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0259] [112]
- [0261] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [111] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.

- [0262] [113]
- [0263] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [112] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0264] [114]
- [0265] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [111] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0266] [115]
- [0267] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [114] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0268] [116]
- [0269] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [115] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0270] [117]
- [0271] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [111] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0272] [118]
- [0273] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [117] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0274] [119]
- [0275] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [118] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0276] [120]
- [0277] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [111] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0278] [121]
- [0279] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [120] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0280] [122]
- [0281] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [121] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0282] [123]
- [0283] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [111] ~ [122] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0284] [124]
- [0285] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [111] ~ [122] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.

- [0286] [125]
- [0287] 비소세포페암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포페암인, [124] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0288] [126]
- [0289] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [111] ~ [125] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0290] [127]
- [0291] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [111] ~ [125] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0292] [128]
- [0293] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [111] ~ [127] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0294] [129]
- [0295] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [111] ~ [127] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0296] [130]
- [0297] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [111] ~ [129] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0298] [131]
- [0299] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [111] ~ [129] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0300] [132]
- [0301] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [111] ~ [131] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘주게이트.
- [0302] [133]
- [0303] HER2 변이암의 치료용 의약을 제조하기 위한,
- [0304] 식
- [0305] [화학식 7]



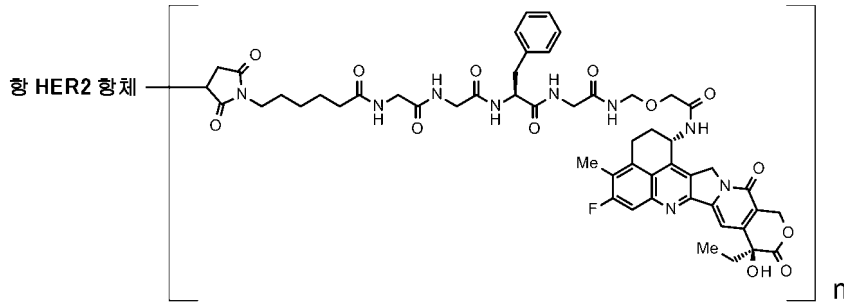
- [0306]
- [0307] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0308] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의

사용.

- [0309] [134]
- [0310] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [133] 에 기재된 사용.
- [0311] [135]
- [0312] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [134] 에 기재된 사용.
- [0313] [136]
- [0314] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [133] 에 기재된 사용.
- [0315] [137]
- [0316] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [136] 에 기재된 사용.
- [0317] [138]
- [0318] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [137] 에 기재된 사용.
- [0319] [139]
- [0320] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [133] 에 기재된 사용.
- [0321] [140]
- [0322] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [139] 에 기재된 사용.
- [0323] [141]
- [0324] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [140] 에 기재된 사용.
- [0325] [142]
- [0326] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [133] 에 기재된 사용.
- [0327] [143]
- [0328] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [142] 에 기재된 사용.
- [0329] [144]
- [0330] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [143] 에 기재된 사용.

- [0331] [145]
- [0332] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [133] ~ [144] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0333] [146]
- [0334] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [133] ~ [144] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0335] [147]
- [0336] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [146] 에 기재된 사용.
- [0337] [148]
- [0338] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [133] ~ [147] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0339] [149]
- [0340] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [133] ~ [147] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0341] [150]
- [0342] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [133] ~ [149] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0343] [151]
- [0344] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [133] ~ [149] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0345] [152]
- [0346] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [133] ~ [151] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0347] [153]
- [0348] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [133] ~ [151] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0349] [154]
- [0350] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [133] ~ [153] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0351] [155]
- [0352] HER2 변이암의 치료용 의약을 제조하기 위한,
- [0353] 식

[0354] [화학식 8]



[0355]

[0356] (식 중, 약물 링커는 항 HER2 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, n 은 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0357] 으로 나타내는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0358] [156]

[0359] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, A775G, G776delinsLC, G776C, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776L, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779P, S779_P780insVGS, P780_Y781insGSP, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [155] 에 기재된 사용.

[0360] [157]

[0361] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [156] 에 기재된 사용.

[0362] [158]

[0363] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, 엑손 20 삽입 변이인, [155] 에 기재된 사용.

[0364] [159]

[0365] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [158] 에 기재된 사용.

[0366] [160]

[0367] 엑손 20 삽입 변이가, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [159] 에 기재된 사용.

[0368] [161]

[0369] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [155] 에 기재된 사용.

[0370] [162]

[0371] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [161] 에 기재된 사용.

[0372] [163]

- [0373] HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, G660D 인, [162] 에 기재된 사용.
- [0374] [164]
- [0375] HER2 변이암에 있어서의 HER2 변이가, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이인, [155] 에 기재된 사용.
- [0376] [165]
- [0377] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [164] 에 기재된 사용.
- [0378] [166]
- [0379] HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이가, S310F 인, [165] 에 기재된 사용.
- [0380] [167]
- [0381] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [155] ~ [166] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0382] [168]
- [0383] HER2 변이암에 있어서의 암이, 비소세포폐암인, [155] ~ [166] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0384] [169]
- [0385] 비소세포폐암이, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암인, [168] 에 기재된 사용.
- [0386] [170]
- [0387] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [155] ~ [169] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0388] [171]
- [0389] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [155] ~ [169] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0390] [172]
- [0391] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [155] ~ [171] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0392] [173]
- [0393] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [155] ~ [171] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0394] [174]
- [0395] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [155] ~ [173] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0396] [175]
- [0397] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [155] ~ [173] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0398] [176]
- [0399] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [155] ~ [175] 중 어느 1 항에 기재된 사

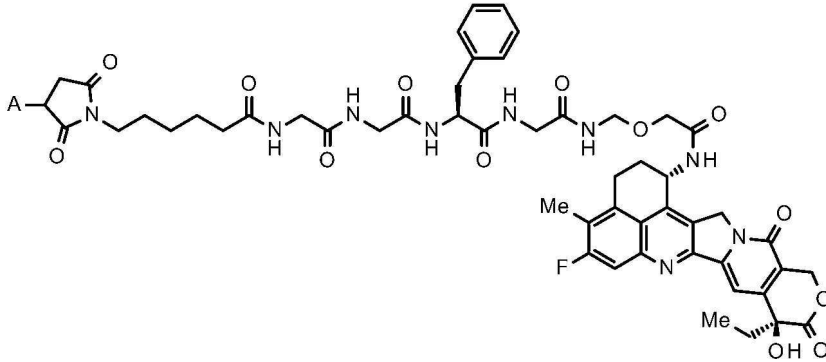
용.

[0400] 또, 본 발명은, 이하와 같이 나타낼 수도 있다.

[0401] [1]

[0402] 식

[0403] [화학식 9]



[0404]

[0405] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0406] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를 유효 성분으로서 함유하는, HER2 유전자 변이암의 치료제.

[0407] [2]

[0408] 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담관암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [1] 에 기재된 치료제.

[0409] [3]

[0410] 암이, 비소세포폐암인, [1] 에 기재된 치료제.

[0411] [4]

[0412] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [1] ~ [3] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.

[0413] [5]

[0414] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [1] ~ [3] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.

[0415] [6]

[0416] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [1] ~ [5] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.

[0417] [7]

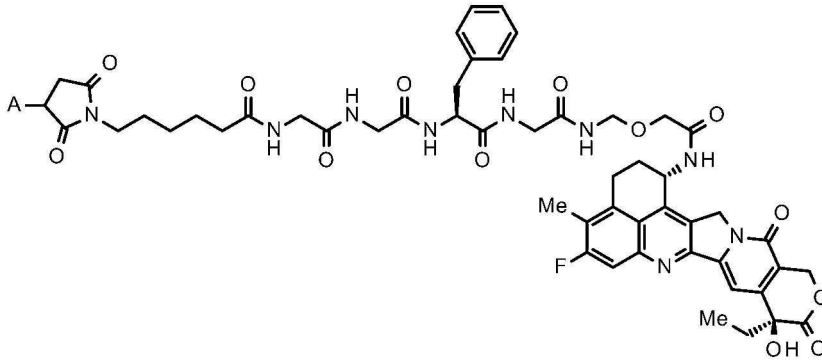
[0418] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [1] ~ [5] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.

[0419] [8]

[0420] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [1] ~ [7] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.

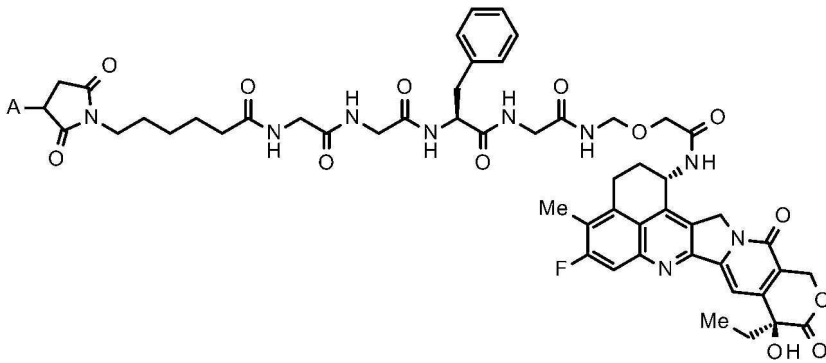
[0421] [9]

- [0422] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [1] ~ [7] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0423] [10]
- [0424] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [1] ~ [9] 중 어느 1 항에 기재된 치료제.
- [0425] [11]
- [0426] 식
- [0427] [화학식 10]



- [0428]
- [0429] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0430] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트를, HER2 유전자 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법.
- [0431] [12]
- [0432] 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담관암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [11] 에 기재된 치료 방법.
- [0433] [13]
- [0434] 암이, 비소세포폐암인, [11] 에 기재된 치료 방법.
- [0435] [14]
- [0436] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [11] ~ [13] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0437] [15]
- [0438] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [11] ~ [13] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0439] [16]
- [0440] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [11] ~ [15] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0441] [17]
- [0442] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [11] ~ [15] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0443] [18]
- [0444] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [11] ~ [17] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.

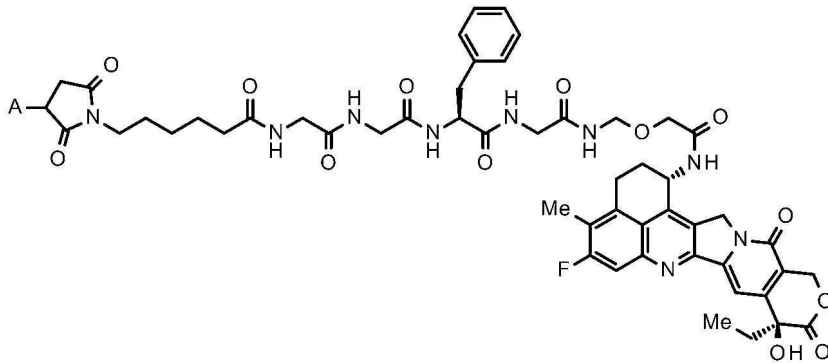
- [0445] [19]
- [0446] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [11] ~ [17] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0447] [20]
- [0448] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [11] ~ [19] 중 어느 1 항에 기재된 치료 방법.
- [0449] [21]
- [0450] HER2 유전자 변이암의 치료를 위한,
- [0451] 식
- [0452] [화학식 11]



- [0453]
- [0454] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0455] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0456] [22]
- [0457] 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담관암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [21] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0458] [23]
- [0459] 암이, 비소세포폐암인, [21] 에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0460] [24]
- [0461] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [21] ~ [23] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0462] [25]
- [0463] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [21] ~ [23] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0464] [26]
- [0465] 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [21] ~ [25] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0466] [27]
- [0467] 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [21] ~ [25] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2

항체-약물 콘쥬게이트.

- [0468] [28]
- [0469] 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [21] ~ [27] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0470] [29]
- [0471] 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [21] ~ [27] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0472] [30]
- [0473] 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [21] ~ [29] 중 어느 1 항에 기재된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트.
- [0474] [31]
- [0475] HER2 유전자 변이암의 치료용 의약을 제조하기 위한,
- [0476] 식
- [0477] [화학식 12]



- [0478]
- [0479] (식 중, A 는 항 HER2 항체와의 결합 위치를 나타낸다)
- [0480] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 사용.
- [0481] [32]
- [0482] 암이, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담관암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [31] 에 기재된 사용.
- [0483] [33]
- [0484] 암이, 비소세포폐암인, [31] 에 기재된 사용.
- [0485] [34]
- [0486] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [31] ~ [33] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0487] [35]
- [0488] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [31] ~ [33] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0489] [36]
- [0490] 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [31] ~ [35] 중 어느 1 항에 기재된 사용.

- [0491] [37]
- [0492] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수가 7.5 내지 8 개의 범위인, [31] ~ [35] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0493] [38]
- [0494] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg 내지 8 mg/kg 의 범위인, [31] ~ [37] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0495] [39]
- [0496] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 회당의 투여량이 6.4 mg/kg 인, [31] ~ [37] 중 어느 1 항에 기재된 사용.
- [0497] [40]
- [0498] 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는, [31] ~ [39] 중 어느 1 항에 기재된 사용.

발명의 효과

- [0499] 본 발명에 의해, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 함유하는, HER2 변이암의 치료제, 및/또는, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를, HER2 변이암을 갖는 것이 확인된 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는, 암의 치료 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0500] 도 1 은 인간화 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 1) 을 나타낸다.
 도 2 는 인간화 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 2) 을 나타낸다.
 도 3 은 HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자에 대한, HER2-ADC(1) 의 유효성으로서, 최대 중앙 축소율을 나타낸다. 도면 중, 「NE」 는 HER2 변이를 미측정 또는 측정 실패의 환자를 나타내고, 「E20」 은, HER2 단백질에 엑손 20 삽입 변이가 확인된 환자를 나타내고, 「TM」 은, HER2 단백질의 막관통 도메인에 단일 염기쌍 치환 변이가 확인된 환자를 나타내고, 「EC」 는 HER2 단백질의 세포외 도메인에 단일 염기쌍 치환 변이가 확인된 환자를 나타낸다.
 도 4 는 HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자에 대한, HER2-ADC(1) 의 유효성으로서, 중앙 축소율의 시간 추이를 나타낸다.
 도 5 는 HER2 단백질의 아미노산 서열 (서열 번호 3) 을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0501] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 바람직한 형태에 대해 설명한다. 또한, 이하에 설명하는 실시형태는, 본 발명의 대표적인 실시형태의 일례를 나타낸 것이며, 이것에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되는 일은 없다.
- [0502] [정의]
- [0503] 본 발명에 있어서, 「HER2」 란, 인간 상피 증식 인자 수용체 2 (neu, ErbB-2 로 불리는 경우도 있다) 와 동일한 의미이며, HER1 (EGFR, ErbB-1), HER3 (ErbB-3) 및 HER4 (ErbB-4) 와 함께 수용체 단백질 티로신 키나아제의 상피 증식 인자 수용체 (EGFR) 서브 패밀리에 속하는 막관통 수용체이다. HER2 는, HER1, HER3, 또는 HER4 와의 헤테로 다이머 형성에 의해 세포내 티로신 잔기가 자기 인산화되어 활성화함으로써, 정상 세포 및 중앙 세포에 있어서 세포의 증식·분화·생존에 중요한 역할을 하는 것이 알려져 있다.
- [0504] 본 발명에 있어서, 「HER2 단백질」 이라고 하는 말은, HER2 와 동일한 의미로 사용하고 있다. HER2 단백질의 발현은, 면역 조직 화학 (IHC) 법 등, 당업자에게 주지의 방법을 사용하여 검출할 수 있다.
- [0505] HER2 단백질의 아미노산 서열을 서열 번호 3 (도 5) 으로 나타낸다. 서열 번호 3 에 있어서, 아미노산 번호 1 내지 652 에 기재된 아미노산 서열을 「HER2 단백질의 세포외 도메인」 으로 부르고, 아미노산 번호 653 내지 675 에 기재된 아미노산 서열을 「HER2 단백질의 막관통 도메인」 으로 부르고, 아미노산 번호 676 내지 1255 에 기재된 아미노산 서열을 「HER2 단백질의 세포내 도메인」 으로 부른다.

- [0506] 본 발명에 있어서, 「HER2 유전자」란, 인간 상피 세포 증식 인자 수용체 2 형 관련 암 유전자와 동일한 의미이다. HER2 단백질은, HER2 유전자의 유전자 산물의 하나이다.
- [0507] HER2 유전자 (cDNA) 의 뉴클레오티드 서열을 서열 번호 4 에 나타낸다.
- [0508] 본 발명에 있어서, 「HER2 변이」란, HER2 단백질의 아미노산 서열에 변이를 갖는 것을 의미한다.
- [0509] 본 발명에 있어서, 「HER2 변이암」이란, HER2 단백질의 아미노산 서열에 변이를 갖는 암을 의미한다. 또, 종양 조직 전체에 HER2 변이를 갖지 않아도 HER2 변이를 갖는 암세포를 포함하는 암이면, HER2 변이암에 포함된다.
- [0510] 본 발명에 있어서, 「HER2 유전자 변이」란, HER2 유전자에 변이를 갖는 것을 의미한다.
- [0511] 본 발명에 있어서, 「HER2 유전자 변이암」이란, HER2 유전자에 변이를 갖는 암을 의미한다. 또, 종양 조직 전체에 HER2 유전자 변이를 갖지 않아도 HER2 유전자 변이를 갖는 암세포를 포함하는 암이면, HER2 유전자 변이암에 포함된다.
- [0512] HER2 유전자 변이는, 유전자 산물인 HER2 단백질의 아미노산 서열에 변이를 미쳐, HER2 변이를 일으키게 한다.
- [0513] HER2 변이의 구체예로는, 예를 들어, HER2 단백질의 772 ~ 775 번째의 아미노산 서열인 YVMA (티로신, 발린, 메티오닌, 알라닌) 가 한번 더 반복되어 있는 변이 (「Y772_A775dup」 또는 「A775_G776insYVMA」라고도 한다) (Nature. 2004 Sep 30 ; 431(7008) : 525-6, Cancer Res. 2005 Mar 1 ; 65(5) : 1642-6, Cancer Res. 2005 Sep 1 ; 65(17) : 7591-5, Int J Cancer. 2006 Dec 1 ; 119(11) : 2586-91, Mol Cancer Res. 2008 Nov ; 6(11) : 1678-90, Nat Med. 2017 Jun ; 23(6) : 703-713, 및 Nature. 2018 Feb 8 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 778 ~ 780 번째의 아미노산 서열인 GSP (글리신, 세린, 프롤린) 가 한번 더 반복되어 있는 변이 (「G778_P780dup」 또는 「P780_Y781insGSP」라고도 한다) (Cancer Res. 2005 Mar 1 ; 65(5) : 1642-6, Pathobiology. 2008 ; 75(1) : 2-8, Nature. 2012 May 16 ; 486(7403) : 400-4, Clin Cancer Res. 2013 May 15 ; 19(10) : 2668-76, Nature. 2016 Jun 2 ; 534(7605) : 47-54, Cancer. 2016 Sep 1 ; 122(17) : 2654-62, PLoS Med. 2016 Dec 27 ; 13(12) : e1002201, 및 Nat Med. 2017 Jun ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 VC (발린, 시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「G776delinsVC」 또는 「G776>VC」라고도 한다) (Cancer Res. 2005 Mar 1 ; 65(5) : 1642-6, Cancer Sci. 2006 Aug ; 97(8) : 753-9, Cancer Genet Cytogenet. 2007 Mar ; 173(2) : 107-13, Clin Cancer Res. 2012 Sep 15 ; 18(18) : 4910-8, 및 Nature. 2018 Feb 8 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 755 번째의 아미노산인 L (류신) 이 S (세린) 로 치환되어 있는 변이 (「L755S」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2006 Jan 1 ; 12(1) : 57-61, Hum Mutat. 2008 Mar ; 29(3) : 441-50, Nature. 2012 Apr 4 ; 486(7403) : 395-9, Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul ; 134(2) : 561-7, Clin Cancer Res. 2012 Sep 15 ; 18(18) : 4910-8, 및 Cancer Lett. 2013 Mar 1 ; 330(1) : 33-40 등을 참조), HER2 단백질의 777 번째의 아미노산인 V (발린) 가 L (류신) 로 치환되어 있는 변이 (「V777L」이라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2006 Jan 1 ; 12(1) : 57-61, Int J Cancer. 2006 Dec 1 ; 119(11) : 2586-91, Nature. 2010 Aug 12 ; 466(7308) : 869-73, Nature. 2012 Jun 10 ; 486(7403) : 353-60, Cancer Cell. 2016 Feb 8 ; 29(2) : 229-40, 및 Cancer. 2016 Sep 1 ; 122(17) : 2654-62 등을 참조), HER2 단백질의 659 번째의 아미노산인 V (발린) 가 E (글루탐산) 로 치환되어 있는 변이 (「V659E」라고도 한다) (Cancer Discov. 2013 Nov ; 3(11) : 1238-44, J Natl Cancer Inst. 2014 Jan ; 106(1) : djt338, Nat Med. 2017 Jun ; 23(6) : 703-713, 및 Nature. 2018 Feb 8 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 660 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 D (아스파르트산) 로 치환되어 있는 변이 (「G660D」라고도 한다), (Nat Genet. 2014 Dec ; 46(12) : 1264-6, Cancer Cell. 2016 Feb 8 ; 29(2) : 229-40, 및 Cell Rep. 2016 Apr 26 ; 15(4) : 857-865 등을 참조), 및 HER2 단백질의 310 번째의 아미노산인 S (세린) 가 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「S310F」라고도 한다) (Nature. 2008 Oct 23 ; 455(7216) : 1069-75, Nature. 2011 Jun 29 ; 474(7353) : 609-15, Nat Genet. 2011 Oct 30 ; 43(12) : 1219-23, Nature. 2012 Apr 4 ; 486(7403) : 395-9, Genome Res. 2012 Nov ; 22(11) : 2109-19, 및 Clin Cancer Res. 2013 May 15 ; 19(10) : 2668-76 등을 참조) 를 들 수 있다.
- [0514] 또, HER2 변이의 다른 구체예로서, HER2 단백질의 20 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 T (트레오닌) 로 치환되어 있는 변이 (「A20T」라고도 한다) (Nature 2010 ; 466(7308) : 869-73 등을 참조), HER2 단백질의 21 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 S (세린) 로 치환되어 있는 변이 (「A21S」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 143 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 Q (글루타민) 로 치환되어

있는 변이 (「R143Q」라고도 한다) (Nature communications 2015 ; 6 : 10131, 및 Cancer biology & therapy 2014 ; 15(9) : 1239-47 등을 참조), HER2 단백질의 200 번째의 아미노산인 K (리신) 가 N (아스파라긴) 으로 치환되어 있는 변이 (「K200N」이라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 242 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「A242V」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 277 번째의 아미노산인 D (아스파르트산) 가 Y (티로신) 로 치환되어 있는 변이 (「D277Y」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713, 및 Nature genetics 2013 ; 45(12) : 1459-63 등을 참조), HER2 단백질의 293 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 P (프롤린) 로 치환되어 있는 변이 (「A293P」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 302 번째의 아미노산인 N (아스파라긴) 이 K (리신) 로 치환되어 있는 변이 (「N302K」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 308 번째의 아미노산인 V (발린) 가 M (메티오닌) 으로 치환되어 있는 변이 (「V308M」이라고도 한다) (Cell Rep. 2016 Apr 26 ; 15(4) : 857-865 등을 참조), HER2 단백질의 310 번째의 아미노산인 S (세린) 가 Y (티로신) 로 치환되어 있는 변이 (「S310Y」라고도 한다) (Nature genetics 2014 ; 46(8) : 872-6, Nature 2016 ; 534(7605) : 47-54, 및 Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 319 번째의 아미노산인 N (아스파라긴) 이 Y (티로신) 로 치환되어 있는 변이 (「N319Y」라고도 한다) (Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), HER2 단백질의 335 번째의 아미노산인 S (세린) 가 C (시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「S335C」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 340 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 P (프롤린) 로 치환되어 있는 변이 (「R340P」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 418 번째의 아미노산인 S (세린) 가 T (트레오닌) 로 치환되어 있는 변이 (「S418T」라고도 한다) (Cell 2012 ; 150(6) : 1107-20 등을 참조), HER2 단백질의 452 번째의 아미노산인 W (트립토판) 가 C (시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「W452C」라고도 한다) (Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), HER2 단백질의 541 번째의 아미노산인 V (발린) 가 M (메티오닌) 으로 치환되어 있는 변이 (「V541M」이라고도 한다) (Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), HER2 단백질의 613 번째의 아미노산인 I (이소류신) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「I613V」라고도 한다) (Scientific reports 2016 ; 6 : 31628 등을 참조), HER2 단백질의 627 번째의 아미노산인 P (프롤린) 가 H (히스티딘) 로 치환되어 있는 변이 (「P627H」라고도 한다) (PloS one 2016 ; 11(4) : e0154133 등을 참조), HER2 단백질의 644 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「A644V」라고도 한다) (Nat Genet. 2012 Oct ; 44(10) : 1104-10, 및 Nature 2015 ; 524(7563) : 47-53 등을 참조), HER2 단백질의 647 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 G (글리신) 로 치환되어 있는 변이 (「R647G」라고도 한다) (Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), HER2 단백질의 654 번째의 아미노산인 I (이소류신) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「I654V」라고도 한다) (Br J Cancer. 2017 Jun 27 ; 117(1) : 136-143, 및 Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), HER2 단백질의 655 번째의 아미노산인 I (이소류신) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「I655V」라고도 한다) (Oncotarget 2017 ; 8(40) : 68026-68037, Nature communications 2015 ; 6 : 10131, 및 Nature genetics 2014 ; 46(6) : 595-600 등을 참조), HER2 단백질의 661 번째의 아미노산인 I (이소류신) 가 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「I661V」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 678 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 Q (글루타민) 로 치환되어 있는 변이 (「R678Q」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 680 번째의 아미노산인 Q (글루타민) 가 H (히스티딘) 로 치환되어 있는 변이 (「Q680H」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 697 번째의 아미노산인 V (발린) 가 L (류신) 로 치환되어 있는 변이 (「V697L」이라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194, Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713, 및 PLoS medicine 2016 ; 13(12) : e1002162 등을 참조), HER2 단백질의 704 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 R (아르기닌) 로 치환되어 있는 변이 (「G704R」이라고도 한다) (Lung 2016 ; 194(1) : 125-35 등을 참조), HER2 단백질의 709 번째의 아미노산인 Q (글루타민) 가 L (류신) 로 치환되어 있는 변이 (「Q709L」이라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 711 번째의 아미노산인 Q (글루타민) 가 H (히스티딘) 로 치환되어 있는 변이 (「Q711H」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 727 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 A (알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「G727A」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 733 번째의 아미노산인 T (트레오닌) 가 I (이소류신) 로 치환되어 있는 변이 (「T733I」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 744 번째의 아미노산인 E (글루탐산) 가 G (글리신) 로 치환되어 있는 변이 (「E744G」라고도 한다) (Cancer research 2007 ; 67(12) : 5667-72 등을 참조), HER2 단백질의 745 번째의 아미노산인 N (아스파라긴) 이 D (아스파르트산) 로 치환되어 있는 변이 (「N745D」라고도 한다) (Cancer research 2007 ; 67(12) : 5667-

72 등을 참조), HER2 단백질의 755 번째의 아미노산인 L (류신) 이 P (프롤린) 로 치환되어 있는 변이 (「L755P」라고도 한다) (Oncotarget 2016 ; 7(28) : 44322-44329, Nature 2004 ; 431(7008) : 525-6, 및 Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 755 번째의 아미노산인 L (류신) 이 A (알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L755A」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194, 및 Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 755 번째의 아미노산인 L (류신) 이 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L755F」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2015 Aug 15 ; 21(16) : 3631-9 등을 참조), HER2 단백질의 760 번째의 아미노산인 S (세린) 가 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「S760F」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2006 Apr 15 ; 12(8) : 2538-44 등을 참조), HER2 단백질의 769 번째의 아미노산인 D (아스파르트산) 가 H (히스티딘) 로 치환되어 있는 변이 (「D769H」라고도 한다) (Cancer 2016 ; 122(17) : 2654-62, Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713, 및 Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 769 번째의 아미노산인 D (아스파르트산) 가 N (아스파라긴) 으로 치환되어 있는 변이 (「D769N」이라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), 및 HER2 단백질의 769 번째의 아미노산인 D (아스파르트산) 가 Y (티로신) 로 치환되어 있는 변이 (「D769Y」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조) 를 들 수도 있다.

[0515]

또한, HER2 변이의 다른 구체예로서, HER2 단백질의 770 번째의 아미노산인 E (글루탐산) 와 771 번째의 아미노산 서열인 A (알라닌) 사이에 AYVM (알라닌, 티로신, 발린, 메티오닌) 이 삽입되어 있는 변이 (「E770_A771insAYVM」이라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713, 및 Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 771 번째의 아미노산 서열인 A (알라닌) 와 772 번째의 아미노산인 Y (티로신) 사이에 YVMA (티로신, 발린, 메티오닌, 알라닌) 가 삽입되어 있는 변이 (「A771_Y772insYVMA」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 774 번째의 아미노산인 M (메티오닌) 과 775 번째의 아미노산 서열인 A (알라닌) 사이에 AYVM (알라닌, 티로신, 발린, 메티오닌) 이 삽입되어 있는 변이 (「M774_A775insAYVM」이라고도 한다) (J Thorac Oncol. 2013 Feb ; 8(2) : e19-20, 및 The American journal of surgical pathology 2006 ; 30(10) : 1309-15 등을 참조), HER2 단백질의 775 번째의 아미노산인 A (알라닌) 와 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 사이에 YVMA (티로신, 발린, 메티오닌, 알라닌) 가 삽입되어 있는 변이 (「A775_G776insYVMA」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2013 May 15 ; 19(10) : 2668-76, Cancer 2016 ; 122(17) : 2654-62, 및 European urology 2016 ; 70(2) : 348-57 등을 참조), HER2 단백질의 775 번째의 아미노산인 A (알라닌) 가 G (글리신) 로 치환되어 있는 변이 (「A775G」라고도 한다) (Anticancer research 2013 ; 33(11) : 5127-33 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 LC (류신, 시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「G776delinsLC」 또는 「G776>LC」라고도 한다) (Cancer research 2005 ; 65(5) : 1642-6 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 C (시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「G776C」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2012 Sep 15 ; 18(18) : 4910-8 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 AVGC (알라닌, 발린, 글리신, 시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「G776delinsAVGC」 또는 「G776>AVGC」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194, 및 Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 VV (발린, 발린) 로 치환되어 있는 변이 (「G776delinsVV」 또는 「G776>VV」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 와 777 번째의 아미노산 서열인 V (발린) 사이에 L (류신) 이 삽입되어 있는 변이 (「G776_V777insL」이라고도 한다) (Oncotarget 2016 ; 7(20) : 29761-9 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 L (류신) 로 치환되어 있는 변이 (「G776L」이라고도 한다) (Lung Cancer. 2012 Apr ; 76(1) : 123-7 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 와 777 번째의 아미노산 서열인 V (발린) 사이에 VC (발린, 시스테인) 가 삽입되어 있는 변이 (「G776_V777insVC」라고도 한다) (J Clin Oncol. 2013 Jun 1 ; 31(16) : 1997-2003 등을 참조), HER2 단백질의 776 번째의 아미노산인 G (글리신) 와 777 번째의 아미노산 서열인 V (발린) 사이에 VGC (발린, 글리신, 시스테인) 가 삽입되어 있는 변이 (「G776_V777insVGC」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 777 번째의 아미노산인 V (발린) 와 778 번째의 아미노산 서열인 G (글리신) 사이에 CG (시스테인, 글리신) 가 삽입되어 있는 변이 (「V777_G778insCG」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2012 Sep 15 ; 18(18) : 4910-8 등을 참조), HER2 단백질의 777 번째의 아미노산인 V (발린) 와 778 번째의 아미노산 서열인 G (글리신) 사이에 G (글리신) 가 삽입되어 있는 변이 (「V777_G778insG」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 778 번째의 아미노산인 G (글리신) 와 779 번째의 아미노산 서열인 S (세린) 사이에 G (글리신) 가 삽입되어 있는 변이 (「G778_S779insG」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 779 번째의 아미노산인 S (세린) 가 P (프롤린) 로 치환되어 있는 변이 (「S779P」라고도 한다)

다) (Virchows Arch. 2016 Jun ; 468(6) : 651-62 등을 참조), HER2 단백질의 779 번째의 아미노산인 S (세린) 와 780 번째의 아미노산 서열인 P (프롤린) 사이에 VGS (발린, 글리신, 세린) 가 삽입되어 있는 변이 (「S779_P780insVGS」라고도 한다) (Nature 2004 ; 431(7008) : 525-6, 및 J Thorac Oncol. 2009 Jan ; 4(1) : 5-11 등을 참조), HER2 단백질의 780 번째의 아미노산인 P (프롤린) 와 781 번째의 아미노산인 Y (티로신) 사이에 GSP (글리신, 세린, 프롤린) 가 삽입되어 있는 변이 (「P780_Y781insGSP」라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조), HER2 단백질의 784 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 C (시스테인) 로 치환되어 있는 변이 (「R784C」라고도 한다) (Gynecol Oncol. 2018 Feb ; 148(2) : 311-316, Nature genetics 2014 ; 46(12) : 1264-6, 및 Cell Rep. 2016 Apr 26 ; 15(4) : 857-865 등을 참조), HER2 단백질의 784 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 H (히스티딘) 로 치환되어 있는 변이 (「R784H」라고도 한다) (Cell Rep. 2016 Apr 26 ; 15(4) : 857-865, Virchows Arch. 2016 Jun ; 468(6) : 651-62, 및 Eur J Cancer. 2014 Jul ; 50(10) : 1740-1746 등을 참조), HER2 단백질의 785 번째의 아미노산인 L (류신) 이 R (아르기닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L785R」이라고도 한다) (Br J Cancer. 2015 Dec 22 ; 113(12) : 1704-11 등을 참조), HER2 단백질의 786 번째의 아미노산인 L (류신) 이 V (발린) 로 치환되어 있는 변이 (「L786V」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 791 번째의 아미노산인 T (트레오닌) 가 I (이소류신) 로 치환되어 있는 변이 (「T791I」라고도 한다) (Cancer research 2007 ; 67(12) : 5667-72 등을 참조), HER2 단백질의 804 번째의 아미노산인 G (글리신) 가 S (세린) 로 치환되어 있는 변이 (「G804S」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2006 Apr 15 ; 12(8) : 2538-44, HER2 단백질의 807 번째의 아미노산인 L (류신) 이 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L807F」라고도 한다) (Eur J Cancer. 2015 Sep ; 51(13) : 1803-11 등을 참조), HER2 단백질의 819 번째의 아미노산인 S (세린) 가 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「S819F」라고도 한다) (PLoS medicine 2016 ; 13(12) : e1002162, 및 Cancer cell 2015 ; 27(3) : 327-41 등을 참조), HER2 단백질의 829 번째의 아미노산인 I (이소류신) 가 T (트레오닌) 로 치환되어 있는 변이 (「I829T」라고도 한다) (Clin Cancer Res. 2006 Apr 15 ; 12(8) : 2538-44 등을 참조), HER2 단백질의 842 번째의 아미노산인 V (발린) 가 I (이소류신) 로 치환되어 있는 변이 (「V842I」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 846 번째의 아미노산인 L (류신) 이 F (페닐알라닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L846F」라고도 한다) (Oncotarget. 2016 Sep 20 ; 7(38) : 61755-61763 등을 참조), HER2 단백질의 862 번째의 아미노산인 T (트레오닌) 가 I (이소류신) 로 치환되어 있는 변이 (「T862I」라고도 한다) (Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194 등을 참조), HER2 단백질의 868 번째의 아미노산인 R (아르기닌) 이 W (트립토판) 로 치환되어 있는 변이 (「R868W」라고도 한다) (Nature 2012 ; 487(7407) : 330-7, 및 Br J Cancer. 2015 Dec 22 ; 113(12) : 1704-11 등을 참조), HER2 단백질의 869 번째의 아미노산인 L (류신) 이 R (아르기닌) 로 치환되어 있는 변이 (「L869R」이라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713, Nature 2018 ; 554(7691) : 189-194, 및 PLoS medicine 2016 ; 13(12) : e1002201 등을 참조), HER2 단백질의 875 번째의 아미노산인 T (트레오닌) 가 I (이소류신) 로 치환되어 있는 변이 (「T875I」라고도 한다) (Br J Cancer. 2015 Dec 22 ; 113(12) : 1704-11 등을 참조), HER2 단백질의 906 번째의 아미노산인 W (트립토판) 가 결여되어 있는 변이 (「W906*」라고도 한다) (Nature 2008 ; 455(7216) : 1069-75 등을 참조), HER2 단백질의 917 번째의 아미노산인 T (트레오닌) 가 S (세린) 로 치환되어 있는 변이 (「T917S」라고도 한다) (Carcinogenesis. 2012 Jul ; 33(7) : 1270-6 등을 참조), HER2 단백질의 943 번째의 아미노산인 Q (글루타민) 가 결여되어 있는 변이 (「Q943*」라고도 한다) (Cell 2012 ; 150(6) : 1107-20 등을 참조), HER2 단백질의 1007 번째의 아미노산인 S (세린) 가 결여되어 있는 변이 (「S1007*」라고도 한다) (Cell. 2018 May 3 ; 173(4) : 864-878. e29 등을 참조), 및 HER2 단백질의 1151 번째의 아미노산인 S (세린) 가 L (류신) 로 치환되어 있는 변이 (「S1151L」이라고도 한다) (Nature medicine 2017 ; 23(6) : 703-713 등을 참조) 를 들 수도 있다.

[0516] 본 발명에 있어서의 HER2 변이는, HER2 단백질의 아미노산 서열에 변이를 갖는 것이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 구체예로서 상기에서 나타난 HER2 변이로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있고, 바람직하게는, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, L755S, V777L, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.

[0517] 본 발명에 있어서 「엑손 20 삽입 변이 (Exon 20 insertion)」란, HER2 유전자의 엑손 20 에 염기쌍이 삽입됨으로써 생기는 HER2 변이를 나타낸다. HER2 유전자의 엑손 20 은, 서열 번호 4 의 뉴클레오티드 번호 2308 내지 2493 에 기재된 뉴클레오티드 서열로 나타내고, 이것에 의해 코드되는 HER2 단백질은, 서열 번호 3 의 아미노 번호 770 내지 831 에 기재된 아미노산 서열로 나타낸다.

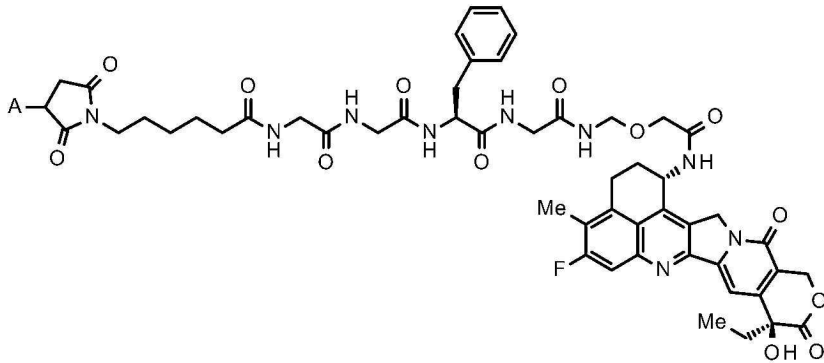
[0518] 본 발명에 있어서의 엑손 20 삽입 변이는, HER2 유전자의 엑손 20 에 염기쌍이 삽입됨으로써 생기는 HER2 변이 이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, Y772_A775dup, G778_P780dup, G776delinsVC, E770_

A771insAYVM, A771_Y772insYVMA, M774_A775insAYVM, A775_G776insYVMA, G776delinsLC, G776delinsAVGC, G776delinsVV, G776_V777insL, G776_V777insVC, G776_V777insVGC, V777_G778insCG, V777_G778insG, G778_S779insG, S779_P780insVGS, 및 P780_Y781insGSP 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있고, 바람직하게는, Y772_A775dup, G778_P780dup, 및 G776delinsVC 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.

- [0519] 본 발명에 있어서 「단일 염기쌍 치환 (Single base pair substitution) 변이」란, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써 생기는 HER2 변이를 나타낸다.
- [0520] 본 발명에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이는, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써 생기는 HER2 변이이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, L755S, V777L, V659E, G660D, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, R647G, I654V, I655V, I661V, R678Q, Q680H, V697L, G704R, Q709L, Q711H, G727A, T733I, E744G, N745D, L755P, L755A, L755F, S760F, D769H, D769N, D769Y, G776C, G776L, S779P, R784C, R784H, L785R, L786V, T791I, G804S, L807F, S819F, I829T, V842I, L846F, T862I, R868W, L869R, T875I, W906*, T917S, Q943*, S1007*, 및 S1151L 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있고, 바람직하게는, L755S, V777L, V659E, G660D, 및 S310F 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.
- [0521] 본 발명에 있어서 「HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이」란, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서 생기는 HER2 변이를 나타낸다.
- [0522] 본 발명에 있어서의 HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이는, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써, HER2 단백질의 막관통 도메인에 있어서 생기는 HER2 변이이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, V659E, G660D, I654V, I655V, 및 I661V 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있고, 바람직하게는, G660D 를 들 수 있다.
- [0523] 본 발명에 있어서 「HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이」란, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서 생기는 HER2 변이를 나타낸다.
- [0524] 본 발명에 있어서의 HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서의 단일 염기쌍 치환 변이는, HER2 유전자의 어느 하나의 염기쌍이 다른 하나의 염기쌍으로 치환됨으로써, HER2 단백질의 세포외 도메인에 있어서 생기는 HER2 변이이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, S310F, A20T, A21S, R143Q, K200N, A242V, D277Y, A293P, N302K, V308M, S310Y, N319Y, S335C, R340P, S418T, W452C, V541M, I613V, P627H, A644V, 및 R647G 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있고, 바람직하게는, S310F 를 들 수 있다.
- [0525] 본 발명의 치료제 및/또는 치료 방법은, 상기 적어도 하나의 변이가 확인된 HER2 변이암에 대해 바람직하게 사용할 수 있지만, HER2 에 변이를 갖는 암이면 이들로 한정되지 않는다.
- [0526] HER2 변이의 유무는, 예를 들어, 암환자로부터 종양 조직을 채취하고, 포르말린 고정 파라핀 포매된 검체 (FFPE) 를 리얼타임 정량 PCR (qRT-PCR) 또는 마이크로어레이 해석 등의 방법을 실시함으로써 확인할 수 있다.
- [0527] 또, HER2 변이의 유무는, 암환자로부터 무세포 혈중 순환 종양 DNA (ctDNA) 를 채취하고, 차세대 시퀀스 (NGS) 등의 방법을 실시함으로써 확인할 수도 있다 (J Clin Oncol 2013 ; 31 : 1997-2003, Clin CancerRes 2012 ; 18 : 4910-8, J Thorac Oncol 2012 ; 7 : 85-9, Lung Cancer 2011 ; 74 : 139-44, Cancer Res2005 ; 65 : 1642-6, Cancer Sci 2006 ; 97 : 753-9, ESMO Open 2017 ; 2 : e000279, 및 Annals of Oncology 26 : 1421-1427, 2015 등을 참조).
- [0528] 본 발명에 있어서, 「HER2 변이」라는 말은, HER2 유전자 변이와 동일한 의미로 사용하고 있다.
- [0529] 본 발명에 있어서, 「항 HER2 항체」란, HER2 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER2 와 결합함으로써 HER2 발현 세포에 내재화하는 활성을 갖는 항체, 바꿔 말하면, HER2 와 결합한 후, HER2 발현 세포내로 이동하는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.
- [0530] [항 HER2 항체-약물 콘주게이트]

[0531] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, 식

[0532] [화학식 13]



[0533]

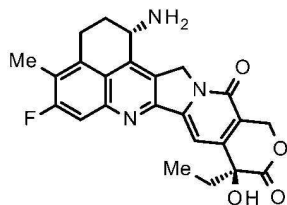
[0534] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0535] 으로 나타내는 약물 링커와, 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트이다.

[0536] 본 발명에 있어서는, 항 HER2 항체-약물 콘주게이트 중, 링커 및 약물로 이루어지는 부분 구조를 「약물 링커」로 칭한다. 이 약물 링커는 항체의 사슬 사이의 디설파이드 결합 부위 (2 지점의 중사슬-중사슬 사이, 및 2 지점의 중사슬-경사슬 사이) 에 있어서 생긴 티올기 (바꿔 말하면, 시스테인 잔기의 황 원자) 에 결합하고 있다.

[0537] 본 발명의 약물 링커는, 토포이소머라아제 I 저해제인 액사테칸 (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. 액사테칸은, 식

[0538] [화학식 14]

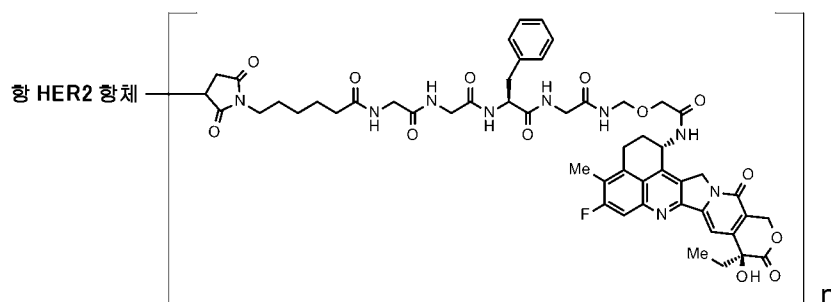


[0539]

[0540] 으로 나타내는, 항종양 효과를 갖는 캠프토테신 유도체이다.

[0541] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, 다음 식으로 나타낼 수도 있다.

[0542] [화학식 15]



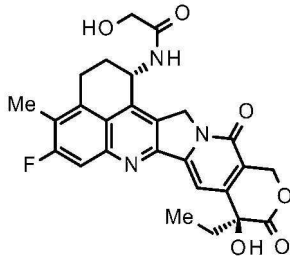
[0543]

[0544] 여기서, 약물 링커는 항 HER2 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있다. 또, n 은 이른바 평균 약물 결합수 (DAR ; 약물 대 항체 비 (Drug-to-Antibody Ratio)) 와 동일한 의미이며, 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다.

[0545] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 1 항체당의 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이며, 보다 바람직하게는 3 내지 8 이며, 더욱 보다 바람직하게는 7 내지 8 이며, 더욱 보다 바람직하게는 7.5 내지 8 이며, 더욱 보다 바람직하게는 약 8 이다.

[0546] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트는, 중앙 세포 내로 이행한 후에 링커 부분이 절단되고, 식

[0547] [화학식 16]



[0548]

[0549] 으로 나타내는 화합물을 방출한다.

[0550] 상기 화합물은, 본 발명에 있어서 사용되는, 상기 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 항종양 활성의 본체라고 생각되고, 토포이소머라아제 I 저해 작용을 갖는 것이 확인되어 있다 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct15 ; 22(20) : 5097-5108, Epub 2016 Mar 29).

[0551] 또한, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트는, 바이스텐더 효과를 갖는 것도 알려져 있다 (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046). 이 바이스텐더 효과는, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트가, 표적 발현 암세포에 내재화한 후, 상기 화합물이, 표적을 발현하고 있지 않은 근방의 암세포에 대해서도 항종양 효과를 미치는 것에 의해 발휘된다.

[0552] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트는, 국제 공개 제2015/115091호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0553] [항 HER2 항체의 제조]

[0554] 본 발명에서 사용하는 HER2 단백질은, 인간, 비인간 포유 동물 (랫트, 마우스 등) 의 HER2 발현 세포로부터 직접 정제하여 사용하거나, 혹은 당해 세포의 세포막 획분을 조제하여 사용할 수 있고, 또, HER2 를 시험관 내 (in vitro) 에서 합성하거나, 혹은 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시키는 것에 의해 얻을 수 있다. 유전자 조작에서는, 구체적으로는, HER2 cDNA 를 발현 가능한 벡터에 도입한 후, 전사와 번역에 필요한 효소, 기질 및 에너지 물질을 포함하는 용액 중에서 합성하거나, 혹은 다른 원핵 생물, 또는 진핵 생물의 숙주 세포를 형질 전환하여 HER2 를 발현시키는 것에 의해, 그 단백질을 얻을 수 있다. 또, 상기 유전자 조작에 의한 HER2 발현 세포, 혹은 HER2 를 발현하고 있는 세포주를 HER2 단백질로서 사용할 수도 있다.

[0555] 본 발명에서 사용하는 HER2 단백질은, 인간의 HER2 발현 세포로부터 직접 정제하여 사용하거나, 혹은, 항원으로서 사용할 때에는, 당해 세포의 세포막 획분을 HER2 단백질로서 사용할 수 있고, 또, HER2 를 시험관 내에서 합성하거나, 또는 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시키는 것에 의해 얻을 수 있다. 유전자 조작에서는, 구체적으로는, HER2 cDNA 를 발현 가능한 벡터에 도입한 후, 당해 벡터를 전사와 번역에 필요한 효소, 기질 및 에너지 물질을 포함하는 용액 중에서 인큐베이트함으로써, HER2 를 합성할 수 있다. 혹은 다른 원핵 생물, 또는 진핵 생물의 숙주 세포를 당해 벡터로 형질 전환시키고, HER2 를 발현시키는 것에 의해, 그 단백질을 얻을 수 있다. 또, 상기 유전자 조작에 의한 HER2 발현 세포, 또는 HER2 를 발현하고 있는 세포주를 HER2 단백질 항원으로서 사용할 수도 있다.

[0556] HER2 의 DNA 서열 및 아미노산 서열은 공적 데이터베이스 상에 공개되어 있고, 예를 들어, M11730(Genbank), NP_004439.2(NCBI) 등의 엑세션 번호에 의해 참조 가능하다.

[0557] 또, 상기 HER2 의 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 수 개의 아미노산이 치환, 결실 및/또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지고, 당해 단백질과 동등의 생물 활성을 갖는 단백질도 HER2 에 포함된다.

[0558] 인간 HER2 단백질은, N 말단 22 아미노산 잔기로 이루어지는 시그널 서열, 630 아미노산 잔기로 이루어지는 세포외 도메인, 23 아미노산 잔기로 이루어지는 세포막 관통 도메인, 580 아미노산 잔기로 이루어지는 세포내 도메

인으로 구성되어 있다.

- [0559] 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체는, 공지된 수단에 의해 취득할 수 있다. 예를 들어, 이 분야에서 통상 실시되는 방법을 사용하여, 항원이 되는 HER2 또는 HER2의 아미노산 서열에서 선택되는 임의의 폴리펩티드를 동물에 면역하고, 생체 내에서 생성되는 항체를 채취, 정제함으로써 얻을 수 있다. 항원의 유래는 인간으로 한정되지 않고, 마우스, 래트 등의 인간 이외의 동물에서 유래하는 항원을 동물에 면역할 수도 있다. 이 경우에는, 취득된 이종(異種) 항원에 결합하는 항체와 인간 항원의 교차성을 시험함으로써, 인간의 질환에 적용 가능한 항 HER2 항체를 선별할 수 있다.
- [0560] 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 따라, 항원에 대한 항체를 생성하는 항체 생성 세포와 미엘로마 세포를 융합시킴으로써 하이브리도마를 수립하여, 모노클로날 항체를 얻을 수도 있다.
- [0561] 또한, 항원은 항원 단백질을 코딩하는 유전자를 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시킴으로써 얻을 수 있다. 구체적으로는, 항원 유전자를 발현 가능한 벡터를 제조하고, 이것을 숙주 세포에 도입하여 그 유전자를 발현 시키고, 발현한 항원을 정제하면 된다. 상기 유전자 조작에 의한 항원 발현 세포, 또는 항원을 발현하고 있는 세포주를 동물에 면역하는 방법을 사용함으로써도 항체를 취득할 수 있다.
- [0562] 본 발명에서 사용되는 항 HER2 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 이용하여 제조할 수 있다.
- [0563] 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)).
- [0564] 인간화 항체로는, 이종 항체의 상보성 결정 영역(CDR; complementarity determining region)만을 인간 유래의 항체에 도입한 항체(Nature (1986) 321, p.522-525), CDR 이식법에 의해, 이종 항체의 CDR의 서열에 더하여, 이종 항체의 일부의 프레임워크의 아미노산 잔기도 인간 항체에 이식한 항체(국제 공개 제90/07861호), 유전자 변환 돌연변이 유발(gene conversion mutagenesis) 스트레티지를 사용하여 인간화한 항체(미국 특허 제 5821337호)를 들 수 있다.
- [0565] 인간 항체로는, 인간 항체의 중사슬과 경사슬의 유전자를 포함하는 인간 염색체 단편을 갖는 인간 항체 생성 마우스를 사용하여 제조한 항체(Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997)16, p.133-143 ; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res. (1998)26, p.3447-3448 ; Yoshida, H. et. al., AnimalCell 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 라이브러리로부터 선별한 파지 디스플레이에 의해 취득한 항체(Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & VisualScience. (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.
- [0566] 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체에는, 항체의 수식체도 포함된다. 당해 수식체란, 본 발명에 관련된 항체에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는, 아미노산 골격에의 화학 부분의 결합, N-결합 또는 O-결합 탄수화물 사슬에의 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, 원핵생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로써 N 말단에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 또, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해서 표지된 것, 예를 들어, 효소 표지체, 형광 표지체, 어피니티 표지체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이와 같은 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체의 수식체는, 항체의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.
- [0567] 또, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체에 결합하고 있는 당사슬 수식을 조절하는 것(글리코실화, 탈푸코오스화 등)에 의해, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강하는 것이 가능하다. 항체의 당사슬 수식의 조절 기술

로는, 국제 공개 제99/54342호, 국제 공개 제00/61739호, 국제 공개 제02/31140호 등이 알려져 있지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체에는 당해 당사슬 수식이 조절된 항체도 포함된다.

[0568] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실하는 것이 알려져 있고 (Journal of Chromatography A, 705 : 129-134 (1995)), 또, 동일하게 중사슬 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실하고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360 : 75-83 (2007)). 그러나, 이들 중사슬 배열의 결실 및 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 장애 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체에는, 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중사슬 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실한 결실체, 및 아미드화된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화된 중사슬) 등도 포함된다. 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체의 중사슬의 카르복실 말단의 결실체는 상기 종류로 한정되지 않는다. 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체를 구성하는 2 개의 중사슬은, 완전장 및 상기 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬의 어느 1 종이어도 되고, 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비 (量比) 는 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체를 산생하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있지만, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체는, 바람직하게는, 2 개의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실하고 있는 것을 들 수 있다.

[0569] 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체의 아이소 타입으로는, 예를 들어 IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG2 를 들 수 있다. 또, 이들의 개변체도 본 발명에 관련된 항 HER2 항체로서 이용할 수 있다.

[0570] 본 발명에 있어서 사용되는 항 HER2 항체로는, 예를 들어, 트라스투주맙 (Trastuzumab) (미국 특허 제5821337호), 및, 퍼투주맙 (Pertuzumab) (국제 공개 제01/00245호) 을 들 수 있고, 바람직하게는 트라스투주맙을 들 수 있다.

[0571] 본 발명에 있어서, 「트라스투주맙」은, 서열 번호 1 (도 1) 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 (도 2) 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 인간화 항 HER2 항체이다.

[0572] 본 발명에 관련된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 제조에 사용되는, 바람직한 항 HER2 항체는,

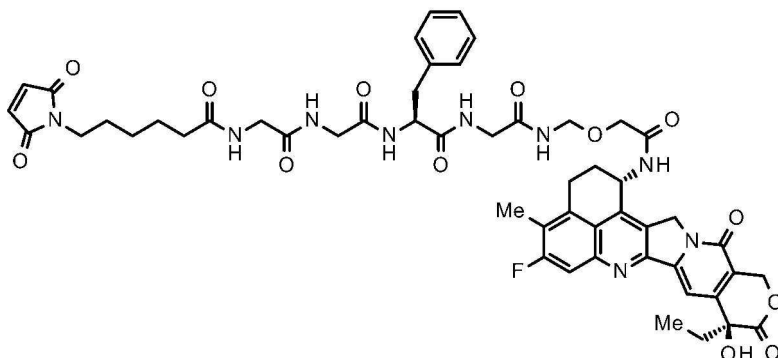
[0573] (1) 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는,

[0574] (2) 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이다.

[0575] [항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 제조]

[0576] 본 발명에 관련된 항 HER2 항체-약물 콘쥬게이트의 제조에 사용되는 약물 링커 중간체는, 다음 식으로 나타낸다.

[0577] [화학식 17]



[0578]

- [0579] 상기 약물 링커 중간체는, N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]글리실글리실-L-페닐알라닌-N-[(2-((1S,9S)-9-에틸-5-플루오로-9-하이드록시-4-메틸-10,13-디옥소-2,3,9,10,13,15-헥사하이드로-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-1-일)아미노)-2-옥소에톡시)메틸]글리신아미드라는 화학명으로 나타낼 수 있고, 국제 공개 제2015/115091호의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0580] 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, 전술한 약물 링커 중간체와, 티올기 (또는 술폰하이드릴기라고도 한다) 를 갖는 항 HER2 항체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0581] 술폰하이드릴기를 갖는 항 HER2 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, 항체 내 사슬 간 디설파이드 1 개당에 대해 0.3 내지 3 몰당량 사용하고, 에틸렌디아민4아세트산 (EDTA) 등의 킬레이트제를 포함하는 완충액 중에서, 항 HER2 항체와 반응시킴으로써, 항체 내 사슬 간 디설파이드가 부분적 혹은 완전히 환원된 술폰하이드릴기를 갖는 항 HER2 항체를 얻을 수 있다.
- [0582] 또한, 술폰하이드릴기를 갖는 항 HER2 항체 1 개당, 2 내지 20 몰당량의 약물 링커 중간체를 사용하여, 항체 1 개당 2 개 내지 8 개의 약물이 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 제조할 수 있다.
- [0583] 제조한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당의 평균 약물 결합수의 산출은, 예를 들어, 280 nm 및 370 nm 의 2 파장에 있어서의 항 HER2 항체-약물 콘주게이트와 그 콘주게이션 전구체의 UV 흡광도를 측정함으로써 산출하는 방법 (UV 법) 이나, 항체-약물 콘주게이트를 환원제로 처리하여 얻어진 각 프래그먼트를 HPLC 측정에 의해 정량하여 산출하는 방법 (HPLC 법) 에 의해 실시할 수 있다.
- [0584] 항 HER2 항체와 약물 링커 중간체의 콘주게이션, 및 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당의 평균 약물 결합수의 산출은, 국제 공개 제2015/115091호 등의 기재를 참고로 실시할 수 있다.
- [0585] [치료제 및/또는 치료 방법]
- [0586] 본 발명의 치료제 및/또는 치료 방법은, 특정 항 HER2 항체-약물 콘주게이트를 투여하는 것을 특징으로 하고, HER2 변이암의 치료를 위해서 사용할 수 있다.
- [0587] 본 발명의 치료제 및/또는 치료 방법을 사용할 수 있는 HER2 변이암에 있어서의 암은, 바람직하게는, 폐암 (비소세포폐암을 포함한다), 유암, 위암 (위선암이라고 부르는 경우도 있다), 대장암 (결장직장암이라고 부르는 경우도 있고, 결장암 및 직장암을 포함한다), 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암 (담관암을 포함한다), 파제트병, 췌장암, 난소암, 자궁암 육종, 요로 상피암, 전립선암, 방광암, 위장간질 종양, 자궁경암, 편평 상피암, 복막암, 간장암, 간세포암, 자궁체암, 신장암, 외음부암, 갑상선암, 음경암, 백혈병, 악성 림프종, 형질 세포종, 골수종, 두경부암, 인두암, 다형 신경교아종, 및 멜라노마로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나이며, 보다 바람직하게는, 비소세포폐암, 유암, 위암, 대장암, 식도암, 타액선암, 위식도 접합부 선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 및 자궁암 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나이며, 더욱 보다 바람직하게는, 비소세포폐암이며, 더욱 보다 바람직하게는, 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암이다.
- [0588] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 바람직하게는, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 1 회당의 투여량이 5.4 mg/kg (체중 1 kg 당의 투여량이 5.4 mg 인 것을 나타낸다. 이하, 동일.) 내지 8 mg/kg 의 범위이며, 보다 바람직하게는, 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg, 또는 8 mg/kg 이며, 더욱 보다 바람직하게는, 5.4 mg/kg, 또는 6.4 mg/kg 이며, 더욱 보다 바람직하게는, 6.4 mg/kg 이다.
- [0589] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 바람직하게는, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트가 3 주에 1 회의 간격으로 투여되는 것을 특징으로 한다.
- [0590] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트 이외의 1 이상의 다른 약제 (예를 들어, 제 2 약제) 를 포함하고 있어도 된다. 즉, 본 발명의 치료제 또는 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트는, 다른 약제와 병용하여 투여할 수도 있고, 이것에 의해 항암 효과를 증강시킬 수 있다. 이와 같은 목적으로 사용되는 다른 약제는, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트와 동시에, 각각, 혹은 연속하여 개체에 투여되어도 되고, 각각의 투여 간격을 변경하여 투여되어도 된다. 다른 약제 또는 제 2 약제는, 바람직하게는, 암 치료제이다. 이와 같은 암 치료제로는, 항종양 활성을 갖는 약제이면 한정되지 않지만, 예를 들어, 이리노테칸 (Irinotecan, CPT-11), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라

틴 (Carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 플루오로우라실 (Fluorouracil, 5-FU), 겐시타빈 (Gemcitabine), 카페시타빈 (Capecitabine), 파클리탁셀 (Paclitaxel), 도세탁셀 (Docetaxel), 독소루비신 (Doxorubicin), 에피루비신 (Epirubicin), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 마이토마이신 C (Mitomycin C), 테가푸르 (Tegafur)·기메라실 (Gimeracil)·오테라실 (Oteracil) 배합제, 세톡시맙 (Cetuximab), 파니투무맙 (Panitumumab), 베바시주맙 (Bevacizumab), 라무시루맙 (Ramucirumab), 레고라페닙 (Regorafenib), 트리플루리딘 (Trifluridine)·티피라실 (Tipiracil) 배합제, 게피티닙 (Gefitinib), 에를로티닙 (Erlotinib), 아파티닙 (Afatinib), 메토티렉세이트 (Methotrexate), 페메트렉세드 (Pemetrexed), 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab emtansin), 트라스투주맙 (Trastuzumab), 퍼투주맙 (Pertuzumab), 타목시펜 (Tamoxifen), 토레미펜 (Toremifene), 풀베스트란트 (Fulvestrant), 류프로렐린 (Leuprorelin), 고세렐린 (Goserelin), 레트로졸 (Letrozole), 아나스트로졸 (Anastrozole), 및 프로게스테론 제제 (Progesteroneformulation) 로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.

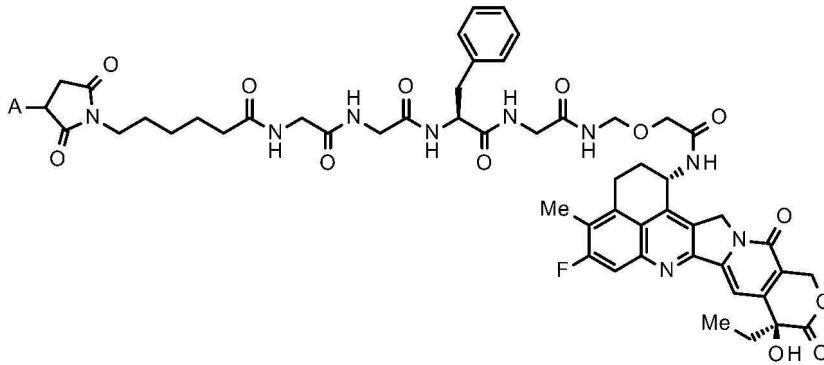
- [0591] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 암 치료의 주요한 치료법인 약물 요법을 위한 약제로서 선택하여 사용할 수 있고, 그 결과로서, 암세포의 성장을 늦추고, 증식을 억제하고, 나아가서는 암세포를 파괴할 수 있다. 이들 작용에 의해, 암 환자에 있어서, 암에 의한 증상으로부터의 해방이나, QOL의 개선을 달성할 수 있고, 암 환자의 생명을 유지하여 치료 효과가 달성된다. 암세포의 파괴에는 이르지 않는 경우여도, 암세포의 증식의 억제나 컨트롤에 의해 암 환자에 있어서 보다 높은 QOL을 달성하면서 보다 장기의 생존을 달성시킬 수 있다.
- [0592] 이와 같은 약물 요법에 있어서의 약물 단독으로의 사용 외에, 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 아췌반트 요법에 있어서 다른 요법과 조합하는 약제로서도 사용할 수 있고, 외과 수술이나, 방사선 요법, 호르몬 요법 등과 조합할 수 있다. 나아가서는 네오아췌반트 요법에 있어서의 약물 요법의 약제로서 사용할 수도 있다.
- [0593] 이상과 같은 치료적 사용 외에, 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 미세한 전이암 세포의 증식을 억제하고, 나아가서는 파괴한다는 예방 효과도 기대할 수 있다. 예를 들어, 전이 과정에서 체액 중에 어느 암세포를 억제하고 파괴하는 효과나, 어느 조직에 착상한 직후의 미세한 암세포에 대한 억제, 파괴 등의 효과를 기대할 수 있다. 따라서, 특히 외과적인 암의 제거 후에 있어서의 암전이의 억제, 예방 효과를 기대할 수 있다.
- [0594] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 환자에 대해서는 전신 요법으로서 적용하는 외에, 암조직에 국소적으로 적용하여 치료 효과를 기대할 수 있다.
- [0595] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 포유 동물에 대해 바람직하게 사용할 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간에 대해 사용할 수 있다.
- [0596] 본 발명의 치료제는, 1종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 포함하는 의약 조성물로서 투여될 수 있다. 약학적으로 적합성의 성분은, 본 발명에서 사용되는 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 투여량이나 투여 농도 등에 따라, 이 분야에 있어서 통상 사용되는 제제 첨가물, 그 외로부터 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 치료제는, 히스티딘 완충제 등의 완충제, 수크로오스 등의 부형제, 및 폴리소르베이트 80 등의 계면 활성제를 포함하는 의약 조성물 (이하, 「본 발명에서 사용되는 의약 조성물」이라고 한다.)로서 투여될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 의약 조성물은, 바람직하게는, 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는, 수성 주사제 또는 동결건조 주사제로서 사용할 수 있고, 더욱 보다 바람직하게는, 동결건조 주사제로서 사용할 수 있다.
- [0597] 본 발명에서 사용되는 의약 조성물이 수성 주사제인 경우, 바람직하게는, 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 포도당 용액을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 5% 포도당 용액을 들 수 있다.
- [0598] 본 발명에서 사용되는 의약 조성물이 동결건조 주사제인 경우, 바람직하게는, 주사용수에 의해 용해한 후, 필요량을 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 포도당 용액을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 5% 포도당 용액을 들 수 있다.
- [0599] 본 발명에서 사용되는 의약 조성물을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 도입 경로로는, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 및 복강내의 경로를 들 수 있고, 바람직하게는, 정맥내의 경로를 들 수 있다.
- [0600] 실시예
- [0601] 이하에 나타내는 예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들로 한정되는 것은 아니다.

또, 이들은 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다.

[0602] 실시예 1 : 항 HER2 항체-약물 콘주게이트의 제조

[0603] 국제 공개 제2015/115091호에 기재된 제조 방법에 따라, 인간화 항 HER2 항체 (서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0604] [화학식 18]



[0605] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0607] 으로 나타내는 약물 링커와, 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 콘주게이트 (본 발명에 있어서 「HER2-ADC(1)」로 칭한다) 를 제조했다. HER2-ADC(1) 에 있어서의 1 항체당의 평균 약물 결합수는 7 ~ 8 의 범위이다.

[0608] 실시예 2 : 임상시험 (페이즈 I 시험)

[0609] HER2-ADC(1) 의 페이즈 I 시험은, HER2 양성 유암 환자 (트라스투주맙 엠탄신의 치료력 있음), HER2 양성 위암 환자 (트라스투주맙의 치료력 있음), HER2 저발현 유암 환자 (IHC 가 1+, 또는 IHC 가 2+ 이고 ISH 가 -), 및, HER2 발현 (IHC 가 1+ 이상) 또는 HER2 변이가 확인된 기타 고형암 환자 (IHC, FISH, NGS, 또는 기타 방법에 의해 확인) 를 대상으로 실시되었다. 부작용 (AEs), 주효율 (ORR : CR (완전 주효) + PR (부분 주효)), 및, 병세 컨트롤률 (DCR : CR + PR + SD (안정)) 을 평가했다.

[0610] 2015년 9월부터 2018년 4월에 걸쳐, HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 12 명이, HER2-ADC(1) 의 투여 (6.4 mg/kg) 를 받았다. 환자의 연령의 메디안값은 58.5 세이고, 환자의 전(前)치료력은 메디안값으로 3 회이다. 데이터 컷오프로서, 8/12 (66.7 %) 인 환자가 투약을 계속 중이다. 투약 기간의 메디안값은 3.663 개월이었다. 평가 가능한 환자에서 ORR 은 62.5 % (5/8) 이며, DCR 은 75.0 % (6/8) 였다. 이 중, 4 명의 환자에서 HER2 변이가 확인되고, PR 은 75.0 % (3/4) 였다. 주효 기간의 메디안값은 11.5 개월이었다. 1 이상의 포스트 베이스라인 스캔 (post-baseline scan) 을 거친 환자 중, 8/10 (80.0 %) 의 환자에서 종양의 축퇴가 확인되었다 (그 중 100 % 의 환자가 1 회째 (투여 약 6 주 후) 의 포스트 베이스라인 스캔에서 종양의 축퇴를 나타냈다). 투약 중지의 이유는 PD (3/4, 75.0 %) 및 AE (1/4, 25.0 %) 였다. 3/12 (25.0 %) 의 환자에서 그레이드 3 이상의 AE 가 보였다. 주된 AE 로는, 탈모증이 41.7 % (그레이드 3 이상은 0.0 %), 피로가 41.7 % (그레이드 3 이상은 0.0 %) 의 비율로 확인되었다 (2018년 4월 18일 시점의 데이터).

[0611] 실시예 3 : 임상시험 (페이즈 I 시험)

[0612] 실시예 2 에 이어서, HER2-ADC(1) 의 페이즈 I 시험을 실시했다. 지금까지 HER2-ADC(1) 의 투여 (6.4 mg/kg) 를 받은 HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자는 18 명이다. 환자의 연령의 메디안값은 58.0 세이고, 환자의 전치료력은 메디안값으로 3 회이다. 18 명의 환자 중, HER2 변이가 확인된 환자는 11 명 (61.1 %) 이다.

[0613] HER2-ADC(1) 의 항종양 효과로서, 객관적 주효율 (Objective Response Rate ; ORR), 병세 컨트롤률 (Disease Control Rate ; DCR), 주효 기간 (Duration of Response ; DoR), 주효까지의 기간 (Time to Response ; TTR), 무증오 생존 기간 (Progression-free Survival ; PFS) 을 표 1 에 나타낸다.

표 1

	HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 (n=18)	HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 (n=11)
확인된 ORR	58.8%(10/17)	72.7%(8/11)
확인된 DCR	88.2%(15/17)	100%(11/11)
DoR(메디안값)	9.9 개월	11.5 개월
TTR(메디안값)	1.4 개월	1.4 개월
PFS(메디안값)	14.1 개월	14.1 개월

[0614]

[0615] HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 (18 명) 의 코호트에 있어서 HER2-ADC(1) 은, 58.8 % (10/17) 의 ORR 을 나타내고, 88.2 % (15/17) 의 DCR 을 나타냈다. DoR 의 메디안값은 9.9 개월이며, TTR 의 메디안값은 1.4 개월이며, PFS 의 메디안값은 14.1 개월이었다.

[0616] 이 중, HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 (11 명) 의 코호트에 있어서 HER2-ADC(1) 은 72.7 % (8/11) 의 ORR 을 나타내고, 100 % (11/11) 의 DCR 을 나타냈다. DoR 의 메디안값은 11.5 개월이며, TTR 의 메디안값은 1.4 개월이며, PFS 의 메디안값은 14.1 개월이었다. 또, 최대 중앙 축소율을 도 3 에, 중앙 축소율 의 시간 추이를 도 4 에 나타냈다.

[0617] HER2-ADC(1) 에 의한 치료하에서 확인된 주된 유해 사상 (事象) (AE) 을 표 2 에 나타낸다. 어느 AE 도 대체로 낮은 그레이드의 것이었다.

표 2

	HER2 발현 또는 HER2 변이가 확인된 비소세포폐암의 환자 (n=18)	
	전체 그레이드	그레이드 3 이상
메스꺼움	9(50.0%)	1(5.6%)
식욕 감퇴	9(50.0%)	1(5.6%)
구토	7(38.9%)	0
빈혈	2(11.1%)	0
탈모증	9(50.0%)	0
피로	8(44.4%)	0
설사	3(16.7%)	0
변비	4(22.2%)	0
혈소판수 감소	2(11.1%)	1(5.6%)
호중구수 감소	2(11.1%)	2(11.1%)
백혈구수 감소	2(11.1%)	1(5.6%)
권태감	2(11.1%)	1(5.6%)
아스파르트산 아미노트랜스페라아제의 증가	1(5.6%)	0

[0618]

[0619] 그 외, 특히 주목해야 하는 AE 로는, 사이질성 폐질환이 1 명 (5.6 %), 폐장염이 1 명 (5.6 %) 으로 확인되었다 (2018년 8월 10일 시점의 데이터).

[0620] 실시예 4 : 임상시험 (페이지 II 시험)

[0621] HER2-ADC(1) 의 페이지 II 시험은, HER2 과잉 발현 (IHC 가 3+ 또는 2+) 이 확인된 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암 환자 (약 40 명 : 코호트 1 (Cohort 1)), 및, HER2 변이가 확인된 절제 불능 및/또는 전이성의 비소세포폐암 환자 (약 40 명 : 코호트 2 (Cohort 2)) 를 대상으로 실시한다. HER2-ADC(1) 은 6.4 mg/kg

의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여하고, 주효율 (ORR), 주효 기간 (DoR), 무증오 생존 기간 (PFS), 전체 생존 기간 (OS) 등을 평가한다.

- [0622] 서열표 프리 텍스트
- [0623] 서열 번호 1 : 인간화 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열
- [0624] 서열 번호 2 : 인간화 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열
- [0625] 서열 번호 3 : HER2 단백질의 아미노산 서열
- [0626] 서열 번호 4 : HER2 유전자 (cDNA) 의 뉴클레오티드 서열

도면

도면1

서열 번호 1 : 인간화 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

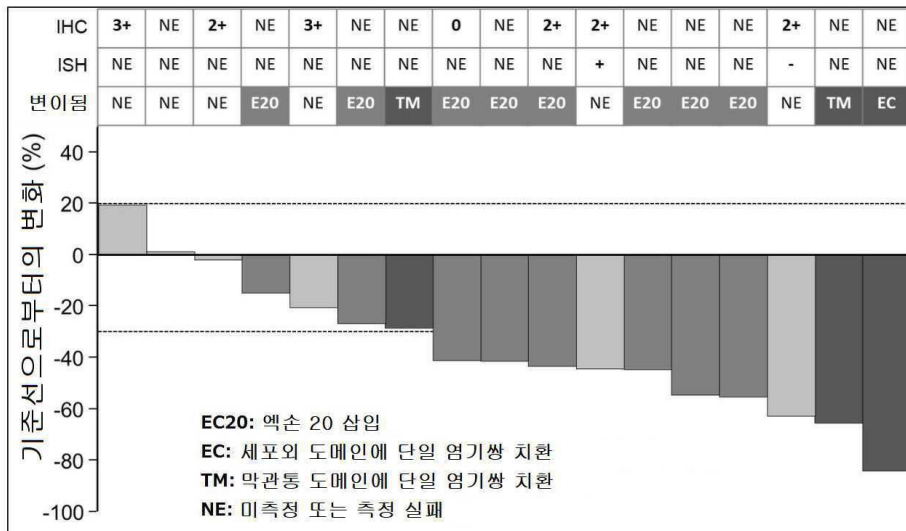
```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFINIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

도면2

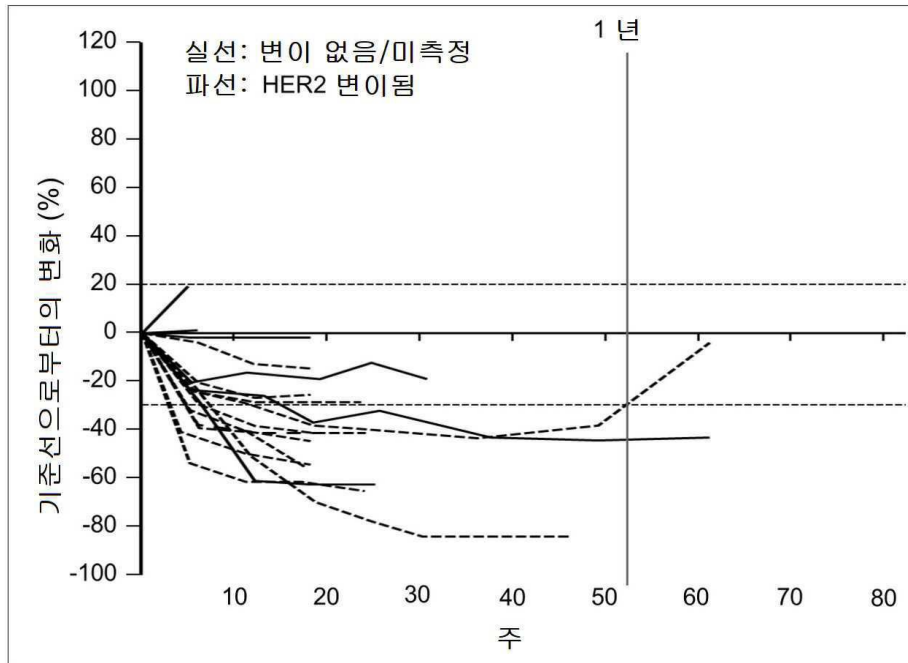
서열 번호 2 : 인간화 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQGHYTTPTFTGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

도면3



도면4



도면5

서열 번호 3 : HER2 단백질의 아미노산 서열

MELAAALCRWGLLLALLPPGAASTQVCTGTDMLRRLPAS
PETHLDMLRHLYQGCQVVQGNLELTYLPTNASLSFLQD
IQEVQGYVLI AHNQVRQVPLQRLRIVRGTQLFEDNYAL
AVLDNGDPLNNTTPVTGASPGGLRELQLRSLTEILKGG
VLIQRNPQLCYQDTILWKDIFHKNNQLALTLIDTNRSR
ACHPCSPMCKGSRWGESSEDCQSLTRTV CAGGCARCK
GPLPTDCCHEQCAAGCTGPKHSDCLACLHFNHSGICEL
HCPALVTYNTDTFESMPNPEGRYTFGASCVTACPYNYL
STDVGSCTLVCP LHNQEVT AEDGTQRCEKCSKPCARVC
YGLGMEHLREVRAVTSANI QEFAGCKKIFGSLAFLPES
FDGDPASNTAPLQPEQLQVFETLEEITGYLYISAWPDS
LPDLSVVFQNLQVIRGRILHNGAYSLTLQGLGISWLGLR
SLRELGSGLALIHNNTHLCFVHTVPWDQLFRNPHQALL
HTANRPEDECVGEG LACHQLCARGHCWGPGPTQCVNCS
QFLRGQECVEECRVLQGLPREYV NARHCLPCHPECQPQ
NGSVTCFGPEADQCVA CAHYKDPPFCVARCP SGVKPDL
SYMPIWKFPDEEGACQPCPINCTHSCVDLDDKGC PAEQ
RASPLTSII SAVVGI LLVVVLGVVFGILIKRRQKIRK
YTMRRLLOETELVEPLTPSGAMPNQAQMRILKETELRK
VKVLGSGAFGTVYKGIWIPDGENVKIPVAIKVLRENTS
PKANKEILDEAYVMAGVGS PYVSRLLGICLTSTVQLVT
QLMPYGCLLDHVREN RGLGSQDLLNWCMQIAKGMSYL
EDVRLVHRDLAARNVLVKSPNHVKITDFGLARLLDIDE
TEYHADGGKVP IKWMALESILRRRFTHQSDVWSYGVTV
WELMTFGAKPYDGI PAREIPDLLEKGERLPQPPICTID
VYMIMVKCWMIDSECRPRFREL VSEFSRMARDPQR FVV
IQNEDLGPASPLDSTFYRSLLEDDDMGDLVDAEEYLVP
QQGFFCPDPAPGAGGMVHRRHRSSSTRSGGGDLTLGLE
PSEEEAPRSPLAPSEGAGSDVFDGDLGMGA AKGLQSLP
THDPSPLQRYSEDPTVPLPSETDGYVAPLTCSPQPEYV
NQPDVRPQPPSPREGPLPAARPAGATLERPKTLSPGKN
GVVKDVF AFGGAVENPEYLTPQGGAAPQPHPPPAFSPA
FDNLYYWDQDPPERGAPPSTFKGTP TAENPEYLG LDVP
V

서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

- <120> TREATMENT FOR HER2 MUTATED CANCER COMPRISING ADMINISTERING
ANTI-HER2 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

- <130> FP1907

- <150> JP2018-101211

- <151> 2018-05-28

- <150> JP2018-177132

- <151> 2018-09-21

<160> 4
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Heavy chain of humanized 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

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> 1255
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys
 20 25 30
 Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His
 35 40 45
 Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr
 50 55 60
 Leu Pro Thr Asn Ala Ser Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val
 65 70 75 80
 Gln Gly Tyr Val Leu Ile Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu
 85 90 95
 Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr
 100 105 110
 Ala Leu Ala Val Leu Asp Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro
 115 120 125
 Val Thr Gly Ala Ser Pro Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser
 130 135 140
 Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln
 145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn
 165 170 175
 Asn Gln Leu Ala Leu Thr Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys
 180 185 190
 His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser
 195 200 205
 Ser Glu Asp Cys Gln Ser Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys
 210 215 220
 Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys
 225 230 235 240
 Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu
 245 250 255
 His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val
 260 265 270
 Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg
 275 280 285
 Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu
 290 295 300
 Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln
 305 310 315 320
 Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys
 325 330 335
 Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu
 340 345 350
 Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys
 355 360 365
 Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp
 370 375 380
 Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe
 385 390 395 400
 Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro

Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
 660 665 670
 Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
 675 680 685
 Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
 690 695 700
 Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
 705 710 715 720
 Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
 725 730 735
 Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
 740 745 750
 Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu
 755 760 765
 Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg
 770 775 780
 Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu
 785 790 795 800
 Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg
 805 810 815
 Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly
 820 825 830
 Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala
 835 840 845
 Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe
 850 855 860
 Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp
 865 870 875 880
 Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg
 885 890 895
 Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val

Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro

1145 1150 1155

Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu

1160 1165 1170

Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly

1175 1180 1185

Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala

1190 1195 1200

Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp

1205 1210 1215

Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro

1220 1225 1230

Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr

1235 1240 1245

Leu Gly Leu Asp Val Pro Val

1250 1255

<210> 4

<211> 3768

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttgcc ccccggagcc 60

gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120

accacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180

gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240

cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300

attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360

gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420

cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480

ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540

ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600

ggctcccgt gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt 660
 gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgcccactg actgtgcca tgagcagtgt 720
 gctgccggct gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttaaccac 780
 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
 tccatgccc atcccaggg ccggtataca ttcggcgcca gctgtgtgac tgctgtccc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
 gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgccga 1020

 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
 atccaggagt ttgtggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
 tttgatgggg acccagcctc caaactgcc ccgtccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
 gagactctgg aagagatcac aggttacct aacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
 gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 tactcgtga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
 ctgggcagtg gactggcct catccacat aacaccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440

 ccctgggacc agctctttcg gaaccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgccg agggcactgc 1560
 tggggtccag ggccccacca gtgtgtcaac tgcagccagt tcttcgggg ccaggagtgc 1620
 gtggaggaat gccagtagt gcaggggctc cccaggagat atgtaatgc caggcactgt 1680
 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
 gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ctttctgctg ggccccctgc 1800
 cccagcgggt tgaaacctga cctctcctac atgccatct ggaagtttcc agataggag 1860

 ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
 ggctgccccg ccgagcagag agccagcct ctgacgtcca tcatctctgc ggtggttggc 1980
 attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
 aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
 acacctagcg gagcgtgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
 aggaagtga aggtgcttgg atctggcgtc tttggcacag tctacaagg catctggatc 2220
 cctgatgggg agaattgaa aattccagtg gccatcaaag tgttaggga aaacacatcc 2280

 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatactga tggctggtgt gggctccca 2340
 tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
 atgcctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460

gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctgtca agagtccaa ccatgtcaaa 2580
attacagact tcggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccg gcggttcacc 2700

caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttggatg 2880
attgactctg aatgtcggc aagattccgg gagtgtgtgt ctgaattctc ccgatggcc 2940
agggacccc agcgcttgt ggtcatccag aatgaggact tgggccagc cagtcccttg 3000
gacagacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060
gaggagtatc tggtaaccca gcagggcttc ttctgtccag acctgcccc gggcgtggg 3120

ggcatggtcc accacaggca ccgagctca tctaccagga gtggcgggtg ggacctgaca 3180
ctagggtgg agccctctga agaggaggcc ccaggtctc cactggcacc ctccaaggg 3240
gtggtctcg atgtatttga tggtagctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
ctccccacac atgacccag ccctctacag cgttacagtg aggacccac agtaccctg 3360
ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctgacctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
aaccagccag atgttcggc ccagccctc tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
cgacctgctg gtgccactct ggaaaggccc aagactctct ccccaggaa gaatggggtc 3540

gtcaaagacg tttttgctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacacccag 3600
ggaggagtct ccctcagcc ccacctctc cctgccttca gcccagcctt cgacaacctc 3660
tattactggg accagagacc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768