



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월11일

(11) 등록번호 10-2777244

(24) 등록일자 2025년02월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

G01N 33/50 (2017.01) G01N 33/574 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/39558 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2018-7017188

(22) 출원일자(국제) 2016년11월22일

심사청구일자 2021년11월16일

(85) 번역문제출일자 2018년06월18일

(65) 공개번호 10-2018-0081606

(43) 공개일자 2018년07월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/063332

(87) 국제공개번호 WO 2017/091577

국제공개일자 2017년06월01일

(30) 우선권주장

62/258,731 2015년11월23일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20150210769 A1*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 25 항

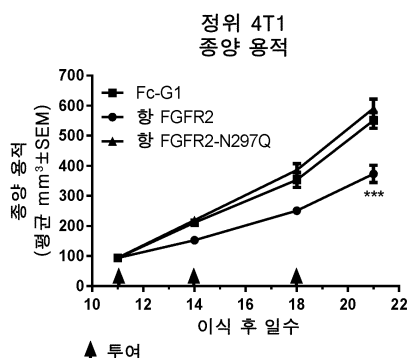
심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 암 치료에서의 단독의, 또는 면역 자극제와 병용한, FGFR2 억제제

(57) 요약

일부 경우에서 PD-1 또는 PD-L1의 억제제와 같은 면역 자극제와 병용한, 암 치료에서의 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2) 억제제의 용도가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2 항체 또는 FGFR2 세포외 도메인 (ECD) 폴리펩티드, 또는 FGFR2 ECD 및 융합 상대를 포함하는 FGFR2 ECD 융합 분자를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-1 항체 예컨대 PD-1 또는 PD-L1에 결합하는 항체를 포함할 수 있으며, 이러한 단백질 뿐만 아니라 PD-1 융합 단백질 또는 폴리펩티드 사이의 상호작용을 억제시킬 수 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
G01N 33/5091 (2013.01)
G01N 33/57407 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
A61K 2039/55 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)

(72) 발명자

팔렌시아, 세르반도

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 111

시코르스키, 로버트

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 111

교두시, 마지드

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 111

크리쉬난, 카틱

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 오
 이스터 포인트 블러바드 111

(56) 선행기술조사문헌

W02015017600 A1*
 W02012162561 A2
 W02008065543 A2
 W02008118877 A2
 US20160287699 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

62/314,174 2016년03월28일 미국(US)
 62/379,094 2016년08월24일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 항-FGFR2-IIIb 항체인 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2) 억제제로서,

상기 방법은 대상체에게

상기 FGFR2 억제제 및

적어도 하나의 프로그램된 세포 사멸 1 (PD-1) / 프로그램된 세포 사멸 리간드 1 (PD-L1) 억제제

를 투여하는 단계를 포함하고,

상기 항-FGFR2 항체 및 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 동시에 또는 순차적으로 투여되고,

상기 항-FGFR2-IIIb 항체는,

(i) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;

(ii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및

(iii) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및

(iv) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

(v) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및

(vi) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체인 FGFR2 억제제.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 니블루맙, 피딜리주맙 및 펌브로리주맙으로부터 선택된 항-PD-1 항체인 FGFR2 억제제.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 및 MSB0010718C로부터 선택된 항-PD-L1 항체인 FGFR2 억제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는 것인 FGFR2 억제제:

(a) FGFR2-IIIc에 검출가능하게 결합하지 않음;

(b) FGF2가 인간 FGFR2에 결합하는 것을 억제함;

(c) FGF7이 인간 FGFR2에 결합하는 것을 억제함;

(d) 마우스 종양 모델에서 인간 종양의 성장을 억제함;

- (e) ADCC 활성을 유도함;
- (f) 증진된 ADCC 활성을 가짐;
- (g) 탈푸코실화됨; 및
- (h) 대조군과 비교하여 마우스 종양 모델에서 종양 조직 내 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 대식세포의 수 중 하나 이상을 증가시킬 수 있음.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

- a. 상기 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하고,
상기 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는
- b. 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는
서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및
서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄
를 포함하는 것인

FGFR2 억제제.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는 탈푸코실화된 것인 FGFR2 억제제.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는 것인 FGFR2 억제제:

- (a) 위치 Asn297에서 푸코스가 결핍됨;
- (b) κ 경쇄 불변 영역을 포함함;
- (c) IgG1 중쇄 불변 영역을 포함함;
- (d) 위치 Asn297에서 푸코실화된 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여 시험관내 ADCC 활성이 증진됨;
- (e) 위치 Asn297에서 푸코실화된 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여 Fc 감마 RIIIA에 대해 증진된 친화성을 가짐; 및
- (f) 대조군과 비교하여 마우스 종양 모델에서 종양 조직 내 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 대식세포의 수 중 하나 이상을 증가시킬 수 있음.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 대상체는 PD-1/PD-L1 억제제 부적질 반응군인 FGFR2 억제제.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는 6 내지 10 mg/kg, 10 내지 15 mg/kg, 또는 6 내지 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체 및 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 1, 2, 3, 4, 또는 5 주 당 1회 투여되는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인 FGFR2 억제제.

청구항 14

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암, 및 자궁내막암으로부터 선택되는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 암은 위암 또는 방광암인 FGFR2 억제제.

청구항 16

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 이의 조합으로부터 선택된 요법 후 재발성 또는 진행성인 FGFR2 억제제.

청구항 17

암을 갖는 대상체의 종양 조직 내의 NK 세포수 및/또는 PD-L1 양성 세포수를 증가시킴으로써 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 청구항 1에 정의된 바와 같은 항-FGFR2-IIIb 항체인 FGFR2 억제제로서,

상기 방법은 상기 대상체에 유효량의 항-FGFR2-IIIb 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 18

대상체의 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 청구항 1에 정의된 바와 같은 항-FGFR2-IIIb 항체인 FGFR2 억제제로서,

상기 방법은 상기 대상체에게 항-FGFR2-IIIb 항체를 투여하는 단계를 포함하는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 19

대상체에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 청구항 1에 정의된 바와 같은 항-FGFR2-IIIb 항체인 FGFR2 억제제로서,

상기 방법은

상기 대상체에게 항-FGFR2-IIIb 항체를 투여하는 단계, 및

상기 대상체가 항-FGFR2-IIIb 항체 투여 이전의 샘플과 비교하여 증가된 수의 NK 세포 및/또는 PD-L1 양성 세포 및/또는 CD8+ T 세포를 갖는 것으로 예측될 경우, 상기 대상체에 적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제를 추가로 투여하는 단계

를 포함하는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 20

청구항 1 내지 12 및 17 내지 19 중 어느 한 항에 있어서,

(i) FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재 하에서, 상기 암은 이전에 FGFR2-IIIb를 과발현하는 것으로 사전에 예측되었거나, 또는

(ii) 상기 방법은

상기 암이 FGFR2-IIIb를 과발현하는지 여부를 예측하는 단계, 및

상기 FGFR2 유전자가 암 세포에서 증폭되는지 여부를 측정하는 단계
를 추가로 포함하는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

FGFR2-IIIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정되고,

- (a) 상기 암은 위암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖거나,
- (b) 상기 암은 위암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖고,
상기 FGFR2 유전자가 증폭되거나,
- (c) 상기 암은 위암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖고,
상기 FGFR2 유전자가 증폭되지 않거나,
- (d) 상기 암은 위암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+ 또는 3+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖거나,
- (e) 상기 암은 위암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 갖거나,
- (f) 상기 암은 방광암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖거나,
- (g) 상기 암은 방광암이고,
상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 FGFR2-IIIb IHC 신호를 갖거나,
- (h) 상기 암은 방광암이고,
상기 암은 20 이상의 H 스코어를 갖거나, 또는
- (i) 상기 암은 방광암이고,
상기 암은 10 내지 19의 H 스코어를 갖는 것인 FGFR2 억제제.

청구항 22

항-FGFR2-IIIb 항체 및

적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제

를 포함하는 암을 치료하기 위한 조성물로서,

상기 항-FGFR2-IIIb 항체는

- (a) (i) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1;
(ii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및
(iii) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3
을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및
(iv) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1;

- (v) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및
 - (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3
- 을 포함하는 경쇄 가변 영역;
- (b) 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및
- 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는
- (c) 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및
- 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄
- 를 포함하는 것인 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서, 상기 항-FGFR2-IIIb 항체는 탈푸코실화된 것인 조성물.

청구항 24

청구항 3에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 니볼루맙인 FGFR2 억제제.

청구항 25

청구항 3에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 펌브로리주맙인 FGFR2 억제제.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 하기 3개 미국 임시 특허 출원 번호에 대한 우선권을 주장한다: 62/258,731 (2015년 11월 23일 출원됨); 62/314,174 (2016년 3월 28일 출원됨); 및 62/379,094 (2016년 8월 24일 출원됨) (상기 출원 각각은 이들

의 전문이 참조로 본원에 인용됨).

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 전자 형태의 서열목록과 함께 출원되었다. 서열목록은 그 크기가 103,517 바이트인 파일명 2016-11-17_01134-0046-00PCT_SeqList_ST25.txt (2016년 11월 17일 목요일에 만들어짐)로서 제공되어 있다. 서열목록의 전자 형태의 정보는 본원에 그 전체가 참고로 편집되어 있다.

[0005] 발명의 분야

[0006] 본원은 일부 경우에 PD-1 또는 PD-L1의 억제제와 같은 면역 자극제와의 조합으로, 암 치료에서의 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2) 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 섬유아세포 성장 인자 (FGF) 패밀리의 일원은 4개의 공지된 티로신 키나제 수용체, 섬유아세포 성장 인자 수용체 1-4 (FGFR1-4) 및 그것의 동형체에 결합하며, 다양한 FGF가 각종 FGFR에 결합하여 범위를 변화시킨다 (Zhang 등, J. Biol. Chem. 281:15694, 2006). 인간 FGFR2의 단백질 서열은 예를 들면, 유전자은행 유전자좌 AF487553에 제공된다. 각각의 FGFR은 3개의 면역글로불린 (Ig)-유사 도메인 (D1, D2 및 D3), 단일 막관통 나선, 및 세포 내 촉매적 키나제 도메인을 포함하는 세포의 도메인 (ECD)으로 구성된다(Mohammadi et al., Cytokine Growth Factor Revs, 16:107, 2005). FGF는 주로 수용체의 D2 및 D3 영역을 통해 수용체에 결합한다. "산 박스"(AB)로 불리는 D1 및 D2 간의 링커에 산성 아미노산의 연속적 신장이 있다. D1 및 AB를 포함하는 영역은 수용체의 자동제어와 관련된 것으로 여겨지며, 이는 리간드와의 결합에 의해 완화된다.

[0008] FGFR은 다양한 동형체를 야기하는 그것의 mRNA의 다중 대체가능한 스플라이싱에 의해 특징지어진다 (Ornitz et al., J. Biol. Chem. 271:15292, 1996; 또한, FGFR2의 서열 및 그것의 동형체에 대한 Swiss-Prot P21802 및 동형체 P21802-1 내지 -20을 참조할 것). 특히, 3개의 Ig 도메인을 모두 포함하거나(α 동형체), 또는 D1 없이 단지 2개의 Ig 도메인 D2 및 D3 도메인만을 포함하는(β 동형체) 형태가 있다. FGFR1, FGFR2, 및 FGFR3에 있어서, 모든 형태는 IIIa로 나타나는 D3의 제1 절반을 포함하나, 2개의 대안적인 엑손이 IIIb 및 IIIc 형태를 야기하는 D3의 제2 절반을 위해 사용될 수 있다. FGFR2에 대해, 이들은 각각 FGFR2-IIIb 및 FGFR2-IIIc (또는 단순히 FGFR2b 및 FGFR2c)으로 나타내고; 대응하는 베타 형태는 FGFR2(베타)IIIb 및 FGFR2(베타)IIIc로 나타낸다. FGFR2의 FGFR2-IIIb 형태 (K-sam-II로도 나타냄)는 FGF1 및 KGF 패밀리의 일원 (FGF7, FGF10, 및 FGF22) 둘 모두와 고친화성 수용체인 반면, FGFR2-IIIc (K-sam-I로도 나타냄)는 FGF1 및 FGF2 둘 모두와는 잘 결합하지만 KGF 패밀리의 일원과는 결합하지 않는다 (Miki et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:246, 1992). 사실상, FGFR2-IIIb는 KGF 패밀리의 일원에 대한 유일한 수용체이므로(Ornitz 등, 1996, *op. cit.*), 따라서 또한 KGFR로 지정된다.

[0009] FGFR 및 그것의 동형체는 다양한 조직에서 차등적으로 발현된다. FGFR2-IIIb (및 FGFR1 및 FGFR3의 IIIb 형태)는 상피성 조직에서 발현되는 반면, FGFR2-IIIc는 간엽 조직에서 발현된다 (Duan et al., J. Biol. Chem. 267:16076, 1992; Ornitz et al., 1996, *op. cit.*). 이들 수용체의 특정 FGF 리간드는 발현의 반대편 패턴을 갖는다. 따라서, FGF7 (KGF), FGF10, 및 FGF22을 포함하는 KGF 서브패밀리 일원은 오직 FGFR2-IIIb에만 결합하여(Zhang et al., *op. cit.*), 간엽 조직에서 발현되므로, 상피 세포의 주변분비 효과기일 수 있다 (Ornitz et al., 1996, *op. cit.*). 그에 반해서, FGF4 서브패밀리 일원 FGF4-6은 FGFR2-IIIc에 결합하여 상피성 및 간엽 계통 둘 모두에서 발현되므로, 자가분비 또는 주변분비 기능 중 어느 하나를 가질 수 있다. FGFR2의 동형체 및 그것의 리간드의 발현 패턴때문에, FGFR2가 상피성-생리적 상호작용에서 역할을 담당하므로 (Finch 등, Dev. Dyn. 203:223, 1995), 마우스에서 FGFR2-IIIb의 녹아웃이 종종 배아 결함 및 치사를 유발시킨다는 것이 놀랍지 않다 (De Moerloose et al., Development 127:483, 2000).

[0010] KGF (FGF7) 및 KGFR (FGFR2-IIIb)는 많은 췌장암에서 과발현되고 (Ishiwata et al., Am. J. Pathol. 153: 213, 1998), 그것의 공동발현이 좋지 못한 예후와 관련이 있다 (Cho et al., Am. J. Pathol. 170:1964, 2007). FGFR2 유전자의 체세포 돌연변이는 자궁내막 (자궁) 암종의 큰 패년의 12%에서 발견되었고, 몇몇 시험된 사례에서 종양 세포 생존을 위해 요구되었다 (Dutt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:8713, 2008). 2개의 종양에서 FGFR2 돌연변이가 아페르트(Apert) 증후군과 관련된 S252W 치환체와 동일하다는 것이 발견되었다. FGFR2의 증폭 및 과발현은 특히 좋지 못한 예후를 가지는 미분화된 위암의 미만형, 및 이러한 암 세포의 증식을 강력하게 억제하는 소분자 화합물에 의한 FGFR2 활성의 억제와 관련되어 있다 (Kunii et al., Cancer Res.

68:2340, 2008; Nakamura et al., Gastroenterol. 131:1530, 2006).

- [0011] FGFR2의 억제제는 항체 및 FGFR2 ECD 도메인 또는 FGFR2 ECD 융합 분자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제8,101,723 B2호에는 예를 들어 인간 FGFR2-IIIb에는 결합하지만 FGFR2-IIIc에는 덜 결합하거나 결합하지 않는, 및 그 반대의 단클론성 항체가 기재되어 있다. 미국 특허공개 제2015-0050273 A1호에는 FGFR2-IIIb에 결합하는 특정 탈푸코실화된 항체가 기재되어 있다. 미국 특허 공보 제 US 2013-0324701 A1호에는 FGFR2-IIIc 및 융합 상대의 세포외 도메인을 포함하는 특정한 FGFR2 ECD 융합 분자가 기재되어 있다. 추가의 FGFR ECD 융합 분자는 미국 특허 제8,338,569 B2호에 기재되어 있다.
- [0012] 암에서의 유전적 변이는 항종양 면역력을 조절할 수 있는 항원의 다양한 세트를 제공한다. T-세포 수용체 (TCRs)를 통한 항원 인식이 T-세포 반응을 개시하는데, 이는 활성화 신호 및 억제 신호 사이의 균형에 의해 조절된다. 억제성 신호, 또는 "면역 관문"은 자가면역을 방지함으로써 정상 조직에서 중요한 역할을 한다. 면역 관문 단백질의 상향조절에 의해 암이 항종양 면역력을 회피하도록 할 수 있다. 2개의 면역 관문 단백질은 임상 암 면역치료적, 세포독성 T-림프구-관련된 항원 4 (CTLA-4) 및 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1)의 초점이 되어왔다. 항-CTLA-4 항체 및 항-PD-1 항체는 전이성 흑색종의 치료를 위해 승인되었고, 현재 다른 암에 대한 임상시험 중에 있다. PD-1을 위한 리간드에 지향된 항-PD-L1 항체 또한 현재 임상개발 중에 있다.
- [0013] FGFR 신호전달의 억제제 항종양 면역력을 개선하고 유방암에서의 전이를 손상시키는 것으로 보고되어 있다. (참고: 예컨대, T. Ye et al., *Breast Cancer Res. Treat.* 143: 435-446 (2014).) 예를 들어, 항-FGFR2 항체는 또한 위암의 모델에서 시험되었다. 그러나, FGFR2 억제제를 PD-1 또는 PD-L1 억제제와 같은 면역 관문 억제제와 함께 공동투여할 지 여부가 미궁지된 종양 모델에서의 치료를 더욱 개선시킬 것이다. 본연구의 발명자들은 FGFR2 억제성 항체 및 PD-1 억제성 항체의 조합이 적어도 마우스 유방 종양 모델에서 부가적 효과를 보여주고 있음을 증명하였다. 본 발명자들은 또한 FGFR2 억제성 항체 단독 치료가 마우스 유방 종양 모델의 종양 조직에서 PD-L1-발현 세포, NK 세포, 및 CD3+, CD8+, 및 CD4+ T 세포를 증가시키고, 종양 조직에서 림프관 대 골수 세포 비를 증가시킨다는 것을 보여주었다. 추가로, 단독으로 주어진 FGFR2 억제제는 또한 인간 방광암 대상체에게 혜택을 준다. 본연구의 결과에 따르면, FGFR2 억제제가 단독 또는 PD-1/PD-L1 억제제와의 조합으로 종양 미세환경을 변경시킬 수 있으며, 따라서 항종양 면역 반응을 증가시킬 수 있음을 알 수 있다.

발명의 내용

- [0014] 일부 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되며, 이는 상기 대상체에게, 적어도 하나의 면역 자극제와 병용하여, FGFR2 억제제 예컨대 항-FGFR2 항체 또는 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제 예컨대 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, PD-1 융합 분자, 또는 PD-1 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 면역 자극제는 "다른 면역 자극제와의 조합"이라는 명칭으로 하기 절에 기재된 하나 이상의 제제를 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 항체이다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2-IIIb를 인식하는 항체이다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 -IIIb으로의 것보다 낮은 친화도로 FGFR2-IIIc에 결합하거나, 또는 FGFR2-IIIc에 검출가능하게 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2 ECD이다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2 ECD 및 융합 상대, 예컨대 Fc 도메인, 알부민, 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하는 FGFR2 ECD 융합 분자이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제를 포함하고, PD-1/ PD-L1 억제제는 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1 폴리펩티드인 반면, 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1 융합 분자이다.
- [0015] 본원의 방법 및 조성물의 임의의 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 하기와 같은 특징을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 억제제는 니볼루맙, 피달리주맙 및 펌브롤리주맙으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는 항-PD-1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 피달리주맙 및 펌브롤리주맙으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 피달리주맙, 및 펌브롤리주맙으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A (아테졸리주맙), MEDI4736, 및 MSB0010718C (아벨루맙)로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, 및 MSB0010718C로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, 및 MSB0010718C로부터 선택된다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 융합 분자이다. 일부 구현예에서, 융합 분자는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1 폴리펩티드, 예컨대 AUR-012이다.

- [0016] 항-PD-1 항체를 수반하는 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체는 인간화 항체일 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')₂로부터 선택될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체는 키메라 항체일 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체는 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, 항-PD-1 항체는 IgG일 수 있다. 본원에 기술된 방법 중 임의의 것에서, 항체는 IgG1 또는 IgG2일 수 있다.
- [0017] 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 억제제는 하기와 같은 특징을 가질 수 있다. 일부 양태에서, 상기 억제제는 FGFR2 항체이다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 FGFR2-IIIb 항체 (본원에서 αFGFR2b로도 나타냄)이다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc으로의 것보다 높은 친화도로 FGFR2-IIIb에 결합하거나, 또는 대안적으로, FGFR2-IIIc에 검출가능하게 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 FGF2 및/또는 FGF7가 FGFR2에 결합하는 것을 억제한다.
- [0018] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 단클론성 항체 GAL-FR21, GAL-FR22, 또는 GAL-FR23의 중쇄 및 경쇄 추가변형 영역 (HVR) H1, H2, H3, L1, L2, 및 L3 아미노산 서열을 가지며, 이는 미국 특허 제8,101,723 B2호에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체 중쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: (i) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6; (ii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및 (iii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8; 및 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역: (iv) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9; (v) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및 (vi) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11.
- [0019] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 중쇄 가변 도메인이 서열 번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 경쇄 가변 도메인이 서열 번호: 5의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열 번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하며, 그리고 경쇄 가변 도메인은 서열 번호: 5의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 FGFR2-IIIb 항체를 포함하며, 여기서 중쇄가 서열 번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하며, 또는 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 경쇄가 서열 번호: 3의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄는 서열 번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 포함하며, 그리고 경쇄는 서열 번호: 3의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0020] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체 중쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: (i) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; (ii) 서열 번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 및 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역: (iv) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; (v) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 (vi) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.
- [0021] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 중쇄 가변 도메인이 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다: 서열 번호: 39. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 경쇄 가변 도메인이 서열 번호: 43의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다: 서열 번호: 43. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 39, 그리고 경쇄 가변 도메인은 서열 번호: 43의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 43.
- [0022] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결핍되어

있다. 일부 구현예에서, 항체는 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체는 IgG1 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화 항체는, Asn297에서 푸코실화된 상동한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여, 시험관내 및/또는 생체내 증진된 ADCC (항체-의존 세포 세포독성) 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화된 항체는 위치 Asn297에서 푸코실화된 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여 Fc 감마 RIIIA에 대해 증진된 친화성을 갖는다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화 항체는, 대조군과 비교하여 (예컨대, FGFR2를 표적화하지 않는 대조군 항체와 비교하여), 마우스 이중이식 및/또는 동계 종양 모델 내 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시킬 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2 ECD, 예컨대 FGFR2 ECD 융합 분자이다. FGFR2 ECD 융합 분자는 융합 상대, 예컨대 Fc 도메인, 알부민, 또는 PEG를 포함할 수 있다.

[0024] 일부 구현예에서, 및 FGFR2 억제제는 FGFR2 뿐만 아니라 활성화 돌연변이에 의한 FGFR2 돌연변이체 예컨대 FGFR2-S252W 돌연변이 (일부 암 세포 중 발견됨)에 결합할 수 있다.

[0025] FGFR2 항체를 수반하는 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 인간화 항체일 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')₂로부터 선택될 수 있다. 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 방법에 있어서, FGFR2 항체는 키메라성 항체일 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 IgG일 수 있다. 본원에 기술된 방법 중 임의의 것에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4일 수 있다.

[0026] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 20, 또는 30 mg/kg의 용량으로, 또는 상기 용량 중 임의의 2개에 의하여 제한된 범위 내로 투여된다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여되거나, 또는 0.5 내지 10 mg/kg의 범위와 같이 임의의 두가지 용량에 의해 제한되는 범위에서 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제는, 1, 2, 3, 4, 또는 5 주 당 적어도 1회 투여된다.

[0027] 일부 구현예에서, 암은 FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재하에서 FGFR2IIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, FGFR2IIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정된다. 예를 들면, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 측정될 수 있다.

[0028] 일부 구현예에서, 상기 암은 위암, 유방암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부의 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암 (위식도 접합 선암종을 포함), 및 자궁내막 암으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 암은 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 요법 후에 재발성이거나 진행성이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 PD-1/PD-L1 억제제 부적절한 반응군이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 이전에 PD-1/PD-L1 억제제 요법을 받은 적이 있다.

[0029] 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 추가로 백금 제제, 파클리탁셀, ABRAXANE®, 도세탁셀, 젤시타빈, 카페시타빈, 이리노테칸, 에피루비신, FOLFOX, FOLFIRI, 류코보린, 플루오로우라실, 미토마이신 C, 및 독소루비신 하이드로클로라이드로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 백금 제제는 시스플라틴, 옥살리플라틴, 및 카보플라틴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 추가로 파클리탁셀을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 추가로 시스플라틴 및/또는 5-FU를 투여하는 것을 포함한다.

[0030] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제는 동반하여 또는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 면역 자극제는 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 투여 전에 1회 이상의 용량의 면역 자극제가 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 FGFR2 억제제의 투여 전에 면역 자극제 요법의 완전한 과정을 거친다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 면역 자극제 요법의 제2 과정 동안 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 FGFR2 억제제의 투여 이전에, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 적어도 4회 용량의 면역 자극제를 수용하였다. 일부 구현예에서, 면역 자극제의 적어도 1회 용량이 FGFR2 억제제와 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제의 1회 이상의 용량이 면역 자극제 투여 이전에 투여된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 면역 자극제의 투여 전에 적어도 2회, 적어도 3회, 적어도 3회, 또는 적어도 4회 용량의 FGFR2 억제제를 투여받을 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제의 적어도 1회의 용량이 면역 자극제와 동시에 투여된다.

- [0031] 일부 구현예에서, 마우스 이종이식 및/또는 동계의 종양 모델에 FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제를 투여함으로써 종양 성장의 부가적 또는 상승작용적 억제를 가져온다. 일부 구현예에서, 모델은 유방암 모델이다. 일부 구현예에서, 모델은 4T1 세포를 포함한다.
- [0032] 임의의 상기 방법 구현예에 의하면, FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제의 조합에 의해 마우스 이종이식 및/또는 동계의 종양 모델에서의 종양 성장을, 적어도 1주, 10일 또는 2주의 기간에 걸쳐, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 억제할 수 있다. 상기 방법 중 임의의 것에서, 대상체에 FGFR2 억제제 및 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제의 조합물을 투여하는 것은, 예를 들면, 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 또는 1년의 기간 동안 대상체에서, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%까지 적어도 하나의 종양의 부피를 감소시킬 수 있다.
- [0033] 상기 방법 구현예 중 임의의 것에서, 이종이식 및/또는 동계 종양 모델 중 FGFR2 억제제의 투여는, 대조군과 비교하여, 하기를 나타낼 수 있다: NK 세포, 예컨대 NKp46+ 세포의 증가, PD-L1 발현 세포의 증가, 대식세포 예컨대 F480+ 대식세포의 증가, CD3+, CD8+, 및 CD4+ T 세포 중 하나 이상의 증가, 및/또는 종양 조직 중 림프 대 골수 세포 비율의 증가 (적어도 1 일, 적어도 4 일, 적어도 1 주, 적어도 10 일, 또는 적어도 2 주의 기간에 걸쳐, 그리고 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 만큼). 일부 구현예에서, 상기 마우스 동계의 종양 모델은 4T1 유선 종양 모델이다. 일부 구현예에서, 대조군은 비히클이거나, 또는 Ig-Fc 분자 또는 상기 모델에서 종양 성장을 억제하지 않는 또 다른 화합물이다.
- [0034] 또한, 암을 갖는 대상체의 종양 조직 중 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 및/또는 CD3+, CD8+, 및/또는 CD8+ T 세포 및/또는 대식세포의 수를 증가시키는 방법, 및/또는 암을 갖는 대상체의 종양 조직 중 림프 세포 대 골수 세포 비율을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 이는 상기 대상체에 유효량의 FGFR2 억제성 항체, 예컨대 선행 문단에 기술된 FGFR2 항체 중 임의의 것을 투여하는 단계를 포함한다. 하나 이상의 CD3+, CD8+, 및 CD4+ T 세포, 및/또는 종양 조직에서의 림프양 대 골수 세포의 비는 대조군과 비교할 때 적어도 1일, 적어도 4일, 적어도 1주, 적어도 10일, 또는 적어도 2주에 걸쳐 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 증가하였다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 하기와 같은 특성 중 하나 이상을 갖는다: (a) 위치 Asn297에서 푸코스가 부재하며; (b) κ 경쇄 불변 영역을 포함하며; (c) IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하며; (d) 위치 Asn297에서의 푸코실화되는 상동한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여, 시험관내 증진된 ADCC 활성을 가지며; 그리고 (e) 위치 Asn297에서의 푸코실화되는 상동한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 가진다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화 항체는, 대조군과 비교하여 (예컨대, FGFR2를 표적화하지 않는 대조군 항체와 비교하여), 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델 내 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 방법에 의해 종양 성장이 억제되거나, 또는 대상체에서 적어도 하나의 종양 용적이 감소된다. 일부 구현예에서, 대상체는 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부의 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암 (위식도 접합 선암종을 포함), 및 자궁내막 암으로부터 선택되는 암을 앓는다. 일부 구현예에서, 본 방법은 추가로, FGFR2 항체의 투여 후, 상기 대상체로부터 적어도 하나의 종양 샘플을 얻어 샘플 내의 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 및/또는 CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수를 측정하는 것, 및 이러한 유형의 세포 중 하나 이상의 수가 FGFR2 항체 투여 전의 샘플과 비교하거나 또는 대상체로부터의 비-종양 샘플과 비교하여 증가한 경우, 대상체에게 PD-1/PD-L1 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은, FGFR2 항체의 투여 후 대상체 유래의 적어도 하나의 종양 샘플을 획득하는 단계, 및 샘플 중 림프 세포 대 골수 세포 비율이 비율을 측정하는 단계, 및 상기 비율이, FGFR2 항체 투여 이전의 샘플에 대하여, 또는 대상체 유래의 비-종양 샘플에 대하여 증가되었을 경우, 상기 대상체에 적어도 하나를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법 중의, 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제는, “기타 면역 자극제와의 조합물”로 명명된, 하기 섹션 중 기술되거나, 또는 선행 문단 중 기술된 것들 중 임의의 것일 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 FGFR2 억제제, PD-1/PD-L1 억제제, 및 적어도 하나의 기타 면역 자극제의 조합물로 투여될 수 있다.
- [0035] 또한 본원에서는 대상체에게 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 FGFR2 억제제를 투여하는 것, 및 대상체가, 대조군, 예컨대 FGFR2 항체 투여 이전의 샘플에 대하여, 또는 대상체 유래의 비-종양 샘플에 대하여, 증가된 수의 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+ T 세포, CD8+ T 세포, 및/또는 CD4+ T 세포를 갖는 것

으로 측정될 경우, 대상체에게 PD-1/PD-L1 억제제와 같은 적어도 하나의 면역 자극제를 투여하는 것을 포함한다. 또한 본원에서는 대상체에게 암을 치료하는 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 FGFR2 억제제를 투여하는 것, 및 상기 대상체가 FGFR2 항체 투여 전의 샘플과 같은 대조군과 비교하거나 또는 대상체로부터의 비-종양 샘플과 비교하여 림프양 세포 대 골수 세포의 비가 증가된 것으로 측정되는 경우, 대상체에게 PD-1/PD-L1 억제제와 같은 적어도 하나의 면역 자극제를 투여하는 것을 포함한다. 이와 같은 방법에서, FGFR2 억제제 및 면역 자극제는 이전의 단락 또는 "다른 면역 자극제와의 조합"이라는 명칭으로 하기 절에 기재된 임의의 제제일 수 있다. 더욱이, FGFR2 및 면역 자극제의 투여는, 앞서 기재된 방법에 따라, FGFR2 억제제의 적어도 1회의 용량을 투여한 후에 면역 자극제의 투여를 시작할 수 있다. 이와 같은 경우에, NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포, 림프양, 및/또는 골수 세포의 수를 측정하는 시험은 FGFR2 억제제 투여가 시작된 후, FGFR2 및 면역 자극제 조합 투여의 개시 전에 수행될 수 있다.

[0036] 본원에 기재된 임의의 FGFR2 억제제 및 본원에 기재된 임의의 면역 자극제를 포함하는 조성물이 또한 제공된다. 이러한 조성물에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제는 별도의 용기 또는 동일한 용기의 별도 구획에 위치할 수 있거나, 또는 대안적으로, 이들은 동일한 용기 또는 구획에서 함께 혼합될 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어 암의 치료, 예컨대 상기 기재된 임의의 암의 치료를 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 사용 지침, 예컨대 암 치료를 위한 사용 지침이 또한 포함될 수 있다.

[0037] 또한, 암 대상체의 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, 대식세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, 및 CD8+ T 세포 중 하나 이상의 수를 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 이는 FGFR2 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 억제제는 증진된 ADCC 활성을 갖는 FGFR2 항체이다. 일부 이러한 구현예에서, 면역 자극제는 FGFR2 항체와 함께 투여되지 않는다. 상기 일부 구현예에서, 마우스 이중이식 및/또는 동계 종양 모델 중 FGFR2 항체의 투여는, 대조군과 비교하여, PD-L1 양성 세포, NK 세포, 대식세포, CD3+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 CD4+ T 세포 중 하나 이상의 수를 증가시키고/시키거나, 종양 조직 중 림프 대 골수 세포의 비율을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 대상체는 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부의 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암 (위식도 접합 선암종을 포함), 또는 자궁내막암, 예컨대 방광암으로부터 선택되는 암을 앓는다.

[0038] 상기 방법에서, FGFR2 항체는 하기 특성 중 하나 이상을 가질 수 있는, FGFR2-IIIb 항체일 수 있다: (a) FGFR2-IIIc 보다 친화력이 더 높은 FGFR2-IIIb와 결합하거나, 또는 FGFR2-IIIc와 검출가능할 정도로 결합하지 않음; (b) FGF2 및/또는 FGF7이 인간 FGFR2에 결합하는 것을 억제함; (c) 마우스 이중이식 및/또는 동계의 종양 모델에서 인간 종양이 성장하는 것을 억제함; (d) ADCC 활성을 유발함; (e) 증진된 ADCC 활성을 가짐; 및 (f) 탈푸코실화됨.

[0039] 상기 방법의 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 여기서 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: (i) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (ii) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (iii) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3;

[0040] 및 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역: (iv) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (v) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (vi) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3.

[0041] 일부 경우에, FGFR2 항체의 중쇄 가변 도메인은 하기의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 4 그리고/또는 FGFR2 항체의 경쇄 가변 도메인은 하기의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 5. 일부 경우에서, FGFR2 항체의 중쇄 가변 영역은 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 4 그리고/또는 FGFR2 항체의 경쇄 가변 영역은 하기의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 5. 일부 경우에서, FGFR2 항체의 중쇄는 하기의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 2 그리고/또는 FGFR2 항체의 경쇄는 하기의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 3. 일부 경우에서, FGFR2 항체의 중쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 2 그리고/또는 FGFR2 항체의 경쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 3. 일부 경우에, FGFR2 항체는 키메라성, 인간화된, 또는 인간이다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')₂로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 FGFR2 항체는 하기와 같은 특성 중 하나 이상을 갖는다: (a) 위치 Asn297에서 푸코스가 부재하며; (b) κ 경쇄(κ light) 불변 영역을 포함하며; (c) IgG1 중쇄 불변 영역을 포함하며; (d) 위치 Asn297에서의 푸코실화되는 상동한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여, 시험관내 증진된 ADCC 활성을 가지며; 그리고 (e) 위치 Asn297에서의 푸코실화되는 상동한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 가진다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화 항체는, 대조군과 비교하여

(예컨대, FGFR2를 표적화하지 않는 대조군 항체와 비교하여), 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델 내 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시킬 수 있다.

[0042] 상기 요약 섹션 중 기술된 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 암은, FGFR2 유전자의 증폭의 존재 또는 부재하에서, FGFR2IIIb를 과발현하는 것으로 사전에 예측되었을 수 있다. 대안적으로, 이러한 섹션 중 기술된 방법 또는 용도 중 임의의 것에서, 상기 방법은 추가로, 암이 FGFR2IIIb를 과발현하는지 여부를 예측하기 위하여, 그리고/또는 FGFR2 유전자가 종양 세포 중 증폭되는지 여부를 예측하기 위하여, 예를 들어 FGFR2 억제제의 투여 이전에, 대상체의 암을 시험하는 단계를 포함한다. 어느 경우든, 예를 들어 FGFR2 유전자 좌위용 프로브 및 FGFR2 유전자가 위치한 염색체 10의 동원체를 이용하여, FGFR2IIIb는 선택적으로 면역조직화학 (IHC)에 의해 예측될 수 있고, FGFR2 유전자 증폭은 선택적으로 형광 동일체내(in situ) 하이브리드화 (FISH)에 의해 예측될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 세포의 적어도 10%, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40%, 또는 50% 중 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호는 FGFR2IIIb의 과발현을 표지한다. 일부 구현예에서, 2 이상의 FGFR2 대 염색체 10 (CEN10)의 동원체의 비는 FGFR2 유전자 증폭을 나타낸다.

[0043] 환자가 위 또는 방광암을 앓는 일부 구현예에서, 대상체는 하기 프로파일 중 하나를 갖는 것으로 사전에 예측될 수 있거나, 또는 대안적으로, 상기 치료 방법은 환자가 FGFR2 발현/유전자 증폭에 대한 하기 프로파일 중 하나에 적합한지 여부를 예측하는 단계를 포함하고, 이는 치료에 대한 예상된 반응성의 수준을 표지할 수 있다: a) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; b) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호 뿐만 아니라 FGFR2 유전자의 증폭; c) 위암 대상체의 경우, FGFR2 유전자의 증폭없이 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; d) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호; e) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호; f) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호; g) 방광암 대상체의 경우, 20 초과 H 스코어; h) 방광암 대상체의 경우, 10 내지 19의 H 스코어; i) 방광암 대상체의 경우, 10 미만의 H 스코어.

[0044] 본 개시내용은 또한 상기 기재된 임의의 FGFR2 억제제, 치료 및 용도에 대한 반응성을 예측하는 방법을 제공한다. 그와 같은 방법은 암이 FGFR2IIIb를 과발현하는지 및/또는 FGFR2 유전자가 종양 세포에서 증폭되는지를 예측하기 위해 대상체의 암을 시험하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 FGFR2 유전자 좌위용 프로브 및 FGFR2 유전자가 위치한 염색체 10의 동원체를 이용하여, FGFR2IIIb의 과발현은 선택적으로 면역조직화학 (IHC)에 의해 예측될 수 있고, FGFR2 유전자 증폭은 선택적으로 형광 동일체내(in situ) 하이브리드화 (FISH)에 의해 예측될 수 있다. 일부 구현예에서, 종양 세포의 적어도 10%, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40%, 또는 50% 중 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호는 FGFR2IIIb의 과발현을 표지한다. 일부 구현예에서, 2 이상의 FGFR2 대 염색체 10 (CEN10)의 동원체의 비는 FGFR2 유전자 증폭을 나타낸다.

[0045] 환자가 위 또는 방광암을 앓고 있는 일부 구현예에서, 상기 방법은 환자의 암이 하기 범주 중 하나에 해당하는지 예측하는 것을 포함할 수 있고, 이는 치료 또는 FGFR2 억제제 조성물에 대한 반응성을 나타낼 수 있다. a) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; b) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호 뿐만 아니라 FGFR2 유전자의 증폭; c) 위암 대상체의 경우, FGFR2 유전자의 증폭없이 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; d) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호; e) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호; f) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호; g) 방광암 대상체의 경우, 20 초과 H 스코어; h) 방광암 대상체의 경우, 10 내지 19의 H 스코어; i) 방광암 대상체의 경우, 10 미만의 H 스코어.

[0046] 전술한 일반적인 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명적인 것이며 청구범위를 제한하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 사용된 섹션 머리말은 단지 체계적인 목적을 위한 것이고, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않는다. 특허 출원 및 공개를 포함하는 본원에 인용된 모든 참고문헌은 임의의 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0047] **도 1a-1b**는 Ig-Fc 대조군, 서열 번호: 6-11의 중쇄 및 경쇄 HVR, 또는 효과기 기능을 제거하기 위해 아미노산 위치 297 (항-FGFR2-N297Q)에서 N을 Q로 치환하는 것을 제외하고는 동일한 아미노산 서열을 갖는 항-FGFR2b 항체를 포함하는 탈푸코실화된 항-FGFR2b 항체 (항-FGFR2)를 이용하여 치료한 후 BALB/c 마우스에서 이식된 유선 4T1 종양 세포의 용적 변화를 나타낸다. (이러한 돌연변이를 도시에 대하여는 하기 서열 표에서 서열 번호: 12를 참조할 것). **도 1a** 및 **도 1b**에 나타난 바와 같이, 오직 항-FGFR2 항체만이 4T1 종양 성장 억제

나타내었다. 통계적 유의도 ($P < 0.05 = *$; $P < 0.01 = **$; $P < 0.001 = ***$; $P < 0.001 = ****$)는 일원분산분석(1 way ANOVA) 그 다음 터키(Tukey) 다중 비교 시험에 의해 계측되었다.

도 2a-2d는 비히클 대조군 또는 항-FGFR2를 이용한 단일 용량 치료 후 다음날인 1일차 (**도 2a 및 2c**), 또는 비히클 대조군 또는 항-FGFR2를 이용한 0일차 및 3일차에 주어진 2가지 치료 후 다음 날인 4일차 (**도 2b 및 2d**) 중 어느 날의 세포 핵의 DAPI 염색과 비교하여, NKp46 (**도 2a-2b**) 또는 PD-L1 (**도 2c-2d**) 중 어느 하나의 존재에 대한 4T1 종양 세포의 염색의 결과를 나타낸다. 각각의 이미지는 각종 종양을 촬영한 것이고, 이미지들은 10X 대물을 이용하여 수집하였다. 항-FGFR2를 이용하여 치료했을 때, 1일차 및 4일차 모두에서 비히클과 비교하여 4T1 종양에서 NKp46+ 세포수가 증가하였고 (**도 2a-2b**), 1일차 및 4일차 모두에서 비히클과 비교하여 PD-L1+ 세포수가 증가하였다 (**도 2c-2d**).

도 3은 4일차 마우스 4T1 종양에서의 NKp46+ 세포수에 대한 항-FGFR2 노출 효과의 분석을 나타낸다. 항-FGFR2를 이용하여 치료했을 때, t-테스트에 의해 $P < 0.05$ 를 갖는 비히클 대조군과 비교하여 종양에서 NK 세포가 증가하였다.

도 4a-4b는 Ig-Fc 대조군, 항-PD-1 항체, 탈푸코실화된 항-FGFR2b 항체 지정 항-FGFR2를 이용하여 치료한 후, 및 항-PD-1 항체 및 탈푸코실화된 항-FGFR2b 항체를 이용하여 조합 치료한 후, 암컷 BALB/c 마우스에서의 이식된 유선 4T1 종양의 부피 변화를 나타낸다. 각각의 그래프에서, 종양 부피는 평균 $\text{mm}^3 \pm \text{SEM}$ 으로 나타낸다.

도 4a에 나타난 바와 같이, 항-FGFR2 (10 mg/kg BIW) 및 항-PD1 항체 (5 mg/kg BIW)의 조합에 의해 18일차 대조군 및 항체 단독과 비교하여 4T1 종양 성장에 유의미한 억제 효과를 나타내었다. **도 4b**에 나타난 바와 같이, 18일차 후-종양 이식에서, 상기 조합에 의해 Ig-Fc 대조군 또는 항-PD1 항체와 비교하여 4T1 종양에서 통계적으로 유의미한 억제 효과를 보였다. 통계적 유의도는 일원분산분석(ANOVA) 그 다음 터키 다중 비교 시험에 의해 계측되었다.

도 5a-5b는 비히클 대조군 또는 항-FGFR2 또는 항-FGFR2 N297Q를 이용한 단일 용량 치료 후 다음날인 1일차 (**도 5a**), 또는 비히클 대조군 또는 항-FGFR2를 이용한 0일차 및 3일차에 주어진 2가지 치료 후 다음 날인 4일차 (**도 5b**) 중 어느 날의 NKp46 세포 또는 PD-L1+ 세포 또는 CD3+ T 세포 중 어느 하나의 존재에 대한 4T1 종양 세포의 염색의 결과를 나타낸다. 각각의 이미지는 각종 종양을 촬영한 것이고, 이미지들은 10X 대물을 이용하여 수집하였다. 항-FGFR2를 이용하여 치료했을 때, 1일차 및 4일차 모두에서 비히클과 비교하여 4T1 종양에서 NKp46+ 세포수가 증가하였고, 1일차 및 4일차 모두에서 비히클과 비교하여 PD-L1+ 세포수가 증가하였고, 1일차 보다 4일차에서 더 많은 세포수가 가시적으로 나타났다. CD3+ T 세포도 또한 항-FGFR2를 이용한 치료 후 4일차에 종양에 침투되어 있었다.

도 6a-6b는 치료 프로토콜의 4일차에 CD3+ 및 CD8+ T 세포 (**도 6a**) 또는 CD3+ 및 CD4+ T 세포 (**도 6b**)의 존재에 대한 4T1 종양 세포의 염색 결과를 나타내며, 세포 핵의 DAPI 염색에 인접한 결과이다. 이미지는 항-FGFR2를 이용한 치료에 의해, 비히클 대조군 및 항-FGFR2 N297Q를 이용한 치료와 비교할 때, 4일차에 종양 조직에서 3가지 유형의 T 세포 모두의 수가 증가되었음을 보여준다.

도 7a-7b는 1일차 및 4일차 각각에서의 4T1 동계의 종양 모델에서의 종양 세포의 FACS 분석 결과를 나타낸다. CD3+ T 세포는 각각의 치료 그룹에 CD45+ 라이브 단일 세포의 백분율로서 제공되었다. 도면에 나타난 바와 같이, 항-FGFR2 그룹은 비히클 대조군 및 항-FGFR2 N297Q 그룹과 비교할 때, 4일차에 CD3+ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 이러한 증가는 또한 $P \leq 0.01$ 를 의미하는 ** 기호에 의해 나타난 바와 같이, 스튜던트 t-테스트에 따라 통계적으로도 유의미하였다.

도 8a-8b는 1일차 및 4일차 각각에서의 4T1 동계의 종양 모델에서의 종양 세포의 FACS 분석 결과를 나타낸다. CD8+ T 세포는 각각의 치료 그룹에 CD45+ 라이브 단일 세포의 백분율로서 제공되었다. 도면에서 나타난 바와 같이, 항-FGFR2 그룹은 비히클 대조군 및 항-FGFR2 N297Q 그룹과 비교할 때, 4일차에 CD8+ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 이러한 증가는 또한 $P \leq 0.01$ 를 의미하는 ** 기호에 의해 나타난 바와 같이, 스튜던트 t-테스트에 따라 통계적으로도 유의미하였다.

도 9a-9b는 1일차 및 4일차 각각에서의 4T1 동계의 종양 모델에서의 종양 세포의 FACS 분석 결과를 나타낸다. CD4+ T 세포는 각각의 치료 그룹에 CD45+ 라이브 단일 세포의 백분율로서 제공되었다. 도면에서 나타난 바와 같이, 항-FGFR2 그룹은 비히클 대조군 및 항-FGFR2 N297Q 그룹과 비교할 때, 4일차에 CD4+ T 세포의 백분율을 증가시켰다. 이러한 증가는 또한 $P \leq 0.5$ 를 의미하는 * 기호에 의해 나타난 바와 같이, 스튜던트 t-테스트에 따라 통계적으로도 유의미하였다.

도 10a-10c는 4일차에서의 4T1 동계의 종양 모델에서의 종양 세포의 FACS 분석 결과를 나타낸다. 도 10a에서, NKp46+ 세포는 각각의 치료 그룹에 CD45+ 라이브 단일 세포의 백분율로서 제공되었다. 도면에 의하면, 다른 그룹과 비교할 때, 항-FGFR2 그룹의 NKp46+ 세포에서 스튜던트 t-테스트에 따라 통계적으로 유의미한 증가를 보였는데, 여기서 * 는 $P \leq 0.5$, ** 는 $P \leq 0.01$, 및 *** 는 $P \leq 0.001$ 를 의미한다. 도 10b 및 10c에서 골수 세포는 항-FGFR2 그룹에서 유의미하게 감소하는 반면, 림프양 세포는 유의미하게 증가함을 보였고, 따라서 이는 다른 그룹과 비교할 때, 림프양 대 골수 비가 항-FGFR2를 이용한 치료 후 4일차에 증가하였음을 나타내는 것이다.

도 11은 비히클 대조군 (최상부 패널), 항-FGFR2 항체 (중간 패널), 또는 항-FGFR2-N297Q 항체 (바닥 패널)를 이용한 치료에 따른 1일 및 4일간의 마우스 동계의 종양 모델에서의 4T1 종양 조직의 염색을 나타낸다. 이미지는 종양 조직에서의 F480+ 대식세포의 침투를 찾기 위한 항-F480 항체를 이용한 염색 및 대응하는 세포 핵의 DAPI 염색을 나타낸다. 도면에서 볼 수 있듯이, 항-FGFR2 치료 후, F480+ 대식세포는 대조군 (4일차에서 최상부 및 중간 패널과 비교)과 비교해 훨씬 더 많은 수를 나타낸다. 대조군 및 항-FGFR2-N297Q 패널 (4일차에서 최상부 및 바닥 패널과 비교) 사이에서 관찰된 차이는 없었다. 이미지는 10X 대물을 이용해 수집되었다.

도 12는 다양한 항체: 대조군 항체 (Fc-G1 항체) (최상부 패널), 토끼 항-아시알로 NKp46 항체-세포수의 감소를 위해 의도됨 (제2 패널), 항-FGFR2 항체 (제3 패널), 및 항-FGFR2 항체와 항-아시알로 GM1 항체의 조합 (바닥 패널)를 이용한 치료 4일 후 마우스 동계의 종양 모델에서의 4T1 종양 조직의 염색을 나타낸다. 조직은 NKp46용 시약 또는 세포 핵 염색용 DAPI로 염색되어 있었다 (각각 좌측 및 우측 패널). 항-아시알로 GM1 항체는 1.25 mg/kg로 투약되었고, 항-FGFR2 항체는 10mg/kg로 투약되었다. 이미지는 10X 대물을 이용하여 수집되었다. 4개의 상이한 NKp46 염색 패널에서 볼 수 있듯이, 항-아시알로 GM1 항체는 종양 조직에서 NKp46 세포를 감소시키고, 한편 항-FGFR2 항체는 NKp46 세포수를 증가시켰다 (최상부 및 제3 좌측 패널의 비교). 항-아시알로 GM1 항체와 함께 조합한 항-FGFR2 항체는 항-아시알로 GM1 항체 단독에 비하여 NKp46 세포수를 증가시켰는데 (대조군과 비교하지 않은데도 불구하고), 이는 이러한 세포가 경쟁 항체의 존재에 의해 감소되는 경우라 할지라도 항-FGFR2 항체는 종양 조직에서 NKp46 세포수를 증가시킬 수 있음을 나타낸다 (최상부, 제2, 및 바닥 좌측 패널을 비교).

도 13은 대조군 항체 (Fc-G1 항체) (최상부 패널), 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (제2 패널), 항-FGFR2 항체 (제3 패널), 및 항-FGFR2 항체와 항-아시알로 GM1 항체의 조합 (바닥 패널)을 이용한 치료 4일 후, 마우스 동계의 종양 모델에서의 CD3+ T 세포에 대한 염색 및 대응하는 4T1 종양 조직의 세포 핵의 DAPI 염색을 나타낸다. 항-아시알로 GM1 항체는 1.25 mg/kg로 투약되었고, 항-FGFR2 항체는 10mg/kg로 투약되었다. 이미지는 10X 대물을 이용하여 수집되었다. 도면에서 4개의 좌측 패널과의 비교에서 알 수 있듯이, 항-FGFR2를 이용한 치료는 종양 조직에서 CD3+ T 세포수를 증가시켰으나, 항-아시알로 GM1 항체와 함께 투여된 경우에는 그렇지 못하였다.

도 14는 대조군 항체 (Fc-G1 항체) (최상부 패널), 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (제2 패널), 항-FGFR2 항체 (제3 패널), 및 항-FGFR2 항체와 항-아시알로 GM1 항체의 조합 (바닥 패널)을 이용한 치료 4일 후 마우스 동계의 종양 모델에서의 PD-L1 양성 세포에 대한 염색 및 대응하는 4T1 종양 조직의 세포 핵의 DAPI 염색을 나타낸다. 항-아시알로 GM1 항체는 1.25 mg/kg로 투약되었고, 항-FGFR2 항체는 10mg/kg로 투약되었다. 이미지는 10X 대물을 이용하여 수집되었다. 도면에서 4개의 좌측 패널과의 비교에서 알 수 있듯이, 항-FGFR2를 이용한 치료는 종양 조직에서 PD-L1 양성 세포수를 증가시켰으나, 항-아시알로 GM1 항체와 함께 투여된 경우에는 그렇지 못하였다.

도 15a 및 15b는 포스페이트 완충 식염수 (PBS) 대조군, 항-FGFR2 항체, 항-아시알로 GM1 항체, 또는 항-FGFR2 및 항-아시알로 GM1 항체의 조합을 이용한 접종 후 마우스에서의 4T1 동소이식 종양의 성장을 나타낸다. 도 15a는 접종 12 및 15일 전의 종양 부피를 나타낸다. 도 15b는 접종 15일 후 각각의 개별 마우스에서의 종양 부피의 플롯을 나타낸다. 이 도면은 대조군 및 항-아시알로 GM1 그룹과 비교하여 항-FGFR2 그룹에서 종양 부피가 스튜던트 t-테스트에 따라 통계적으로 유의미하게 감소하였음을 나타내는데, 여기서 * 는 $P \leq 0.5$ 를 의미하고, ** 는 $P \leq 0.01$ 를 의미하고, 뿐만 아니라 항-FGFR2 항체 단독을 투여받은 그룹 및 항-FGFR2와 항-아시알로 GM1 항체의 조합을 투여받은 그룹 사이에서 종양 부피가 통계적으로 유의미하게 변화하였음을 나타낸다.

도 16a, b, c, 및 d는 종양 세포를 이용한 접종 후 27일까지 비히클 대조군 또는 항-FGFR2 항체 접종 후 SCID 마우스에서의 4T1 동소이식 종양의 성장을 나타낸다. 도 16a는 경시적인 종양 부피를 나타낸다. 그래프 아래의 화살표는 접종 후 12 및 15일차에 비히클 또는 20 mg/kg 항-FGFR2 항체 중 하나를 투약하는 것을 나타낸다. 별표 (*) 는 $P \leq 0.5$ 수준에서의 스튜던트 t-테스트에 따른 비히클 또는 항-FGFR2 항체 하의 종양 성장 사이의 통계적인 유의차를 의미한다. 도 16b는 접종 후 19일차의 각각의 그룹에서의 개별 마우스의 종양 부피를 도시한다. 별표 (*) 는 $P \leq 0.5$ 수준에서의 스튜던트 t-테스트에 따른 두 그룹의 종양 성장 사이의 통계적인 유의차

를 의미한다. 도 16c는 접종 후 23일차의 각각의 그룹에서의 개별 마우스의 종양 부피를 도시한다. 별표 (*) 는 $P \leq 0.5$ 수준에서의 스튜던트 t-테스트에 따른 두 그룹의 종양 성장 사이의 통계적인 유의차를 의미한다. 도 16d는 접종 후 27일차의 각각의 그룹에서의 개별 마우스의 종양 부피를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0048] 정의
- [0049] 달리 정의하지 않는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학적 및 기술적 용어는 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수의 용어는 복수를 포함하고 복수의 용어는 단수를 포함해야 한다.
- [0050] 재조합 DNA, 올리고뉴클레오타이드 합성, 조직 배양 및 전환 (예를 들면, 전기천공, 리포펙션), 효소 반응, 및 정제 기술과 연결하여 사용된 예시적인 기술은 당업계에 공지되어 있다. 많은 상기 기술 및 과정이 예를 들어, 하기에 기술된다: Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))) (기타 출처 중 특히 상기에서). 또한, 화학적 합성, 화학적 분석, 약제학적 제제, 제형, 및 전달, 및 환자의 치료를 위한 예시적인 기술 또한 당업계에 공지되어 있다.
- [0051] 본원에서, "또는"의 사용은 달리 언급되지 않은 한 "및/또는"을 의미한다. 다중 종속항의 문맥에서, "또는"의 사용은 오직 대안에서 둘 이상의 이전 독립항 또는 종속항을 대안으로만 언급한다. 또한, 용어, 예컨대 "요소" 또는 "구성요소"는, 달리 구체적으로 언급하지 않는 한 하나의 단위를 포함하는 요소 및 구성요소 및 둘 이상의 하위단위를 포함하는 요소 및 구성요소 모두를 포함한다.
- [0052] 본 발명에 따라 이용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 하기 용어들은 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:
- [0053] 용어 "**핵산 분자**" 및 "**폴리뉴클레오타이드**"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 이러한 뉴클레오타이드의 폴리머는 천연 및/또는 비-천연 뉴클레오타이드를 포함할 수 있고, 그리고, 비제한적으로, DNA, RNA, 및 PNA를 포함한다. "**핵산 서열**"은 핵산 분자 또는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 뉴클레오타이드의 선형 서열을 지칭한다.
- [0054] 용어 "**폴리펩티드**" 및 "**단백질**"은 아미노산 잔기의 중합체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용되며, 최소 길이에 제한되지 않는다. 아미노산 잔기의 그러한 폴리머는 천연 또는 비-천연 아미노산 잔기를 함유할 수 있고, 그리고 비제한적으로 아미노산 잔기의 펩티드, 올리고펩티드, 이합체, 삼량체, 및 다량체를 포함한다. 전장 단백질 및 그것의 단편 양자는 정의에 의해 포괄된다. 본 용어들은 또한 폴리펩티드의 후-발현 변형, 예를 들면, 당화, 시아릴화, 아세틸화, 인산화, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 또한, 본 발명의 목적을 위해, "폴리펩티드"는, 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 원상태 서열에 대한 변형, 예컨대 결실, 부가, 및 전환 (일반적으로 자연에서 보존적)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이들 변형은 부위 지향적 돌연변이유발을 통하는 것과 같이 의도적일 수 있거나, 또는 PCR 증폭으로 인해 예러나 단백질을 생성하는 숙주의 돌연변이를 통해서와 같이 우연히 발생할 수 있다.
- [0055] "FGFR2"는 임의 대안적으로 스플라이싱된 형태, 예컨대 IIIa, IIIb 및 IIIc 스플라이스 형태를 포함하는 섬유아세포 성장 인자 수용체 2를 지칭한다. 용어 FGFR2는 야생형 FGFR2 및 FGFR2-S252W와 같은 돌연변이형을 활성화하는 FGFR2와 같은 자연 발생 돌연변이형을 포함하고, 이는 일부 암 세포에서 발견된다. "**FGFR2-IIIb**" 또는 "**FGFR2b**"는 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 IIIb 스플라이스 형태를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 예시적 인간 FGFR2-IIIb는 유전자은행 수탁번호 NP_075259.4 (일시: 2013년 7월 7일)에 도시된다. 비제한적인 예시적 성숙 인간 FGFR2-IIIb 아미노산 서열은 하기에 도시된다: 서열 번호: 1. "**FGFR2-IIIc**" 또는 "**FGFR2c**"는 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 IIIc 스플라이스 형태를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 예시적 인간 FGFR2-IIIc는 유전자은행 수탁번호 NP_000132.3 (일시: 2013년 7월 7일)에 도시된다. 비제한적인 예시적 성숙 인간 FGFR2-IIIc 아미노산 서열은 하기에 도시된다: 서열 번호: 12.
- [0056] "**FGFR2ECD**"는 FGFR2의 세포외 도메인을 지칭하며, 그의 천연 및 조작된 변이체를 포함한다. FGFR2 ECD의 비제한적인 예는 하기를 포함한다: 서열 번호: 13-23, 29, 및 32. "**FGFR2ECD 융합 분자**"는 FGFR2 ECD 및 융합 상대 예컨대 Fc 도메인, 알부민 또는 PEG를 포함하는 분자를 지칭한다. 상기 융합 상대는 예를 들어 FGFR2 ECD의 N- 또는 C- 말단, 또는 내부 위치에 공유결합될 수 있다. FGFR2 ECD 융합 분자의 비제한적인 예는 하기를

포함한다: 서열 번호: 30, 31 및 33.

- [0057] "FGFR2 억제제" 는 FGFR2와 결합하는 항체와 같은 분자, 또는 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자와 같은 분자를 지칭하고, 이는 FGFR2가 하나 이상의 그것의 리간드 예컨대 FGF1, FGF7, 및/또는 FGF2에 결합하는 것을 억제한다. 일부 구현예에서, 및 FGFR2 억제제는 FGFR2 뿐만 아니라 활성화 돌연변이에 의한 FGFR2 돌연변이체 예컨대 FGFR2-S252W에 결합할 수 있다.
- [0058] 용어 "면역 자극제" 는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 공동자극 분자를 포함하는 면역자극 분자의 효능제로서 작용하거나, 또는 공동억제 분자를 포함하는 면역억제 분자의 길항제로서 작용함으로써 면역계를 자극하는 분자를 지칭한다. 면역 자극제는 생물학적 제제, 예컨대 항체 또는 항체 단편, 다른 단백질, 또는 백신일 수 있거나, 또는 소분자 약물일 수 있다.
- [0059] 용어들 "프로그램된 세포 사멸 단백질 1" 및 "PD-1"은 CD28 계열에 속하는 억제성 수용체를 지칭한다. PD-1은 생체내 사전 활성화된 T 세포에서 우세하게 발현되고, 2개의 리간드, PD-L1 및 PD-L2에 결합한다. 용어 "PD-1"은 본 명세서에서 사용된 바와 같이 인간 PD-1 (hPD-1), 변이체, 동형체, 및 hPD-1의 중 동족체, 및 hPD-1와 함께 적어도 하나의 공통 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-1 서열은 GenBank 승인번호 U64863 하에 발견될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1은 하기의 아미노산 서열을 갖는 인간 PD-1이다: 서열 번호: 34 (전구체, 신호 서열 있음) 또는 서열 번호: 35 (성숙, 신호 서열 없음).
- [0060] 용어들 "프로그램된 세포 사멸 1 리간드 1" 및 "PD-L1"은 PD-1에 결합하여 T 세포 활성화 및 사이토카인 분비를 하향 조절하는 PD-1 (다른 하나는 PD-L2)에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드 중 하나를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이 용어 "PD-L1"은 인간 PD-L1(hPD-L1), hPD-L1의 변이체, 아형, 및 중 동족체, 및 hPD-L1과 적어도 하나의 공통된 에피토프를 갖는 유사체를 포함한다. 완전한 hPD-L1 서열은 유전자은행 수탁번호 Q9NZQ7 하에 발견될 수 있다. 일부 구현예에서, PD-L1은 하기의 아미노산 서열을 갖는 인간 PD-L1이다: 서열 번호: 37 (전구체, 신호 서열 있음) 또는 서열 번호: 38 (성숙, 신호 서열 없음).
- [0061] 용어 "PD-1/PD-L1 억제제" 는 PD-1/PD-L1 신호전달 경로를 방해하는 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 억제제는 PD-1 및/또는 PD-L1에 결합함으로써 PD-1/PD-L1 신호전달 경로를 억제한다. 일부 구현예에서, 상기 억제제 또한 PD-L2에도 결합한다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1가 PD-L1 및/또는 PD-L2에 결합하는 것을 억제한다. 비제한 예시적인 PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1에 결합하는 항체; PD-L1에 결합하는 항체; PD-1 융합 분자 예컨대 AMP-224; 및 PD-1 폴리펩티드 예컨대 AUR-012를 포함한다.
- [0062] 용어 "PD-1을 억제하는 항체" 는 PD-1에 결합하거나 또는 PD-L1에 결합하여 이로써 PD-1 및/또는 PD-L1 신호전달을 억제하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, PD-1을 억제하는 항체는 PD-1에 결합하여 PD-L1 및/또는 PD-L2이 PD-1에 결합하는 것을 차단한다. 일부 구현예에서, PD-1을 억제하는 항체는 PD-L1에 결합하고 PD-1의 PD-L1에의 결합을 차단한다. PD-1을 억제하고 PD-L1에 결합하는 항체는 항-PD-L1 항체로 칭할 수 있다. PD-1을 억제하고 PD-1에 결합하는 항체는 항-PD-1 항체로 칭할 수 있다.
- [0063] FGFR2 항체, FGFR2 ECD, 및 FGFR2 ECD 융합 분자와 관련하여, 용어들 리간드의 "결합을 차단한다" 또는 "결합을 억제한다" 는 FGF1 또는 FGF2와 같은 FGFR2 및 FGFR2 리간드 사이의 상호작용을 억제하는 능력을 지칭한다. 이러한 억제는, 예컨대, FGFR2 상의 중첩 결합 부위, 및/또는 리간드 친화성 등을 변경하는 항체에 의해 유도된 FGFR2의 형태 변화로 인한, 리간드 결합의 직접적인 방해물 포함하는 임의의 기전을 통해, 또는 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자의 경우, FGFR2 리간드와의 결합에 대해 경쟁함으로써, 발생할 수 있다.
- [0064] 항-PD-1 항체 및 PD-1 융합 분자 또는 폴리펩티드와 관련하여, 용어들 PD-L1과 같은 리간드의 "결합을 차단한다" 또는 "결합을 억제한다" 및 그의 문법적 변이체는 PD-L1과 같은 PD-1 및 PD-1 리간드 사이의 상호작용을 억제하는 능력을 지칭한다. 이러한 억제는 임의의 기전을 통해 발생할 수 있는데, 이는 예를 들어 PD-1에서의 중첩 결합 부위로 인해 리간드 결합을 이용한 직접적인 간섭, 및/또는 리간드 친화성 등을 변경하는 항체에 의해, 또는 PD-1 리간드와 결합하기 위한 경쟁에 의해 유도된 PD-1에서의 형태적 변화를 포함한다.
- [0065] 용어 "항체" 는 본 명세서에서 사용된 바와 같이 중쇄의 적어도 초가변성 영역 (HVR) H1, H2, 및 H3 및 경쇄의 L1, L2, 및 L3를 포함하는 분자를 지칭하며, 여기서 상기 분자는 항원에 결합할 수 있다. 용어 항체는 비제한적으로, 항원과 결합할 수 있는 단편, 예컨대 Fv, 단일-사슬 Fv (scFv), Fab, Fab', 및 (Fab')₂ 를 포괄한다. 용어 항체는 또한 비제한적으로, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 및 다양한 종 예컨대 마우스, 인간, 시노물구스 원숭이 등의 항체를 포함한다. 이는 또한 기타 분자에 콘주게이트된 항체 예컨대 분자 약물, 이중특이적

항체 및 다중특이적 항체를 포함한다.

- [0066] 용어 "중쇄 가변 영역"은 중쇄 HVR1, 프레임워크 (FR)2, HVR2, FR3, 및 HVR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 영역은 또한 적어도 일부의 FR1 및/또는 적어도 일부의 FR4를 포함한다.
- [0067] 용어 "중쇄 불변 영역"은, 적어도 3개의 중쇄 불변 도메인, C_H1, C_H2, 및 C_H3을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한 예시적인 중쇄 불변 영역은 γ , δ , 및 α 를 포함한다. 비제한 예시적인 중쇄 불변 영역은 또한 ϵ 및 μ 를 포함한다. 각 무거운 불변 영역은 항체 이소형에 상응한다. 예를 들면, γ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgG 항체이고, δ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgD 항체이고, 그리고 α 불변 영역을 포함하는 항체는 IgA 항체이다. 추가로, μ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgM 항체이며, 그리고 ϵ 불변 영역을 포함하는 항체는 IgE 항체이다. 특정 이소형은 하위부류로 추가로 세분될 수 있다. 예를 들면, IgG 항체는, 비제한적으로, IgG1 (γ_1 불변 영역을 포함함), IgG2 (γ_2 불변 영역을 포함함), IgG3 (γ_3 불변 영역을 포함함), 및 IgG4 (γ_4 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하고; IgA 항체는, 비제한적으로, IgA1 (α_1 불변 영역을 포함함) 및 IgA2 (α_2 불변 영역을 포함함) 항체를 포함하고; 그리고 IgM 항체는, 비제한적으로, IgM1 및 IgM2를 포함한다.
- [0068] 용어 "중쇄"는 리더 서열을 갖거나 리더 서열이 없는 적어도 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 중쇄는 중쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 용어 "전장 중쇄"는 리더 서열을 갖거나 리더 서열이 없는 중쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0069] 용어 "경쇄 가변 영역"은 경쇄 HVR1, 프레임워크(FR) 2, HVR2, FR3, 및 HVR3을 포함하는 영역을 지칭한다. 일부 구현예에서, 경쇄 가변 영역은 또한 FR1 및/또는 FR4를 포함한다.
- [0070] 용어 "경쇄 불변 영역"은 경쇄 불변 도메인 C_L을 포함하는 영역을 지칭한다. 비제한 예시적인 경쇄 불변 영역은 λ 및 κ 를 포함한다.
- [0071] 용어 "경쇄"는 리더 서열을 갖거나 리더 서열이 없는 적어도 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 구현예에서, 경쇄는 경쇄 불변 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 용어 "전장 경쇄"는 리더 서열을 갖거나 리더 서열이 없는 경쇄 가변 영역 및 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다.
- [0072] 용어 "초가변 영역" 또는 "HVR"은 서열이 초가변성이고/이거나 구조적으로 정의된 루프("초가변 루프")를 형성하는 항체 가변 도메인의 각각의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 천연 4-쇄 항체는 6 개의 HVR: V_H에 3 개(H1, H2, H3), 및 V_L에 3 개(L1, L2, L3)를 포함한다. HVR은 일반적으로 과가변 루프 및/또는 상보성 결정 영역(CDR)의 아미노산 잔기를 포함하며, 후자는 최고의 서열 가변성을 가지고/거나 항원 인식에 관련된다. 예시적인 초가변성 루프는 하기에서 발생한다: 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2), 및 96-101 (H3) (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987).) 예시적인 CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 하기 아미노산 잔기에서 발생한다: L1의 24-34, L2의 50-56, L3의 89-97, H1의 31-35B, H2의 50-65, 및 H3의 95-102. (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)). 용어들 초가변성 영역 (HVRs) 및 상보성 결정 영역 (CDRs) 둘 모두는 항원 결합 영역을 형성하는 가변 영역의 일부분을 지칭한다.
- [0073] "친화도" 또는 "결합 친화도"는 분자 (예컨대, 항체)의 단일 결합 부위와 그 결합 파트너 (예컨대, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총계의 강도를 지칭한다. 일부 구현예에서, "결합 친화성"은 결합 쌍(예컨대, 항체 및 항원)의 구성원 사이에 1:1 상호작용을 반영하는, 고유의 결합 친화성을 지칭한다. 그 상대 Y에 대한 분자 X의 친화도는 일반적으로 해리 상수 (K_d)로 나타낼 수 있다.
- [0074] "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정 세포독성 세포 (예를 들면 NK 세포, 중성구, 및 마크로파지)에 존재한 Fc 수용체 (FcR) 상에서 결합된 분비된 Ig가 이들 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합시킬 수 있고 그 뒤에 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있는 세포독성의 형태를 지칭한다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ R II 및 Fc γ RIII을 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 예컨대 하기에 기재된, 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다: 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta). 상기 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추

가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 *생체내*, 예를 들면 하기에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다: Clynes *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:652-656 (1998). 변경된 Fc 영역 아미노산 서열 및 증가 또는 감소된 ADCC 활성을 갖는 추가의 항체가 하기에 기재되어 있다: 예를 들면, 미국 특허 번호 7,923,538, 및 미국 특허 번호 7,994,290.

[0075] "증진된 ADCC 활성"을 갖는 항체는 검정에서 사용된 이러한 항체 및 친계 항체의 양이 본질적으로 동일한 경우 친계 항체와 비교하여 *시험관내* 또는 *생체내*에서 증대 ADCC에 더 효과적인 항체를 지칭하는데, 여기서 상기 항체 및 친계 항체는 적어도 하나의 구조적 측면에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 및 친계 항체는 동일한 아미노산 서열을 가지나, 항체는 탈푸코실화되는 반면, 친계 항체는 푸코실화된다. 일부 구현예에서, ADCC 활성은 예컨대 US 공개 번호 2015-0050273-A1에 개시된 *시험관내* ADCC 검정을 이용하여 예측될 것이나, 예를 들어 동물 모델 등에서 ADCC 활성을 예측하기 위한 다른 검정 또는 방법이 고려된다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 또한 Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화성도 갖는다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (V158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (F158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다.

[0076] "Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화성"은 Fc 감마 RIIIA (또한 일부 사례에서 CD16a로도 칭함)에 대해 모체 항체 보다 더 큰 친화성을 갖는 항체를 지칭하고, 여기서 상기 항체 및 친계 항체는 적어도 하나의 구조적 측면에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 및 친계 항체는 동일한 아미노산 서열을 가지나, 항체는 탈푸코실화되는 반면, 친계 항체는 푸코실화된다. Fc 감마 RIIIA에 대한 친화성을 예측하기 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 친화성은 하기에 기재된 방법으로 예측된다: 미국 공보 번호 2015-0050273-A1. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 또한 증진된 ADCC 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (V158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (F158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같이 "키메라 항체"는 제1 종(예컨대 마우스, 랫트, 시노물구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 가변 영역 및 제2 종(예컨대 인간, 시노물구스 원숭이 등)으로부터의 적어도 하나의 불변 영역을 포함하는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 마우스 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 시노물구스 가변 영역 및 적어도 하나의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라 항체는 적어도 하나의 랫트 가변 영역 및 적어도 하나의 마우스 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 키메라성 항체의 모든 가변 영역은 제1 종으로부터 유래하고 그리고 키메라성 항체의 모든 불변 영역은 제2 종으로부터 유래한다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "인간화된 항체"는 비-인간 가변 영역의 프레임워크 영역 내의 적어도 하나의 아미노산이 인간 가변 영역으로부터의 대응하는 아미노산으로 대체되어 진 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 적어도 하나의 인간 불변 영역 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 Fab, scFv, (Fab')₂ 등이다.

[0079] "인간 항체"는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 인간에서 생산된 항체, 인간 면역글로불린 유전자, 예컨대 XenoMouse®를 포함하는 비-인간 동물에서 생산된 항체, 및 시험관내 방법, 예컨대 파아지 디스플레이를 이용하여 선택된 항체를 지칭하고, 여기서 상기 항체 레퍼토리는 인간 면역글로불린 서열에 기반을 둔다.

[0080] "탈푸코실화된" 항체 또는 "푸코스 결핍" 항체는 그의 불변 영역 당화에서 푸코스가 결핍된 IgG1 또는 IgG3 이소형 항체를 지칭한다. 인간 IgG1 또는 IgG3의 당화는 최대 2 Gal 잔류물과 함께 종료된 코어 푸코실화된 2분지형 복합 올리고사카라이드 당화로서 Asn297 (N297)에서 발생한다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화된 항체는 Asn297에서 푸코스가 결핍되어 있다. 이들 구조는 말단 Gal 잔류물의 양에 따라 G0, G1 (α 1,6 또는 α 1,3) 또는 G2 글리칸 잔류물로서 지정된다. 참고: 예컨대, Raju, T. S., *BioProcess Int.* 1: 44-53 (2003). 항체 Fc의 CHO 유형 당화는 예를 들어, 하기에 기술된다: Routier, F. H., *Glycoconjugate J.* 14: 201-207 (1997). 항체의 집단 내에서, 집단의 항체의 5% 미만이 Asn297에 푸코스를 포함하는 경우 항체는 탈푸코실화된 것으로 간주된다.

[0081] "효과기 기능"은 항체의 Fc 영역에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 지칭하며, 이것은 항체 이소형에 따라 가변한다. 항체 효과기 기능의 예는 하기를 포함한다: C1q 결합 및 보체 의존적 세포독성 (CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성 (ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체의 하향 조절 (예를 들면, B 세포 수용

체); 및 B 세포 활성화.

[0082] "항체-의존적 세포-매개된 세포독성" 또는 "ADCC"는 특정 세포독성 세포 (예를 들면 NK 세포, 중성구, 및 마크로파지)에 존재한 Fc 수용체 (FcR) 상에서 결합된 분비된 Ig가 이들 세포독성 효과기 세포를 항원-보유 표적 세포에 특이적으로 결합시킬 수 있고 그 뒤에 표적 세포를 세포독소로 사멸시킬 수 있는 세포독성의 형태를 지칭한다. ADCC, NK 세포 매개용 1차 세포는 Fc γ RIII 만을 발현하고, 반면에 단핵구는 Fc γ RI, Fc γ RRII 및 Fc γ RIII을 발현한다. 조혈 세포상의 FcR 발현은 다음 문헌의 464 페이지 상의 표 3에 요약되어 있다: Ravetch and Kinet, *Annu. Rev. Immunol* 9:457-92 (1991). 해당 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위해, 예컨대 하기에 기재된, 시험관내 ADCC 검정이 수행될 수 있다: 미국 특허 번호 5,500,362 또는 5,821,337 또는 미국 특허 번호 6,737,056 (Presta). 상기 검정을 위한 유용한 효과기 세포는 PBMC 및 NK 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 생체내, 예를 들면 하기에 개시된 것과 같은 동물 모델에서 평가될 수 있다: Clynes *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 95:652-656 (1998). 변경된 Fc 영역 아미노산 서열 및 증가 또는 감소된 ADCC 활성을 갖는 추가의 항체가 하기에 기재되어 있다: 예를 들면, 미국 특허 번호 7,923,538, 및 미국 특허 번호 7,994,290.

[0083] "증진된 ADCC 활성"을 갖는 항체는, 검정 중 사용된 상기 항체 및 친계 항체의 일정량이 본질적으로 상동할 경우, ADCC 활성을 변경하기 위하여 설계된 적어도 하나의 구조적 변경을 제외한, 상동한 서열을 갖는 친계 서열과 비교하여, 시험관내 또는 생체내 검정 중 ADCC를 매개하는데 보다 효과적인 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 항체 및 친계 항체는, Fc 도메인 중의 돌연변이, 예컨대 탈푸코실화를 야기하는 아미노산 치환을 제외한, 상동한 아미노산 서열을 가지며, 여기서 친계 항체는 푸코실화된다. 일부 구현예에서, ADCC 활성은 예컨대 본원에 개시된 시험관내 ADCC 검정을 이용하여 예측될 것이나, 예를 들어 동물 모델 등에서 ADCC 활성을 예측하기 위한 다른 검정 또는 방법이 고려된다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (V158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (F158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다.

[0084] "Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화성"은 Fc 감마 RIIIA (또한 일부 사례에서 CD16a로도 칭함)에 대해 모체 항체 보다 더 큰 친화성을 갖는 항체를 지칭하고, 여기서 상기 항체 및 친계 항체는 적어도 하나의 구조적 측면에서 상이하다. 일부 구현예에서, 항체 및 친계 항체는 동일한 아미노산 서열을 가지나, 항체는 탈푸코실화되는 반면, 친계 항체는 푸코실화된다. Fc 감마 RIIIA에 대한 친화성을 예측하기 위한 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 친화성은 본 명세서에 기재된 방법으로 예측된다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 증진된 ADCC 활성을 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (V158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다. 일부 구현예에서, Fc 감마 RIIIA에 대한 증진된 친화도를 갖는 항체는 Fc 감마 RIIIA (F158)에 대한 증진된 친화도를 갖는다.

[0085] 용어 "리더 서열"은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드의 분비를 용이하게 하는 폴리펩티드의 N 말단에 위치한 아미노산 잔기의 서열을 지칭한다. 리더 서열은 포유동물 세포로부터 폴리펩티드의 배출시 절단되어, 성숙한 단백질을 형성할 수 있다. 리더 서열은 천연 또는 합성일 수 있고, 이들은 부착된 단백질에 이중 또는 동족일 수 있다. 비제한 예시적인 선도 서열 또한 이중성 단백질로부터의 선도 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체에는 리더 서열이 결핍되어 있다. 일부 구현예에서, 항체는 원상태 항체 선도 서열 및 이중성 선도 서열로부터 선택될 수 있는 적어도 하나의 선도 서열을 포함한다.

[0086] 용어 "벡터"는 숙주 세포에서 번식될 수 있는 폴리뉴클레오티드 또는 클로닝된 폴리뉴클레오티드를 함유하도록 조작될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 기술하기 위해 사용된다. 벡터는 하기 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 복제 기점, 대상의 폴리펩티드의 발현을 조절하는 하나 이상의 조절 서열 (예컨대, 예를 들면, 프로모터 및/또는 인핸서), 및/또는 하나 이상의 선택가능한 마커 유전자 (예컨대, 예를 들면, 항생제 내성 유전자 및 비색계 검정에서 사용될 수 있는 유전자, 예를 들면, β -갈락토시다아제). 용어 "발현 벡터"는 숙주 세포에서 대상의 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용된 벡터를 지칭한다.

[0087] "숙주 세포"는 벡터 또는 단리된 폴리뉴클레오티드의 수령체일 수 있거나 또는 수령체인 세포를 지칭한다. 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포일 수 있다. 예시적인 진핵 세포는 포유동물 세포, 예컨대 영양류 또는 비-영양류 동물 세포; 진균 세포, 예컨대 효모; 식물 세포; 및 곤충 세포를 포함한다. 비제한으로 예시적인 포유동물 세포는, 비제한적으로 NSO 세포, PER.C6® 세포 (Crucell), 및 293 및 CHO 세포, 및 이들의 유도체들, 예컨대

293-6E 및 DG44 세포 각각을 포함한다.

- [0088] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "**단리된**"은 전형적으로 자연에서 발견되는 성분 중 적어도 일부로부터 분리된 분자를 지칭한다. 예를 들면, 폴리펩티드는 이것이 생산되어 진 세포의 구성요소의 적어도 일부로부터 이것이 분리될 때 "**단리된**"으로 지칭된다. 폴리펩티드가 발현 후 세포에 의해 분리되는 경우, 이것을 생산한 세포로부터 폴리펩티드를 함유하는 상청액을 물리적으로 분리하는 것은 폴리펩티드를 "**단리하는 것**"으로 간주된다. 유사하게, 폴리뉴클레오티드는 그것이 전형적으로 자연에서 발견되는 더 큰 폴리뉴클레오티드(예컨대, 예를 들면, DNA 폴리뉴클레오티드의 경우, 게놈 DNA 또는 미토콘드리아 DNA)의 일부가 아니거나, 또는, 예컨대, RNA 폴리뉴클레오티드의 경우, 그것이 생산된 세포의 성분의 적어도 일부로부터 분리된 경우, "**단리된**" 것으로 지칭된다. 따라서, 숙주세포 내부의 벡터에 함유된 DNA 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드가 당해 벡터에서 사실상 발견되지 않는 한 "**단리된**" 으로 칭할 수 있다.
- [0089] 용어 "**상승된 수준**" 은 대상체의 특정한 조직에서의 단백질의 수준이 대조군, 예컨대 본 명세서에 기재된 암 또는 다른 상태를 앓고 있지 않은 개체 또는 개체들의 동일한 조직에 비해 더 높은 수준인 것을 의미한다. 상기 상승된 수준은 단백질에 대한 임의의 기전, 예컨대 증가된 발현, 증가된 안정성, 감소된 열화, 증가된 분비, 감소된 청소능 등의 결과일 수 있다.
- [0090] 단백질 또는 세포 유형과 관련하여, 용어들 "**감소**" 또는 "**감소한다**" 또는 "**증가**" 또는 "**증가한다**" 는 대상체의 특정한 조직, 예컨대 종양에서 단백질 또는 세포 유형의 수준이 적어도 10% 변화하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 제제, 예컨대 FGFR2 또는 PD-1/PD-L1 억제제는 대상체의 특정한 조직, 예컨대 종양에서 단백질 또는 세포 유형의 수준이 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 또는 적어도 90% 증가하거나 또는 감소한다. 일부 구현예에서, 단백질 또는 세포 유형의 수준이 제제, 예컨대 FGFR2 또는 PD-1/PD-L1 억제제와 접촉하기 전 단백질의 수준에 비해, 또는 대조군 처리의 수준에 비해 감소 또는 증가되었다.
- [0091] 용어들 "**대상체**" 및 "**환자**" 는 본 명세서에서 인간을 지칭하기 위하여 상호교환적으로 사용된다. 일부 구현예에서, 비제한적으로, 설치류, 원숭이, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 양, 염소, 포유동물 실험 동물, 포유동물 농장 동물, 스포츠 동물, 및 포유동물 애완동물을 포함하는 다른 포유동물을 치료하는 다른 방법이 또한 제공된다.
- [0092] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "**샘플**"은, 예를 들면 물리적, 생화학적, 화학적 및/또는 생리학적인 특징에 기초하여, 규명되고, 정량화되고/되거나 확인될 세포 및/또는 다른 분자 물질을 함유하는 대상체로부터 수득되거나 유래되는 조성물을 지칭한다. 예시적인 샘플은 조직 샘플이다.
- [0093] 용어 "**암**" 은 비조절된 세포 증식, 비억제된 세포 성장, 및 세포자멸사를 통한 세포사의 감소와 관련된 악성 증식성 장애를 지칭한다. 암의 예에는 비제한적으로, 암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병이 포함된다. 이러한 암의 보다 구체적인 비제한적인 예는 편평 세포암, 소세포 폐암, 뇌하수체 암, 식도암 (위식도 접합부 선암종 포함), 성상세포종, 연조직 육종, 비소세포 폐암(편평 세포 비소세포 폐암 포함), 폐의 선암종, 폐의 편평암종, 복막의 암, 간세포암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간암, 유방암, 대장암, 결장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액샘 암종, 신장암, 신장 세포 암종, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 뇌암, 자궁내막암, 고환암, 담관암종, 담낭 암종, 위암, 흑색종, 및 다양한 유형의 두경부암(두경부의 편평 세포 암종 포함)을 포함한다.
- [0094] 일부 구현예에서, 상기 암은 위암 (위식도암을 포함)이다. 일부 구현예에서, 암은 방광암이다. 방광암은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 예컨대 비뇨기 방광암 (UBC) 및 요상피 암 (UC)로도 알려진 이행 세포 암종 (TCC), 뿐만 아니라 방광에서 생기는 비-이행 세포 암종과 같은 질환의 형태를 포함한다.
- [0095] 일부 구현예에서, 암은 FGFR2 유전자 증폭을 포함하며, 한편 일부 구현예에서, 암은 FGFR2 증폭을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 증폭이 발생하며, 상기 FGFR2 증폭은 3 초과(>)의 FGFR2:CEN10 (염색체 10 동원체) 비율을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭은 2 이상의 FGFR2:CEN10 비로 이루어진다. 다른 구현예에서, 그러나, FGFR2 수준은 FGFR2:CEN10 비가 1과 2 사이이며, FGFR2가 증폭되지 않았음을 나타낸다. 일부 구현예에서, 돌연변이 또는 전좌는 FGFR2 유전자 증폭을 유발할 수 있다. 유전자 증폭은 예를 들어 동일계내 하이브리드화 검정 (FISH)에서 형광을 이용하여 측정될 수 있다.
- [0096] 일부 구현예에서, 암이 FGFR2 유전자 증폭을 포함하면 그 암은 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 암은 FGFR2-IIIc 보다 더 크게 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, FGFR2 증

폭을 포함하는 암은 FGFR2-IIIc 발현의 정규화된 수준 보다 2배, 3배, 5배, 또는 10배 더 큰 정규화된 수준으로 FGFR2-IIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 상기 발현 수준은 GUSB에 대해 정규화되어 있다. 일부 구현예에서, 암은 FGFR2-IIb를 과발현시키지만, FGFR2 유전자 증폭을 포함하지 않는다.

[0097] 일부 구현예에서, 암은 FGFR2, 예컨대 FGFR2-IIb 단백질 과발현을 포함하는 반면, 일부 다른 구현예에서, 암은 FGFR2 또는 FGFR2-IIb 단백질 과발현을 포함하지 않는다. FGFR2-IIb 단백질 과발현은 비제한적으로, 항체-기재 방법 예컨대 면역조직화학 (IHC)를 포함하는, 당해 분야의 임의의 적합한 방법에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, IHC 염색은 당해 분야의 방법에 따라 스코어된다. 용어들 "FGFR2-IIb 단백질 과발현" 및 "FGFR2-IIb 과발현" 및 기타 동종의 것은 FGFR2-IIb 단백질의 상승된 수준을 의미하며, 이는 이러한 상승된 수준의 원인 (즉, 상승된 수준이 단백질, 다른 기전, 또는 기전의 조합의 증가된 변환 및/또는 감소된 열화의 결과인지 여부)과 무관하다.

[0098] IHC에 의한 FGFR2 또는 FGFR2-IIb 발현의 수준은 종양 샘플에 IHC 스코어를 0 내지 3의 척도로 제공함으로써 측정될 수 있다. 여기서, 스코어 "0" 은 반응성이 관찰되지 않거나, 또는 종양 세포에 10% 미만의 막성 반응성이 있는 경우에 주어지고; 스코어 "1+" 은 종양 세포의 적어도 10%에서 희미하거나 겨우 인지가능할 정도의 막성 반응성이 있는 경우, 또는 상기 세포가 그 막의 일부에서만 반응성이 있는 경우에 주어지고; 스코어 "2+" 는 종양 세포의 적어도 10%에서 약하거나 중간 정도로 완전한, 기저측 또는 측면 막성 반응성이 있는 경우에 주어지고; 및 스코어 "3+" 은 종양 세포의 적어도 10%에서 강한 완전한 기저측 또는 측면 막성 반응성이 있는 경우에 주어진다. 일부 구현예에서, IHC에 의한 종양 세포의 1+, 2+, 또는 3+ 염색은 FGFR2-IIb 과발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC에 의한 종양 세포의 2+, 또는 3+ 염색은 FGFR2-IIb 과발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, IHC에 의한 종양 세포의 3+ 염색은 FGFR2-IIb 과발현을 나타낸다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 FGFR2 유전자 증폭을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 유전자 증폭을 포함하는 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIc 보다 더 크게 FGFR2-IIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIb를 과발현시키지만, FGFR2 유전자 증폭을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIc 발현의 정규화된 수준 보다 2배, 3배, 5배, 또는 10배 더 큰 정규화된 수준으로 FGFR2-IIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 상기 발현 수준은 GUSB에 대해 정규화되어 있다. 일부 구현예에서, 과발현은 mRNA 과발현이다. 일부 구현예에서, 과발현은 단백질 과발현이다.

[0099] "치료" 는 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 치료적 처치 및 예방적 또는 방지적 방안 둘 모두를 지칭하는데, 여기서 본 목적은 표적화된 병리적 병태 또는 장애를 예방하거나 또는 속도를 늦추는 (줄이는) 것이다. 특정 구현예에서, 용어 "치료" 는 인간을 포함하는 포유동물의 질환에 대한 치료의 임의의 투여 또는 적용을 포괄하는 의미를 가지고, 질환 또는 질환의 진행을 예방하거나 늦추는 것; 예를 들어 퇴행을 유발하는 질환을 부분적 또는 완전히 경감시키거나, 또는 손실, 누락 또는 불량성 기능을 복구하거나 회복하는 것; 비효율적인 프로세스를 자극하는 것; 또는 감소된 중증도를 갖도록 질환을 안정화시키는 것을 포함한다. 용어 "치료" 는 또한 임의의 표현 형질의 중증도를 감소시키는 것 및/또는 상기 형질의 발병률, 정도 또는 가능성을 감소시키는 것을 포함한다. 치료를 필요로 하는 사람들은 장애를 이미 가진 사람들뿐만 아니라 장애를 갖기 쉬운 사람들 또는 장애가 예방될 하는 사람들을 포함한다.

[0100] 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적인 약물의 양을 지칭한다. 특정 구현예에서, 유효량은 원하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해, 필요한 투여량에서 그리고 시간 동안 효과적인 양을 지칭한다. 본 발명의 FGFR2 억제제 및/또는 PD-1/PD-L1 억제제의 치료적 유효량은 인자, 예컨대 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 항체 또는 항체들의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료적 유효량은 항체 또는 항체들의 임의의 독성 또는 해로운 효과가 치료적 유익한 효과보다 큰 양을 포함한다. 일부 구현예에서, 표현 "유효량" 은 암의 치료를 위해 효과적인 항체의 양을 지칭한다.

[0101] 하나 이상의 추가의 치료제와 "병용하는" 투여는 동시(공존) 투여 및 임의의 순서의 연속 (순차) 투여를 포함한다.

[0102] "약제학적으로 허용가능한 담체"는 대상체에 투여를 위해 "약제학적 조성물"을 함께 포함하는 치료제와 같이 사용을 위한 당해 기술에서 종래의 무독성 고형, 반고형, 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질, 제형 보조제, 또는 담체를 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 채용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비-독성이고, 그리고 상기 제제의 다른 성분과 혼화성이다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 제형에 대해 적절히 이용된다.

예를 들면, 치료제를 경구로 투여하는 경우, 캐리어는 겔 캡슐일 수 있다. 치료제를 피하로 투여하는 경우, 캐리어는 피부에 과민하지 않으며, 주사 부위에 반응을 일으키지 않는 것이 이상적이다.

[0103] 추가의 정의는 이어지는 본문에 제공된다.

[0104] **예시적인 FGFR2 억제제**

[0105] 본원에서의 방법 및 조성물의 FGFR2 억제제는 FGFR2 항체, FGFR2 ECD, 또는 FGFR2 ECD 융합 분자일 수 있다.

[0106] **예시적인 FGFR2 항체**

[0107] FGFR2 항체를 수반하는 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 인간화 항체, 키메라 항체, 또는 인간 항체일 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')₂로부터 선택될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택될 수 있다. 본원에 기술된 조성물 또는 방법 중 임의의 것에서, FGFR2 항체는 IgG일 수 있다. 본원에 기술된 방법 중 임의의 것에서, 항체는 IgG1 또는 IgG3일 수 있다.

[0108] 예시적인 FGFR2 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 것 보다 낮은 친화성을 갖는 FGFR2-IIIc에 결합한다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc에 검출가능하게 결합하지 않는다.

[0109] 본원의 구현예에 사용하기 위한 예시적인 FGFR2-IIIb 항체는 본원에 참고로서 구체적으로 편입된 미국 특허 번호 8,101,723 B2 (2012년 1월 24일자 발행)에 기재된 HuGAL-FR21 항체이다. 미국 특허 번호 8,101,723 B2의 도 13 및 14는 HuGAL-FR21의 가변 영역 및 전장 성숙한 항체 사슬의 아미노산 서열을 보여주며, 본원에 참고로 편입되어 있다. 항체 HuGAL-FR21의 중쇄 가변 영역 서열은 미국 특허 번호 8,101,723 B2의 도 13에서 밑줄로 표시되어 있으며, 본원에 참고로 구체적으로 편입되어 있다. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다. 본원의 구현예에 사용될 수 있는 추가의 항체는 특정 탈푸코실화된 FGFR2-IIIb 항체가 기재되어 있고, 본원에 참고로 편입된 미국 특허 공개번호 2015-0050273-A1에 기재된 것들을 포함한다.

[0110] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 초가변 영역 (HVR; 예컨대, CDR)을 포함한다: (a) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및, (f) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0111] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 중쇄 가변 영역 및 적어도 일부의 중쇄 불변 영역을 포함하는 적어도 하나의 중쇄, 및 경쇄 가변 영역 및 적어도 일부의 경쇄 불변 영역을 포함하는 적어도 하나의 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 2개 중쇄 (여기서 각 중쇄는 중쇄 가변 영역 및 적어도 일부의 중쇄 불변 영역을 포함), 및 2개 경쇄 (여기서 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 및 적어도 일부의 경쇄 불변 영역을 포함). 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄: 서열 번호: 2, 및 하기의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄: 서열 번호: 3. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0112] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함하는 6개의 HVR을 포함한다: (a) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및, (f) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 상기 기술된 6개 HVR을 포함하고, 그리고 FGFR2-IIIb에 결합한다. 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc에 결합하지 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0113] 일 양태에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함하는 6개의 HVR를 포함하는 FGFR2-IIIb 항체와 경쟁한다: (a) 서열

번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; (c) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3; (d) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (e) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및, (f) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0114] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1; (b) 서열 번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2; 및 (c) 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0115] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기로부터 선택되는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함한다: (a) 서열 번호: 9의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1; (b) 서열 번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2; 및 (c) 서열 번호: 11의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0116] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: (a) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VH HVR 서열을 포함하는 VH 도메인: (i) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6, (ii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7, 및 (iii) 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-H3: 서열 번호: 8; 및 (b) 하기로부터 선택된 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 3개 모두의 VL HVR 서열을 포함하는 VL 도메인: (i) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9, (ii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10, 및 (c) 하기의 아미노산 서열로부터 선택된 HVR-L3: 서열 번호: 11. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0117] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열을 포함한다: 서열 번호: 4. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 이러한 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc와의 검출가능한 결합 없이 FGFR2-IIIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 4. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 하기에서의 VH 서열: 서열 번호: 5 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0118] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL) 서열을 포함한다: 서열 번호: 5. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 이러한 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc와의 결합 없이 FGFR2-IIIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 5. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 하기에서의 VL 서열: 서열 번호: 4 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0119] 일부 구현예에서, FGFR2-IIIb 항체는 하기를 포함한다: 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 서열: 서열 번호: 4 및

하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 (VL): 서열 번호: 5. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VH 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하고, 그리고 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 VL 서열은 참조 서열에 대하여 치환 (예를 들어, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIb에 대해 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 상기 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIc와의 결합 없이 FGFR2-IIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 4. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 5. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, FGFR2-IIb 항체는 하기를 포함한다: 하기에서의 VH 서열: 서열 번호: 4 및 하기에서의 VL 서열: 서열 번호: 5 (하나의 서열 또는 둘 모두의 서열의 번역-후 변형 포함). 특정 구현예에서, VH 는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8; 그리고 VL 은 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3 개 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0120] 일부 구현예에서, FGFR2-IIb 항체는, 상기 제공된 구현예 중 임의의 것의 VH, 및 상기 제공된 구현예 중 임의의 것의 VL.일 구현예에서, 항체는 하기를 포함한다: 하기에서의 VH 및 VL 서열: 서열 번호: 4 및 서열 번호: 5 각각 (상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0121] 일부 구현예에서, FGFR2-IIb 항체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다: 서열 번호: 2. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 중쇄 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 상기 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIc와의 검출가능한 결합 없이 FGFR2-IIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 2. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, FGFR2-IIb 항체 중쇄는 하기를 포함한다: 하기에서의 VH 서열: 서열 번호: 2 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, 중쇄는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0122] 일부 구현예에서, FGFR2-IIb 항체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다: 서열 번호: 3. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 경쇄 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 상기 FGFR2-IIb 항체는 FGFR2-IIc와의 검출가능한 결합 없이 FGFR2-IIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 3. 특정 구현예에서, 상기 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR에서) 발생한다. 임의로, FGFR2-IIb 항체 경쇄는 하기를 포함한다: 하기에서의 VL 서열: 서열 번호: 3 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, 경쇄는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3 개 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0123] 일부 구현예에서, FGFR2-IIb 항체는 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 중쇄 서열을 포함한다: 서열 번호: 2 및 하기의 아미노산 서열과 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 서열: 서열 번호: 3. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 중쇄 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 상기 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc와의 검출가능한 결합 없이 FGFR2-IIIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일성을 갖는 경쇄 서열은 참조 서열에 관하여 치환 (예를 들면, 보존적 치환), 삽입, 또는 결실을 함유하지만, 그 서열을 포함하는 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIb에 결합하는 능력을 보유한다. 특정 구현예에서, 상기 FGFR2-IIIb 항체는 FGFR2-IIIc와의 검출가능한 결합 없이 FGFR2-IIIb에 선택적으로 결합하는 능력을 유지한다. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 2. 특정 구현예에서, 총 1 내지 10개의 아미노산은 하기에서 치환되고, 삽입되고/되거나 결실되었다: 서열 번호: 3. 특정 구현예에서, 치환, 삽입 또는 결실은 HVR 이외의 영역(즉, FR 에서)에서 발생한다. 임의로, FGFR2-IIIb 항체 중쇄는 하기를 포함한다: 하기에서의 VH 서열: 서열 번호: 2 (상기 서열의 번역 후 변형 포함), 그리고 FGFR2-IIIb 항체 경쇄는 하기에서의 VL 서열을 포함한다: 서열 번호: 3 (이는 상기 서열의 번역 후 변형을 포함함). 특정 구현예에서, 중쇄는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8; 그리고 경쇄는 하기로부터 선택된 1, 2, 또는 3개 HVR을 포함한다: (a) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9; (b) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및 (c) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11. 일부 구현예에서, 항체는 탈푸코실화된 것이다. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0124] 추가의 예시적인 FGFR2 항체는 본원에 참고로 편입된 미국 특허 번호 8,101,723 B2에 기재된 GAL-FR22 및 GAL-FR23 항체이다. GAL-FR22의 경쇄 및 중쇄 가변 영역은, 예를 들어, 특허 번호 8,101,723 B2 (본원에 참고로서 편입됨)에 서열 번호: 7 및 8로서 제공되어 있고, 한편 카바트(Kabat) CDRs 및 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 또한 상기 특허의 도 16에 제공되어 있다. 하이브리도마를 생성하는 GAL-FR21, GAL-FR22 및 GAL-FR23은 각각 ATCC 번호 9586, 9587, 및 9408로서 2008년 11월 6일, 11월 6일 및 8월 12일자로 Manassas VA, USA, 20108, PO 박스 1549에 있는 미국 종균 협회에 보관되어 있다. 따라서, 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 상기 3종의 하이브리도마 균주 중 하나로부터 수득된 항체의 아미노산 서열을 포함하는 항체이다.

[0125] GAL-FR22의 경쇄 및 중쇄 가변 영역은, 또한 하기로서 본원에 제시된다: 서열 번호: 39 및 43, 한편 카바트 CDR은 하기로서 본원에 제시된다: 서열 번호: 40-42 및 44-46 (본원에). 따라서, 일부 구현예에서 FGFR2-IIIb 항체 중쇄 가변 영역은 하기를 포함한다: (i) 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; (ii) 서열 번호: 41의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 (iii) 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3; 및 하기를 포함하는 경쇄 가변 영역: (iv) 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1; (v) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2; 및 (vi) 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3.

[0126] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 중쇄 가변 도메인이 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다: 서열 번호: 39. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는, 경쇄 가변 도메인이 서열 번호: 43의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일한, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, FGFR2-IIIb 항체를 포함한다: 서열 번호: 43. 일부 구현예에서, 중쇄 가변 도메인은 서열 번호: 39의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 39, 그리고 경쇄 가변 도메인은 서열 번호: 43의 아미노산 서열과 적어도 95%, 예컨대 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일하거나, 또는 하기의 아미노산 서열을 포함한다: 서열 번호: 43. 일부 구현예에서, 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

[0127] **탈푸코실화된 FGFR2 항체**

[0128] 일부 구현예에서, FGFR2 항체, 예를 들어 FGFR2-IIIb 항체는 상기에 기재된 바와 같이, Fc 영역에 부착된 (직접적으로 또는 간접적으로) 푸코스가 결핍된 탄수화물 구조를 가지고 (즉, 탈푸코실화된 항체), 즉 상기 항체는 탈푸코실화되어 있다. 일부 구현예에서, 탈푸코실화된 항체는 Asn297에서 푸코스가 결여된 IgG1 또는 IgG3 항체이다.

- [0129] 여기서, 복수의 이러한 항체가 적어도 95% 탈푸코실화된 항체를 포함하는 경우, 항체가 탈푸코실화된 것으로 간주한다. 푸코스의 양은 Asn 297에 부착된 모든 당구조 (예를 들면, 복합, 하이브리드 및 다(high) 만노스 구조)의 합계에 대한 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스의 평균 양을 계산함으로써 예측될 수 있다. 항체에서 푸코스를 검출하는 비제한 예시적인 방법은 하기를 포함한다: MALDI-TOF 질량 분광분석법 (참조: 예를 들면, WO 2008/077546), 방출된 형광 표지된 올리고사카라이드의 HPLC 측정 (참조: 예를 들면, Schneider et al., "N-Glycan analysis of monoclonal antibodies and other glycoproteins using UHPLC with fluorescence detection," Agilent Technologies, Inc. (2012); Lines, *J. Pharm. Biomed. Analysis*, 14: 601-608 (1996); Takahashi, *J. Chrom.*, 720: 217-225 (1996)), 방출된 형광 표지된 올리고사카라이드의 모세관 전기영동 측정 (참조: 예를 들면, Ma et al., *Anal. Chem.*, 71: 5185-5192 (1999)), 및 단당류 조성물 측정을 위한 펄스 암페로메트릭 검출을 이용한 HPLC (참조: 예를 들면, Hardy, et al., *Analytical Biochem.*, 170: 54-62 (1988)).
- [0130] Asn297은 Fc 영역에서의 대략 위치 297 (Fc 영역 잔기의 EU 넘버링)에 배치된 아스파라긴 잔기를 지칭하지만; 그러나, 주어진 항체 서열 중, Asn297은, 항체내 작은 서열 변이로 인해, 위치 297의 약 ± 3 아미노산 업스트림 또는 다운스트림, 즉, 위치 294 와 300 사이에 또한 배치될 수 있다. 본 명세서에 기재된 FGFR2-IIb 항체에서, Asn297은 서열 QYNST에서 발견되고, 하기로 나타난 서열표에서 굵게 밑줄로 표시되어 있다: 서열 번호: 2.
- [0131] 푸코실화 변이체는 ADCC 작용을 증진시켰을 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 공보 제US 2003/0157108호(Presta, L.); US 제2004/0093621호(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)를 참조한다. “탈푸코실화된” 또는 “푸코스-결핍” 항체와 관련된 공보의 예는 다음을 포함한다: US 2003/0157108; WO 2000/61739; WO 2001/29246; US 2003/0115614; US 2002/0164328; US 2004/0093621; US 2004/0132140; US 2004/0110704; US 2004/0110282; US 2004/0109865; WO 2003/085119; WO 2003/084570; WO 2005/035586; WO 2005/035778; WO2005/053742; WO2002/031140; Okazaki et al. *J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004); Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004). 탈푸코실화된 항체를 생성할 수 있는 세포주의 예시는 하기를 포함한다: 단백질 푸코실화가 결핍된 Lec13 CHO 세포 (Ripka et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)); 미국 특허 출원 번호 US 2003/0157108 A1, Presta, L; 및 WO 2004/056312 A1, Adams et al., 특허 실시예 11), 및 녹아웃 세포주, 예컨대 작용성 알파-1,6-푸코실전달효소 유전자, FUT8가 결여된 세포주, 예컨대, 녹아웃 CHO 세포 (참고, 예컨대, Yamane-Ohnuki et al. *Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, 94(4):680-688 (2006); 및 WO2003/085107).
- [0132] 본원에서의 FGFR2 항체는 또한 이등분한 올리고당을 갖고, 예를 들면, 여기에서 항체의 Fc 영역에 부착된 2분지 올리고당은 GlcNAc에 의해 이등분된다. 상기 항체는 감소된 푸코실화 및/또는 개선된 ADCC 작용을 가질 수 있다. 상기 항체의 예는, 예를 들면, WO 2003/011878 (Jean-Mairet et al.); 미국 특허 번호 6,602,684 (Umana et al.); 및 US 2005/0123546 (Umana et al.)에 기재된다. 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 Fc 영역에 부착된 올리고당 중 적어도 하나의 갈락토스 잔기를 갖는다. 상기 항체는 CDC 작용을 개선시켰을 수 있다. 상기 항체는, 예를 들면, WO 1997/30087 (Patel et al.); WO1998/58964(Raju, S.); 및 WO 1999/22764 (Raju, S.)에 기재된다.
- [0133] 본 발명의 일부 구현예에서, 탈푸코실화된 FGFR2 항체는 푸코스를 포함하는 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체보다 더 효과적으로 인간 효과기 세포의 존재 하에서 ADCC를 증대한다. 일반적으로, ADCC 활성은 미국 특허 공보 번호 2015-0050273 A1에 개시된 시험관내 ADCC 검정을 사용하여 예측될 수 있으나, 예를 들어, 동물 모델 등에서 ADCC 활성을 예측하기 위한 기타 검정 또는 방법이 고려된다.
- [0134] 일부 구현예에서, FGFR2 항체는 하기의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함한다: 서열 번호: 2 및 3. 일부 구현예에서, 하기의 중쇄 및 경쇄 서열을 포함하는 항체가 탈푸코실화된다: 서열 번호: 2 및 3.
- [0135] **FGFR2 ECD 및 FGFR2 ECD 융합 분자**
- [0136] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 FGFR2 ECD, 예컨대 FGFR2 ECD 융합 분자이다. FGFR2 ECD 융합 분자는 융합 상대 예컨대 폴리머, 폴리펩티드, 친유성 모이어티, 및 석시닐기를 포함할 수 있다. 예시적인 폴리펩티드 융합 상대는 혈청 알부민 및 항체 Fc 도메인을 포함한다. 더욱이 예시적인 폴리머 융합 상대는 비제한적으로, 분지형 및/또는 선형 사슬을 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 내포하는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 예시적인 융합 상대는 비제한적으로, 면역글로불린 Fc 도메인, 알부민, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 예시적인 Fc 도메인의 아미노산 서열이 하기에 도시된다: 서열 번호: 24 내지 26.
- [0137] 예시적인 FGFR2 ECD 및 FGFR2 ECD 융합 분자는 PCT 공개 WO 2007/014123에 기재된 것들을 포함한다. FGFR2 ECD

및 FGFR2 ECD 융합 분자는 FGFR2-IIIb 또는 FGFR2-IIIc BCD의 구성을 내포하는 원상태 ECD 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, FGFR2 ECD 및 FGFR2 ECD 융합 분자는 C-말단에서 계산하여 하나 이상 최대 22개까지의 아미노산 잔기의 C-말단 결실을 갖는 FGFR2 ECD를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 FGFR2 ECD는 그의 FGF 리간드 결합 활성 중 적어도 하나는 유지한다. 일부 구현예에서, FGFR2 ECD는 C-말단에서 최대 22개의 아미노산이 결실되었다. 일부 구현예에서, 상기 결실은 원상태 전장 FGFR2-IIIb의 아미노산 잔기 357 또는 원상태 전장 FGFR2-IIIc의 아미노산 잔기 359에서 발린 잔기까지 확장하거나 포함하지 않는다.

[0138] 예를 들어, 일부 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 14, 그러나 여기서 아미노산 잔기는 아미노-말단 및/또는 카복시-말단으로부터 결실되었고, 그리고 수득된 분자는 FGF2에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 15, (하기의 아미노산 서열과 상응함: 서열 번호: 14), 그러나 마지막 3개의 카복시-말단 아미노산 잔기, YLE가 결실되었다. 상기 변이체의 추가 예시는 하기를 포함한다: C-말단 4개 아미노산 잔기가 결실된 것들 (서열 번호: 16), (C-말단 5 아미노산 잔기가 결실됨) (서열 번호: 17), (C-말단 8 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 18), (C-말단 9 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 19), (C-말단 10 아미노산 잔기가 결실됨) (서열 번호: 20), (C-말단 14 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 21), (C-말단 15 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 22), (C-말단 16 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 23), (C-말단 17 아미노산 잔기가 결실된 것들) (서열 번호: 24), (모두 천연 FGFR2-IIIb 또는 FGFR2-IIIc 서열과 비교하여). 임의의 상기 FGFR2 ECD 단편은 상시 기재된 임의의 융합 상대와 커플링하여 FGFR2 ECD 융합 분자를 형성할 수 있다.

[0139] 특정 구현예에서, FGFR2 ECD 서열에서 적어도 하나의 아미노산이 돌연변이되어 폴리펩티드의 해당 부위에서 당화를 예방할 수 있다. 당화될 수 있는 FGFR2 ECD 아미노산의 비제한적인 예시는 하기 중 N62, N102, N207, N220, N244, N276, N297, 및 N310을 포함한다: 서열 번호: 28.

[0140] 추가의 예시적인 FGFR2 ECD 및 FGFR2 ECD 융합 분자는 PCT 공보 번호 WO2010/017198에 기술된 것들을 포함한다. 여기서는 FGFR2 ECD의 "산 박스" 영역에서 돌연변이된 FGFR2 ECD 및 FGFR2 ECD 융합 분자를 포함한다. 이와 같은 FGFR2 ECD 산성 영역의 돌연변이 단백질은 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자로서 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 FGFR2 짧은 산 박스 대신에 FGFR1 짧은 산 박스를 포함한다. 예를 들어, FGFR2 ECD 잔기 111 내지 118 (서열 번호: 28)은 하기로 대체될 수 있다: FGFR1 ECD 잔기 105 내지 112 (서열 번호: 29). 일부 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 하기의 아미노산 서열을 포함하며: 서열 번호: 30. 일부 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 하기의 아미노산 서열 중 임의의 것을 포함한다: 서열 번호: 31-34. 임의의 "산 박스" 돌연변이체 FGFR2 ECD 서열, 예컨대 서열 번호:30은 또한 상기 기재된 임의의 상기 C-말단 결실 FGFR2 ECD 서열 (서열 번호: 15-24)과 조합할 수 있고, 선택적으로, 1종 이상의 융합 분자 (예를 들면, 서열 번호: 32-34)와 연결할 수 있다.

[0141] 특정 구현예에서, FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 신호 펩티드가 결핍되어 있다. 특정 구현예에서, FGFR2 ECD는 적어도 하나의 신호 펩티드를 포함하며, 이는 천연 FGFR2 신호 펩티드 및/또는 이중성 신호 펩티드, 예컨대 FGFR1, FGFR3, 또는 FGFR4 유래의 것으로부터 선택될 수 있다.

[0142] FGFR2 ECD 융합 분자의 경우, 융합 상대는 폴리펩티드의 아미노-말단 또는 카복시-말단과 연결될 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리펩티드 및 융합 상대는 공유결합되어 있다. 융합 상대가 또한 폴리펩티드일 경우 ("융합 상대 폴리펩티드"), 폴리펩티드 및 융합 상대 폴리펩티드는 연속 아미노산 서열의 일부일 수 있다. 이와 같은 경우에, 폴리펩티드 및 융합 상대 폴리펩티드는 상기 폴리펩티드 및 융합 상대 폴리펩티드를 암호화하는 암호화 서열로부터 단일 폴리펩티드로 변환될 수 있다. 특정 구현예에서, FGFR2 ECD 융합 분자는 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 산성 영역 뮤테인 및 융합 상대 사이의 "GS" 링커를 함유한다. 특정 구현예에서, 폴리펩티드 및 융합 상대는 다른 수단, 예컨대, 예를 들면, 펩티드 결합 이외의 화학적 연결을 통해 공유 결합된다. 특정 구현예에서, 폴리펩티드 및 융합 상대는 비공유 결합된다. 상기 특정 구현예에서, 이들은 예를 들면 결합 쌍을 이용하여 연결될 수 있다. 예시적인 결합 쌍은 비제한적으로, 바이오틴 및 아비딘 또는 스트렙타비딘, 항체 및 그것의 항원 등을 포함한다.

[0143] **예시적인 PD-1/PD-L1 억제제**

[0144] 예시적인 PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1, 예컨대 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체를 억제하는 항체를 포함한다. 항체는, 인간화된 항체, 키메라성 항체, 마우스 항체, 인간 항체, 및 본 명세서에서 논의된 중쇄 및/또는 경쇄 CDR을 포함하는 항체일 수 있다. PD-1/PD-L1 억제제는 또한 PD-1와 PD-L1의 결합을 차단하는 융합 분자 예컨대

AMP-224, 억제성 PD-1 폴리펩티드 예컨대 PD-L1와의 결합을 위해 PD-1과 경쟁할 수 있는 AUR-012를 포함한다.

[0145] **예시적인 PD-1/PD-L1 항체**

[0146] PD-1은 활성화된 T 및 B 세포에 의해 발현된 주요 면역 관문 수용체이고, 면역억제를 중재한다. PD-1은 CD28, CTLA-4, ICOS, PD-1, 및 BTLA를 포함하는, CD28 계열의 수용체의 구성원이다. PD-1에 대한 2개의 세포 표면 당단백질 리간드, 프로그램된 사멸 리간드-1 (PD-L1) 및 프로그램된 사멸 리간드-2 (PD-L2)가 확인되었다. 이들 리간드는 항원-제시 세포 뿐만 아니라 많은 인간 암에서 발현되고, PD-1에 결합 시 T 세포 활성화 및 사이토카인 분비가 하향 조절되는 것으로 나타났다. PD-1/PD-L1 상호작용의 억제는 전임상 모델에서 강력한 항종양 활성을 중재한다.

[0147] 고친화력으로 PD-1에 특이적으로 결합하는 인간 단클론성 항체 (HuMAb)는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다. 다른 항-PD-1 mAb는 예를 들면, 미국 특허 번호 6,808,710, 7,488,802, 8,168,757 및 8,354,509, 및 PCT 공개 번호 WO 2012/145493에 기재되어 있다. 각각의 항-PD-1 HuMAb는 미국 특허 번호 8,008,449에 개시되어 있다: (a) 비아코어(Biacore) 바이오센서 시스템을 이용한 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 1×10^{-7} M이하의 K_D 를 갖는 인간 PD-1에 결합하고; (b) 실질적으로 인간 CD28, CTLA-4 또는 ICOS에 결합하지 않고; (c) 실질적으로 혼합된 림프구 반응 (MLR) 검정에서 T-세포 증식을 증가시키고; (d) MLR 검정에서 인터페론- γ 생산을 증가시키고; (f) 인간 PD-1 및 사이노몰구스 원숭이 PD-1에 결합하고; (g) PD-L1 및/또는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것을 억제하고; (h) 항원-특이적인 메모리 반응을 자극하고; (i) 항체 반응을 자극하고; 및/또는 (j) **생체내** 종양 세포 성장을 억제한다. 본 발명에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고, 상기 특징 (a) 내지 (j) 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 또는 적어도 5개를 나타내는 항체를 포함한다.

[0148] 일 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙이다. 니볼루맙 ("Opdivo[®]"로도 공지됨; 이전에 5C4, BMS-936558, MDX-1106, 또는 ONO-4538로 지정됨)은 PD-1 리간드 (PD-L1 및 PD-L2)와의 상호작용을 선택적으로 방해함으로써 항종양 T-세포 기능의 하향 조절을 차단하는 완전 인간 IgG4 (S228P) PD-1 면역 관문 억제제 항체이다 (미국 특허 번호 8,008,449; Wang *et al.*, 2014 *Cancer Immunol Res.* 2(9):846-56).

[0149] 또 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 캄브롤리주맙이다. 캄브롤리주맙 ("Keytruda[®]", 람브롤리주맙, 및 MK-3475 로도 공지됨)은 인간 세포 표면 수용체 PD-1 (프로그램된 사멸-1 또는 프로그램된 세포 사멸-1)에 대항하여 지향된 인간화 단클론성 IgG4 항체이다. 캄브롤리주맙은 예를 들면, 미국 특허 번호 8,900,587에 기재되어 있고; 또한 하기 주소의 사이트를 참조한다: "www" dot "cancer" dot "gov" slash "drugdictionary?cdrid=695789" (최종 접속: 2014년 12월 14일). 캄브롤리주맙은 재발된 또는 난치성 흑색종의 치료용으로 FDA에 의해 승인받았다.

[0150] 다른 구현예에서, 항-PD-1 항체는 MEDI0608(이전에 AMP-514)이며, 이는 PD-1 수용체에 대한 단클론 항체이다. MEDI0608는 예를 들어, 하기에 기술된다: 미국 특허 번호 8,609,089, B2 또는 인터넷 사이트: "www" dot "cancer" dot "gov" slash "drugdictionary?cdrid=756047" (2014년 12월 14일에 최종 접속됨).

[0151] 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체는 인간화 단클론성 항체인 피딜리주맙 (CT-011)이다. 피딜리주맙은 하기에 기술된다: 미국 특허 번호 8,686,119 B2 또는 WO 2013/014668 A1.

[0152] 상기 개시된 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 인간 PD-1에 특이적으로 결합하고 인간 PD-1에 결합하기 위해 니볼루맙과 교차-경쟁하는 단리된 항체를 포함한다 (참조: 예를 들면, 미국 특허 번호 8,008,449; WO 2013/173223). 항원에 결합하기 위한 항체의 교차-경쟁 능력은 이들 항체가 항원의 동일한 에피토프 영역에 결합하는 능력, 및 다른 교차-경쟁 항체가 해당 특정한 에피토프 영역에 결합하는 것을 입체적으로 방해하는 능력을 나타낸다. 이들 교차-경쟁 항체는 PD-1과 동일한 에피토프 영역에 결합하기 때문에 니볼루맙과 매우 유사한 기능성 특성을 가질 것이 예측된다. 교차-경쟁 항체는 표준 PD-1 결합 검정, 예컨대 비아코어 분석, ELISA 검정 또는 유세포측정에 의해 니볼루맙과 교차-경쟁하는 능력에 기반하여 쉽게 확인될 수 있다 (참조: 예를 들면, WO 2013/173223).

[0153] 특정 구현예에서, 니볼루맙과 인간 PD-1에 결합하기 위해 교차-경쟁하거나, 또는 니볼루맙과 동일하게 인간 PD-1의 에피토프 영역에 결합하는 항체는 단클론성 항체이다. 인간 대상체에 투여하기 위해, 이들 교차-경쟁 항체는 키메라성 항체일 수 있거나, 또는 인간화된 또는 인간 항체일 수 있다.

- [0154] 상기 개시된 발명의 방법에서 사용가능한 항-PD-1 항체는 또한 상기 항체의 항원-결합 부분을 포함한다. 그 예로는 (i) Fab 단편, V_L , V_H , C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어진 1가 단편; (ii) $F(ab')_2$ 단편, 힌지 영역에서 디설파이드 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; (iii) V_H 및 C_H1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 및 (iv) 항체의 한쪽 팔의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어진 Fv 단편을 포함한다.
- [0155] PD-1/PD-L1 억제제인 비제한적인 예시적인 융합 분자는 AMP-224(Amplimmune, GlaxoSmithKline)이다. PD-1/PD-L1 억제제인 폴리펩티드의 비제한적 예시는 AUR-012이다.
- [0156] **예시적인 항체 불변 영역**
- [0157] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 FGFR2 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 1종 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ 로부터 선택된 이소형의 것이다.
- [0158] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직할 때, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 항체가 선택된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하고, 여기서 N297은 푸코실화되어 있지 않다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 인간 IgG1 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.
- [0159] 본 명세서 및 청구범위에 걸쳐, 달리 명백하게 기술되거나 본 분야의 숙련가에게 공지되지 않는 한, 번역글로 불린 중쇄에서 잔기의 넘버링은 명시적으로 본원에 참고로 편입된 하기 문헌에서의 EU 인덱스에 따른 것이다: Kabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991). "카바트에서의 EU 인덱스"는 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다.
- [0160] 특정 구현예에서, 본 발명의 항체는, 야생형 IgG 또는 야생형 항체의 Fc 영역과 비교하여, 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 변이체 Fc 영역을 포함한다. 특정 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 야생형 항체의 Fc 영역 내에 2종 이상의 아미노산 치환을 가진다. 특정 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 야생형 항체의 Fc 영역 내에 3종 이상의 아미노산 치환을 가진다. 특정 구현예에서, 변이체 Fc 영역은 본원에 기술된 적어도 1개, 2개, 또는 3개 이상의 Fc 영역 아미노산 치환을 갖는다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 친계 항체의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성을 가질 것이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 친계 항체의 Fc 영역과 적어도 약 90% 상동성을 가질 것이다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 친계 항체의 Fc 영역과 적어도 약 95% 상동성을 가질 것이다.
- [0161] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 항체는 항체가 당화되는 정도를 증가시키거나 감소시키도록 변형된다. 항체에 대한 당화 부위의 부가 또는 결실은 아미노산 서열을 변경시킴으로써 편리하게 달성될 수 있어서 하나 또는 그 초과 당화 부위는 제조 또는 제거된다.
- [0162] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 여기에 부착된 탄수화물은 변경될 수 있다. 포유동물 세포에 의해 생산된 원상태 항체는 전형적으로 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 대한 N-연결부에 의해 일반적으로 부착되는 분지형, 2분지형 올리고당을 포함한다. 참조: 예를 들면, Wright *et al.* *TIBTECH* 15:26-32(1997). 올리고당은 다양한 탄수화물, 예를 들면, 만노스, N-아세틸 글루코사민 (GlcNAc), 갈락토스, 및 시알산, 뿐만 아니라 2분지형 올리고당 구조의 "줄기"에서 GlcNAc에 부착된 푸코스를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 특정한 개선된 특성을 갖는 항체를 생성하기 위해 본 발명의 항체에서 올리고당의 변형이 이루어질 수 있다.
- [0163] 항체는 또한 아미노-말단 리더 연장을 가질 수 있다. 예를 들면, 아미노-말단 리더 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기는 항체의 임의의 하나 이상의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단에 존재한다. 예시적인 아미노-말단 리더 확장은 항체의 하나 또는 양 경쇄 상에 존재하는 세 아미노산 잔기, VHS를 포함하거나 이로 구성된다.
- [0164] 인간 FcRn 고-친화도 결합 폴리펩티드의 *생체내* 또는 혈청 반감기가 예를 들어 하기에 결정될 수 있다: 변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드가 투여되는, 비-인간 영장류에서, 인간에서, 또는 형질전환 마우스에서. 또한 참고: 예를 들면, Petkova *et al.* *International Immunology* 18(12):1759-1769 (2006).
- [0165] **예시적인 키메라성 항체**

- [0166] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 FGFR2 또는 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체는 키메라 항체이다. 특정 키메라 항체는, 예를 들면 하기에 기재되어 있다: 미국 특허 번호 4,816,567 및 Morrison *et al.*, (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984)). 일 예에서, 키메라 항체는 비-인간 가변 영역(예컨대, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 또는 비-인간 영장류, 예컨대 원숭이에서 유도된 가변 영역)과 인간 불변 영역을 포함한다. 추가의 예에서, 키메라 항체는 부류 또는 하위부류가 친계 항체의 부류로부터 변화된 "부류 스위칭된" 항체이다. 키메라 항체는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.
- [0167] 비제한 예시적인 키메라성 항체는 본 명세서에 기재된 중쇄 HVR1, HVR2, 및 HVR3, 및/또는 경쇄 HVR1, HVR2, 및 HVR3 서열을 포함하는 FGFR2 또는 PD-1/PD-L1에 대항하는 키메라성 항체를 포함한다.
- [0168] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ 로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.
- [0169] 전술한 바와 같이, 효과기 기능이 바람직한지 여부는 항체에 대해 의도된 특정한 치료 방법에 의존할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직할 때, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항체가 선택된다. 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 경우, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 키메라 항체가 선택된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 키메라 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하고, 여기서 N297은 포코실화되어 있지 않다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 키메라 항체는 인간 IgG1 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.
- [0170] **예시적인 인간화된 항체**
- [0171] 일부 구현예에서, FGFR2 또는 PD-1/PD-L1과 결합하는 인간화된 항체가 사용된다. 인간화된 항체는 치료 분자로서 유용한데, 이는 인간화된 항체가 비-인간 항체에 대한 인간 면역 반응 (예컨대 인간 항-마우스 항체 (HAMA) 반응)을 감소 또는 증가시키기 때문으로, 항체 치료제에 대한 면역 반응을 유발하고, 치료의 유효성을 감소시킬 수 있다.
- [0172] 특정 구현예에서, 키메라 항체는 인간화된 항체이다. 전형적으로, 비-인간 항체는 인간화되어 인간에 대한 면역 원성이 감소되어 있고 친계 비-인간 항체의 특이성 및 친화성을 보유한다. 일반적으로, 인간화 항체는, HVR 또는 CDR, (또는 그 일부)가 비인간 항체로부터 유도되고, FR (또는 그 일부)가 인간 항체 서열로부터 유도되는 하나 이상의 가변 도메인을 포함한다. 인간화된 항체는 임의로 또한 인간 불변 영역의 적어도 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화된 항체에서 일부 FR 잔기들은 예를 들어, 항체 특이성 또는 친화도를 복구하거나 개선시키기 위해 비-인간 항체 (예를 들어, HVR 잔기가 유래된 항체) 기원의 상응하는 잔기들로 치환된다.
- [0173] 인간화 항체 및 이의 제조 방법은, 예를 들면, 하기에 고찰되고: Almagro and Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13: 1619-1633, 추가로 예컨대, 하기에 기재된다: Riechmann *et al.*, (1988) *Nature* 332:323-329; Queen *et al.*, (1989) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86: 10029-10033; 미국 특허 번호 5, 821,337, 7,527,791, 6,982,321, 및 7,087,409; Kashmiri *et al.*, (2005) *Methods* 36:25-34 (SDR(a-CDR)그래프팅 기재); Padlan, (1991) *Mol. Immunol.* 28:489-498 ("재표면화" 기재); Dall'Acqua *et al.*, (2005) *Methods* 36:43-60 ("FR서플링" 기재); 및 Osbourn *et al.*, (2005) *Methods* 36:61-68 and Klimka *et al.*, (2000) *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (FR서플링에 대한 "유도된 선택" 접근법을 기재함).
- [0174] 인간화를 위해 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: "베스트-피트" 방법을 사용하여 선택된 프레임워크 영역 (참고: 예컨대, Sims *et al.* (1993) *J. Immunol.* 151: 2296); 특정 서브그룹의 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 인간 항체의 컨센서스 서열로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Carter *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285; and Presta *et al.* (1993) *J. Immunol.* 151:2623); 인간 성숙(체세포적으로 돌연변이된) 프레임워크 영역 또는 인간 생식계열 프레임워크 영역(참고: 예를 들면, Almagro and Fransson, (2008) *Front. Biosci.* 13:1619-1633; 및 스크리닝 FR 라이브러리로부터 유래된 프레임워크 영역 (참고: 예를 들어, Baca *et al.*, (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 및 Rosok *et al.*, (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618).
- [0175] 일부 구현예에서, 인간화 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ 로부터

터 선택된 이소형의 것이다.

[0176] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직할 경우, 항체는 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 인간화 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하고, 여기서 N297은 푸코실화되어 있지 않다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG1 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0177] 인간 항체

[0178] 인간 FGFR2 또는 PD-1/PD-L1 항체는 임의의 적합한 방법에 의해 만들어질 수 있다. 비제한 예시적인 방법으로는 인간 면역글로불린 유전자좌를 포함하는 유전자도입 마우스에서 인간 항체를 만드는 방법을 포함한다. 참고: 예컨대, Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551-55 (1993); Jakobovits et al., *Nature* 362: 255-8 (1993); Lonberg et al., *Nature* 368: 856-9 (1994); 및 미국 특허 번호 5,545,807; 6,713,610; 6,673,986; 6,162,963; 5,545,807; 6,300,129; 6,255,458; 5,877,397; 5,874,299; 및 5,545,806.

[0179] 비제한 예시적인 방법으로는 또한 파아지 디스플레이 라이브러리를 이용하여 인간 항체를 만드는 방법을 포함한다. 참고: 예컨대, Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.* 227: 381-8 (1992); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-97 (1991); 및 PCT 공보 번호 WO 99/10494.

[0180] 일부 구현예에서, 인간 항체는 하나 이상의 인간 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간 중쇄 불변 영역은 IgA, IgG, 및 IgD로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 인간 경쇄 불변 영역은 κ 및 λ 로부터 선택된 이소형의 것이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 인간 항체는 인간 IgG 불변 영역을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG4 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 이와 같은 구현예에서, 본 명세서에 기재된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역에서의 S241P 돌연변이를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간 항체는 인간 IgG4 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0181] 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직할 때, 인간 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 인간 IgG3 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항체가 선택된다. 일부 구현예에서, 효과기 기능이 바람직하지 않을 경우, 인간 IgG4 또는 IgG2 중쇄 불변 영역을 포함하는 인간 항체가 선택된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 인간화 항체는 인간 IgG1 불변 영역을 포함하고, 여기서 N297은 푸코실화되어 있지 않다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 인간화 항체는 인간 IgG1 불변 영역 및 인간 κ 경쇄를 포함한다.

[0182] 예시적 항체 콘주게이트

[0183] 일부 구현예에서, FGFR2 또는 PD-1/PD-L1 항체는 표지 및/또는 세포독성 약물에 콘주게이트된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 표지는 항체의 검출을 용이하게 하거나 및/또는 항체가 결합하는 분자의 검출을 용이하게 하는 모이어티이다. 비제한 예시적인 표지는, 비제한적으로 방사선동위원소, 형광 그룹, 효소 그룹, 화학발광 그룹, 바이오틴, 에피토프 태그, 금속 결합 태그, 등을 포함한다. 당해 분야의 숙련가는 의도된 적용에 따라 적합한 표지를 선택할 수 있다.

[0184] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 세포독성 약물은 하나 이상의 세포의 증식성 능력을 감소하는 모이어티이다. 세포는, 예를 들면, 세포가 세포자멸사를 겪거나 그렇지 않으면 죽기 때문에, 세포는 증식하는 것이 어려워질 때 증식성 능력이 감소되고, 세포가 세포주기를 통해 진행하지 못하고 및/또는 세포 분화 등으로 분열하지 못한다. 비제한적인 예시적 세포독성 약물은, 비제한적으로 방사선동위원소, 독소, 및 화학치료제를 포함한다. 당해 분야의 숙련가는 의도된 적용에 따라 적합한 세포독성제를 선택할 수 있다.

[0185] 일부 구현예에서, 표지 및/또는 세포독성제는 시험관내 화학적 방법을 사용하여 항체에 콘주게이트된다. 콘주게이션의 비제한적 예시적 화학적 방법은 본 분야에 공지되고, 그리고 하기를 포함한다: 예를 들어, Thermo Scientific Life Science Research Produces (formerly Pierce; Rockford, IL), Prozyme (Hayward, CA), SACRI Antibody Services (Calgary, Canada), AbD Serotec (Raleigh, NC), 등으로부터 상업적으로 이용가능한 서비스, 방법, 및/또는 시약. 일부 구현예에서, 표지 및/또는 세포독성제가 폴리펩티드일 경우, 상기 표지 및/또는 세포독성제는 항체 쇄에 융합된 표지 및/또는 세포독성제를 포함하는 폴리펩티드를 생산하기 위하여 적어도 하나의 항체 쇄를 갖는 상동한 발현 벡터로부터 발현될 수 있다. 본 분야의 숙련가는 의도된 적용에 따라 항체로의 표지 및/또는 세포독성제의 콘주게이션을 위한 적합한 방법을 선택할 수 있다.

[0186] 핵산 분자 암호화 항체

- [0187] 항체의 하나 이상의쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 분자가 제공된다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는, 항체의, 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 폴리펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는, 항체의, 중쇄를 암호화하는 폴리펩티드 및 경쇄를 암호화하는 폴리펩티드 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 핵산 분자는 중쇄를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 그리고 제2 핵산 분자는 경쇄를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드를 포함한다.
- [0188] 상기 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄는 하나의 핵산 분자로부터, 또는 2개의 별개의 폴리펩티드로서 2개의 별개의 핵산 분자로부터 발현된다. 일부 구현예에서, 항체가 scFv인 경우, 단일 폴리뉴클레오티드는 함께 연결된 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 포함하는 단일 폴리펩티드를 암호화한다.
- [0189] 일부 구현예에서, 항체의 중쇄 또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는, 번역될 경우, 상기 중쇄 또는 경쇄의 N 말단에 위치하는 리더 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 상기에 논의된 바와 같이, 리더 서열은 원상태 중쇄 또는 경쇄 리더 서열일 수 있거나, 또는 또 다른 이중성 리더 서열일 수 있다.
- [0190] 핵산 분자는 당해 기술에 통상적인 재조합 DNA 기법을 사용하여 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 분자는 선택된 숙주 세포에서 발현이 적합한 발현 벡터이다.
- [0191] **항체 발현 및 생산**
- [0192] **벡터**
- [0193] 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 제공된다. 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 또한 제공된다. 상기 벡터는 비제한적으로, DNA 벡터, 파아지 벡터, 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 중쇄를 암호화하는 제1 폴리뉴클레오티드 서열 및 경쇄를 암호화하는 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄는 2개의 개별 폴리펩티드로서 벡터로부터 발현된다. 일부 구현예에서, 중쇄 및 경쇄는, 예컨대, 예를 들어, 항체가 scFv일 경우, 단일 폴리펩티드의 부분으로서 발현된다.
- [0194] 일부 구현예에서, 제1 벡터는 중쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 그리고 제2 벡터는 경쇄를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 벡터 및 제2 벡터는 유사한 양 (예컨대 유사한 몰량 또는 유사한 질량 양)으로 숙주 세포 안으로 형질감염된다. 일부 구현예에서, 제1 벡터 및 제2 벡터의 5:1 내지 1:5 사이의 몰- 또는 질량-비가 숙주 세포 안으로 형질감염된다. 일부 구현예에서, 중쇄를 암호화하는 벡터 및 경쇄를 암호화하는 벡터에 대해 1:1 내지 1:5 사이의 질량비가 사용된다. 일부 구현예에서, 중쇄를 암호화하는 벡터 및 경쇄를 암호화하는 벡터에 대해 1:2의 질량비가 사용된다.
- [0195] 일부 구현예에서, CHO 또는 CHO-유도된 세포, 또는 NSO 세포에서 폴리펩티드의 발현에 대해 최적화된 벡터가 선택된다. 예시적인 이러한 벡터는 예를 들면, 하기에 기재된다: Running Deer et al., *Biotechnol. Prog.* 20:880-889 (2004).
- [0196] 일부 구현예에서, 벡터는 인간을 포함한 동물에서 항체 중쇄 및/또는 항체 경쇄의 *생체내* 발현을 위해 선택된다. 일부 이와 같은 구현예에서, 폴리펩티드의 발현은 조직-특이적 방식에서 기능하는 프로모터의 통제를 받는다. 예를 들면, 간-특이적인 프로모터는 예를 들어 PCT 공개 번호 WO 2006/076288에 기재되어 있다.
- [0197] **숙주 세포**
- [0198] 다양한 구현예에서, 항체 중쇄 및/또는 항체 경쇄는 원핵 세포, 예컨대 박테리아 세포 내에서; 또는 진핵 세포, 예컨대 균류 세포 (예컨대 효모), 식물 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포 내에서 발현될 수 있다. 이러한 발현은, 예를 들면, 당해 기술에서 공지된 절차에 따라 수행될 수 있다. 폴리펩티드를 발현하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 진핵 세포는, 비제한적으로 하기를 포함한다: COS 세포 (하기를 포함: COS 7 세포); 293 세포 (하기를 포함: 293-6E 세포); CHO 세포 (하기를 포함: CHO-S 및 DG44 세포; PER.C6® 세포 (CruCell); 및 NSO 세포. 일부 구현예에서, 항체 중쇄 및/또는 항체 경쇄는 효모에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 미국 공보 번호 US 2006/0270045 A1를 참조한다. 일부 구현예에서, 특정 진핵 숙주 세포는 중쇄 및/또는 경쇄에 대한 목적하는 번역 후 변형을 제조하기 위한 이의 능력에 기반하여 선택된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, CHO 세포는 293 세포에서 생산된 동일한 폴리펩티드보다 높은 수준의 시알화반응을 가지는 폴리펩티드를 생산한다.
- [0199] 요망된 숙주세포 안으로 1종 이상의 핵산의 도입은 비제한적으로, 인산칼슘 형질감염, DEAE-텍스트란 매개된 형질감염, 양이온성 지질-매개된 형질감염, 전기천공, 형질도입, 감염, 등을 포함하는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 비제한적인 예시적 방법은 하기에 기술된다: 예를 들어, Sambrook et al., *Molecular Cloning, A*

Laboratory Manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press (2001). 핵산은 임의의 적합한 방법에 따라 목적 숙주 세포에 일시적으로 또는 무변성으로 형질감염될 수 있다.

[0200] 일부 구현예에서, 1종 이상의 폴리펩티드는 임의의 적합한 방법에 따라, 폴리펩티드를 암호화하는 1종 이상의 핵산 분자에 의해 조작되거나 형질감염된 동물에서 *생체내*에서 생산될 수 있다.

[0201] **항체의 정제**

[0202] 항체는 임의의 적합한 방법에 의해 정제될 수 있다. 이러한 방법은, 비제한적으로 친화도 매트릭스 또는 소수성 상호작용 크로마토그래피의 사용을 포함한다. 적합한 친화도 리간드는 항체 불변 영역을 결합하는 리간드 및 항원을 포함한다. 예를 들면, 단백질 A, 단백질 G, 단백질 A/G, 또는 항체 친화도 칼럼은 불변 영역을 결합하고 항체를 정제하기 위해 사용될 수 있다. 소수성 상호작용 크로마토그래피, 예를 들면, 부틸 또는 페닐 칼럼이, 또한 일부 폴리펩티드를 정제하기에 적합할 수 있다. 폴리펩티드를 정제하는 다수의 방법은 본 분야에 공지되어 있다.

[0203] **항체의 무세포 생산**

[0204] 일부 구현예에서, 항체는 무세포 시스템에서 생산된다. 비제한적인 예시적 무세포 시스템은 예를 들면, 하기에 기술되어 있다: Sitaraman et al., *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009); Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004); Endo et al., *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003).

[0205] **치료 조성물 및 방법**

[0206] **암을 치료하는 방법**

[0207] 일부 구현예에서, 암의 치료방법은 본 명세서에 기재된 FGFR2 억제제의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 상기 구현예는 FGFR2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 대상체의 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, 및 CD8+ T 세포 중 하나 이상의 수를 증가시키는 방법을 포함하며, 여기서 상기 억제제는 증진된 ADCC 활성을 갖는 FGFR2 항체이다. 일부 이러한 구현예에서, 면역 자극제는 FGFR2 항체와 함께 투여되지 않는다.

[0208] 일부 기타 구현예에서, 암을 치료하기 위한 방법이 제공되며, 이는 유효량의 FGFR2 억제제 및 유효량의 적어도 하나의 면역 자극제를 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제를 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제는, 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제는, 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3회 용량, 적어도 5회 용량, 또는 적어도 10회 용량의 FGFR2 억제제는 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3회 용량, 적어도 5회 용량, 또는 적어도 10회 용량의 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제는 FGFR2 억제제의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제의 최종 용량은 FGFR2 억제제의 제1 용량으로부터 적어도 1, 2, 3, 5일 또는 10일, 또는 1, 2, 3, 5, 12, 또는 24주 전에 투여된다. 일부 기타 구현예에서, FGFR2 억제제의 최종 용량은 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제의 제1 용량으로부터 적어도 1일, 2일, 3일, 5일 또는 10일, 또는 1주, 2주, 3주, 5주, 12주, 또는 24주 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 대상체는 PD-1/PD-L1 억제제 요법을 수용하였거나, 이를 수용하는 중이며, 그리고 FGFR2 억제제는 치료 레지멘에 첨가된다.

[0209] 일부 구현예에서, 암은 하기로부터 선택된다: 위암, 유방암, 편평상피 세포암, 소세포 폐암, 뇌하수체암, 식도암 (위식도 접합부 암종 포함), 성상세포종, 연질 조직 육종, 비-소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평상피암종, 복막의 암, 간세포암, 위장관암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액 선 암종, 신장암, 신장암, 간암, 전립선암, 외음주암, 갑상선암, 간암종, 뇌암, 자궁내막암, 고환암, 담관 암종, 담낭 암종, 위암, 흑색종, 및 다양한 유형의 두경부암. 일부 구현예에서, 폐암은 비-소세포 폐암 또는 폐 편평상피 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 백혈병은 급성 골수 백혈병 또는 만성 림프구성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 유방암은 유방 침습성 암종이다. 일부 구현예에서, 난소암은 난소 장액 낭성암종이다. 일부 구현예에서, 신장암은 신장 맑은 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 결장암은 결장 선암종이다. 일부 구현예에서, 방광암은 방광 요상피 암종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 방광암, 자궁경부암 (예컨대 편평상피 세포 자궁경부암), 두경부 편평상피 세포 암종,

직장 선암종, 비-소세포 폐암, 자궁내막 암, 전립선 선암종, 결장암, 난소암 (예컨대 장액 상피성 난소암), 및 흑색종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 위암 (위식도 암 포함) 또는 방광암 (예컨대 이행 세포 암종, 또한 요로상피 암으로서 공지됨)이다.

[0210] 일부 구현예에서, 암은 FGFR2 유전자 증폭을 포함하며, 한편 일부 구현예에서, 암은 FGFR2 증폭을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 형광 동일계내 하이브리드화 (FISH)는 예컨대 FGFR2 유전자 좌위 및 염색체 10 동원체에 대해 탐침을 이용하는 등의 유전자 증폭을 평가하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 증폭이 발생하며, 상기 FGFR2 증폭은 3 초과(>)의 FGFR2:CEN10 (염색체 10 동원체) 비율을 포함한다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭은 2 이상의 FGFR2:CEN10 비로 이루어진다. 다른 구현예에서, 그러나, FGFR2 수준은 FGFR2:CEN10 비가 1과 2 사이이며, FGFR2가 증폭되지 않았음을 나타낸다.

[0211] 일부 구현예에서, 암이 FGFR2 유전자 증폭을 포함하면 그 암은 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 암은 FGFR2-IIIc 보다 더 크게 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 암은 유전자 증폭을 포함하지 않으나, FGFR2-IIIb는 과발현된다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 암은 FGFR2-IIIc 발현의 정규화된 수준 보다 2배, 3배, 5배, 또는 10배 더 큰 정규화된 수준으로 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 상기 발현 수준은 GUSB에 대해 정규화되어 있다. 일부 구현예에서, 암은 FGFR2-IIIb를 과발현시키지만, FGFR2 유전자 증폭을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 FGFR2 유전자 증폭을 포함한다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIb를 과발현시키는 FGFR2 유전자 증폭을 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIc 보다 더 크게 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 유전자 증폭을 포함하지 않으나, FGFR2-IIIb는 과발현된다. 일부 구현예에서, FGFR2 증폭을 포함하는 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIc 발현의 정규화된 수준 보다 2배, 3배, 5배, 또는 10배 더 큰 정규화된 수준으로 FGFR2-IIIb를 과발현시킨다. 일부 구현예에서, 상기 발현 수준은 GUSB에 대해 정규화되어 있다. 일부 구현예에서, 위암 또는 방광암은 FGFR2-IIIb를 과발현시키지만, FGFR2 유전자 증폭을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 과발현은 mRNA 과발현이다. 일부 구현예에서, 과발현은 단백질 과발현이다. 일부 구현예에서, 점 돌연변이 또는 전좌는 FGFR2의 과발현을 유발할 수 있다. FGFR2 종의 발현 수준은 예를 들어 IHC를 이용하여 측정될 수 있다.

[0213] 일부 구현예에서, FGFR2 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정된다. 예를 들면, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 상기 일부 구현예에서, 암은 위암이고, 그리고 치료될 환자는 예를 들어, 적어도 10%의 종양 세포에서 (예컨대 세포막에서) 3+의 FGFR2b에 대한 IHC 신호를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 위암 환자는 종양 세포의 적어도 10%에서 2+ 또는 3+ 신호를 갖는다. 일부 구현예에서, 위암 환자는 종양 세포의 적어도 10%에서 적어도 1+의 신호를 가질 수 있다.

[0214] 일부 구현예에서, FGFR2 과발현은 "H 스코어"로서 보고될 수 있다. 예를 들면, 일부 이와 같은 구현예에서, 종양은 방광암 종양이다. H 스코어를 측정하기 위하여, 제1 막 염색 강도는 예컨대 IHC를 통해 0, 1+, 2+, 또는 3+의 스코어를 수득하도록 고정된 영역의 세포에 대해 측정될 수 있고, H 스코어는 하기와 같은 식을 이용하여 계산될 수 있다: $1 \times (\text{IHC 강도 } 1+ \text{ 로서 시각화된 세포의 } \%) + 2 \times (\text{IHC 강도 } 2+ \text{ 로서 시각화된 세포의 } \%) + 3 \times (\text{IHC 강도 } 3+ \text{ 로서 시각화된 세포의 } \%)$. 이론적으로, H 스코어는 0 내지 300의 범위일 수 있고, 시각 영역의 모든 세포가 3+의 IHC 염색을 갖는 경우는 300이다. 일부 구현예에서, 치료할 환자는 FGFR2, 예컨대 FGFR2b (예를 들면 FGFR2IIIb)에 대해 >20, 예컨대 >30, >40, >50, 또는 >100, 또는 20~300, 20~100, 20~50, 20~40, 또는 20~30 범위의 개시 H 스코어를 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 >10 또는 10~20 또는 15~20 범위의 H 스코어를 갖는다. 다른 구현예에서, 환자는 0~10의 H 스코어를 가지고, 이는 FGFR2 과발현의 부족을 나타낼 수 있다. 상기 일부 구현예에서, 환자는 방광암 환자이다.

[0215] 일부 구현예에서, 암은 FGFR2IIIb를 과발현시킬 지 및/또는 FGFR2 유전자 증폭을 할 지가 이미 결정되어 있다. 다른 구현예에서, 본 명세서의 방법은 치료를 받기 전에 FGFR2IIIb 발현 및 FGFR2 유전자 증폭 상태 중 어느 하나 또는 둘 모두를 제1 평가한다. 그리고 또한, 본 개시내용은, 상기 기술된 FGFR2 억제제, 치료, 및 용도 중 임의의 것에 대한 반응성을 측정하는 방법을 제공하며, 이는 암 환자에서의 FGFR2IIIb 발현 및/또는 FGFR2 유전자 증폭을 평가하는 단계를 포함한다.

[0216] 환자가 위 또는 방광암을 앓고 있는 일부 구현예에서, 상기 방법은 환자의 암이 하기 범주 중 하나에 해당하는지 측정하는 것을 포함할 수 있고, 이는 치료 또는 FGFR2 억제제 조성물에 대한 반응성을 나타낼 수 있다. a) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; b) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도

10%에서 3+의 IHC 신호 뿐만 아니라 FGFR2 유전자의 증폭; c) 위암 대상체의 경우, FGFR2 유전자의 증폭없이 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호; d) 위암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호; e) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호; f) 방광암 대상체의 경우, 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호; g) 방광암 대상체의 경우, 20 초과 H 스코어; h) 방광암 대상체의 경우, 10 내지 19의 H 스코어; i) 방광암 대상체의 경우, 10 미만의 H 스코어.

[0217] 상기 방법의 일부 구현예에서, 대상체는 PD-1/PD-L1 억제제 “**부적절한 반응군**”이다. PD-1/PD-L1 억제제 부적합성 반응군인 대상체는, PD-1/PD-L1 억제제에 대해 이전에 반응할 적이 있었으나, PD-1/PD-L1 억제제에 대해 반응성이 낮아질 수 있고, 또는 상기 대상체가 PD-1/PD-L1 억제제에 반응하지 않을 수 있다. PD-1/PD-L1 억제제에 대한 부적합성 반응이란 PD-1/PD-L1 억제제의 표준 용량에 따라 개선될 것으로 예측되는 상태의 측면이 개선되지 않거나, 및/또는 표준 용량보다 더 큰 용량이 투여된 경우에만 개선되는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제 부적합성 반응군은 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 6주, 또는 적어도 12주 동안 표준 용량을 투여한 후 PD-1/PD-L1 억제제에 대한 부적합성 반응을 경험한 적이 있거나, 또는 현재 경험하고 있다. “표준” 용량은 의료 전문가에 의해 예측될 수 있고, 대상체의 연령, 체중, 건강 이력, 질환의 중증도, 투여 빈도 등에 따라 달라질 수 있다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제 부적절한 반응군은, 항-PD-1 항체 및/또는 항-PD-L1 항체에 대한 부적절한 반응을 경험하였거나, 이를 경험하는 중이다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제 불충분 반응군은 AMP-224에 대한 불충분한 반응을 경험하였거나 경험하고 있다. 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제 불충분 반응군은 니볼루맙, 피달리루맙, 및 펌브롤리주맙으로부터 선택되는 PD-1/PD-L1 억제제에 대한 불충분한 반응을 경험하였거나 경험하고 있다.

[0218] 상기 방법 구현예 중 임의의 것에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 PD-1/PD-L1 억제제의 조합물은, 1 주, 10 일, 또는 2 주에 걸쳐 마우스 종양 모델 내에서 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 만큼 종양 성장을 억제시킬 수 있다. 상기 방법 중 임의의 것에서, 대상체에 FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제의 조합물을 투여하는 것은, 예를 들면, 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 또는 1년의 기간 동안 대상체에서, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%까지 적어도 하나의 종양의 부피를 감소시킬 수 있다.

[0219] FGFR2 항체는 NK 세포, PD-L1 발현 세포, 대식세포, 및 CD3+, CD8+, 및 CD4+ T 세포를 증가시키고, 또한 종양에서의 림프관 내 골수 세포의 비를 증가시킨다.

[0220] 상기 방법 구현예 중 임의의 것에서, 이중이식 및/또는 동계 종양 모델 중 FGFR2 억제제의 투여는, 하기를 나타낼 수 있다: 마우스 종양 모델, 예컨대 이중이식 또는 동계 종양 모델로부터 취해진 종양 내 대조군과 비교하여, NK 세포, 예컨대 NKp46+ 세포의 증가, PD-L1 발현 세포의 증가, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 증가, 대식세포의 증가, 및/또는 림프관 내 골수 세포의 비율 증가 (적어도 1 일, 4 일, 1 주, 10 일, 또는 2 주의 기간에 걸쳐, 그리고 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 만큼). 일부 구현예에서, 마우스 종양 모델은 4T1 종양 모델이다.

[0221] 본원에서의 실시예에 제공된 데이터는, 탈푸코실화된 항-FGFR2b 항체로의 마우스 동계 종양 모델의 치료는 무관 종양 조직 중 NKp46+ 세포 수를 증가시키는 한편, 또한 종양 성장을 억제한다는 것을 도시한다. N297에서의 돌연변이를 갖고 ADCC 활성 (항-FGFR2-N297Q)이 부족한 항체를 이용한 유사한 치료는 NK 세포의 증가를 보이지 않았고, 종양 성장에 영향을 주지 않았다. (하기 실시예 2a-b 참고).

[0222] 본원에서의 실시예에 제공된 데이터는 또한, 탈푸코실화된 FGFR2 항체로의 마우스 동계 종양 모델의 치료는 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포 수를 증가시킨다는 것을 도시한다. (참고: 실시예 2a). 이는 FGFR2 억제제가 암 치료용 PD-1/PD-L1 억제제와 잘 조합할 수 있고, 청구된 조합이 종양 부피 또는 종양 성장 억제의 조합에 대해 적어도 부가적 효과, 일부 경우에는 상승적 효과를 가질 수 있음을 시사한다 본원의 추가의 데이터는 탈푸코실화된 FGFR2 항체를 이용한 마우스 동계의 종양 모델의 치료가 또한 종양 조직 중 CD3+, CD8+, 및 CD4+ T 세포를 증가시키고, 그리고 림프관 내 골수 비율을 증가시킨다는 것을 도시한다. 이러한 결과는 효과기 기능 방지를 위해 설계된 N297Q 돌연변이를 함유하는 FGFR2 항체에서는 관찰되지 않았다. (참고: 실시예 2b). 본원의 추가의 데이터는 탈푸코실화된 FGFR2 항체를 이용한 마우스 동계의 종양 모델의 치료가 종양 조직에서 대식세포수를 또한 증가시킨다는 것을 보여준다. (참고: 실시예 2c). 이들 데이터는 탈푸코실화된 항-FGFR2 항체와 함께 관찰된 종양 성장의 억제가 NK 세포-매개된 ADCC 활성에 의해 부분적으로 촉진된다는 것을 시사한다. 또한, 상기 데이터

는 이러한 ADCC 활성이 종양에서 PD-L1 발현 세포를 증가시킬수 있고, 종양 내로 T 세포의 침투를 야기할 수 있음을 시사한다. 림프양 대 골수 비의 증가는 또한 탈푸코실화된 FGFR2 항체가 종양 미세환경을 바꾸어 PD-1 억제제와의 조합으로 사용할 때 뿐만 아니라 단일 제제로서 강력한 항종양 활성을 가질 수 있음을 시사한다.

[0223] 따라서, 대상체의 종양 조직 중 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포, 및/또는 림프 대 골수 세포 비율의 수를 증가시키는 방법이 본원에 또한 포함되며, 이는 상기 대상체에 유효량의 FGFR2 억제제, 예컨대 FGFR2 항체, 예컨대 증진된 ADCC 활성을 갖는 FGFR2 항체를 투여하는 단계를 포함한다. FGFR2 항체가 투여된 일부 구현예에서, 상기 항체는 탈푸코실화, 예컨대 위치 N297에서 탈푸코실화된다. 일부 구현예에서, 상기 증가는 적어도 1일, 4일, 1주, 10일, 또는 2주의 기간 후 관찰될 수 있고, 예를 들어 대조군, 예컨대 치료 전의 종양 조직 또는 비-종양 조직과 비교할 때, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 증가될 수 있다. FGFR2 억제제는 본 명세서 외에 기재된 투여량 조건에 따라 투여될 수 있다.

[0224] 대상체의 종양 조직 중 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포, 및/또는 림프 대 골수 세포 비율의 수를 증가시키는 방법이 본원에 또한 포함되며, 이는 상기 대상체에 유효량의 ADCC 활성, 예컨대 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 항체는 위치 N297에서의 푸코실화로 인해 ADCC 활성이 증진되었다. 일부 구현예에서, 상기 증가는 적어도 1일, 4일, 1주, 10일, 또는 2주의 기간 후 관찰될 수 있고, 예를 들어 대조군, 예컨대 치료 전의 종양 조직 또는 비-종양 조직과 비교할 때, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 또는 적어도 95% 증가될 수 있다. 일반적으로, 상기 항체는 용량 당 약 10 µg/체중 kg 내지 약 100 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 50 µg/체중 kg 내지 약 5 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 100 µg/체중 kg 내지 약 10 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 100 µg/체중 kg 내지 약 20 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 0.5mg/체중 kg 내지 약 20mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 0.1 내지 10 mg/kg, 예컨대 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로, 또는 선행 수 중 임의의 2개에 의해 제한된 용량 범위 내에서 투여될 수 있다.

[0225] 본 출원은 또한, 예를 들어, 항체가 대상체의 적어도 하나의 종양 상에 상기 효과를 갖는지 여부를 측정하기 위하여, ADCC 활성 또는 증진된 ADCC 활성을 갖는 항체의 투여 이전에, 그리고/또는 이후에 대상체의 종양 조직 중 NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수, 및/또는 림프 대 골수 세포 비율을 측정하는 방법을 포함한다. 본원은 또한 NK 세포, PD-L1 양성 세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수를 측정하는 방법, 및/또는 단독으로 또는 PD-1/PD-L1 억제제 조합의 일부로서의 FGFR2 억제제를 투여하기 전 및/또는 투여한 후 대상체의 종양 조직에서 림프양 대 골수 세포 비를 측정하는 방법을 포함한다. NK 세포, PD-L1 양성 세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수를 측정하는 방법, 및/또는 FGFR2 및 PD-1/PD-L1 억제제 치료의 조합을 투여한 대상체의 종양 조직에서 림프양 대 골수 세포 비를 측정하는 방법이 또한 본원에 포함된다.

[0226] NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수를 측정하는 것, 및/또는 림프 대 골수 세포 비율을 측정하는 것이, 예를 들어, 조직 생검, 또는 상기 맥락을 위하여 종양 유래의 샘플을 수득하기 위한 일부 기타 방식을 통하여 수행될 수 있다. 생검 또는 기타 샘플은 일반적으로 예를 들어 하기에서 취해질 수 있다: ADCC 활성을 갖는 항체 또는 FGFR2 억제제의 제1 투여 후 예를 들어 1, 2, 3, 4, 7, 17, 30, 45 또는 90일 후. NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수, 및/또는 림프양 대 골수 세포 비는 예를 들어 대조군, 예컨대 치료 전의 종양 샘플 또는 비-종양 조직으로부터의 샘플과 비교하여 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 수는 특정한 세포 유형 예컨대 CD45+ 단일 세포의 백분율로서 표현될 수 있다. 일부 구현예에서, 특정한 세포 유형의 수는 FACS 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0227] 일부 구현예에서, NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+ 및/또는 CD4+ T 세포에서의 증가, 및/또는 림프양 대 골수 세포 비의 증가가 대조군과 비교하여 그와 같은 시험에서 관찰되는 경우, 상기 대상체에 PD-1/PD-L1 억제제를 추가로 투여할 수 있다. 일부 구현예에서, 증가가 관찰되지 않는 경우나 유의미한 증가가 관찰되지 않는 경우, FGFR2 억제제 또는 ADCC 활성을 갖는 항체의 투여량이 증가될 수 있다.

[0228] 일부 구현예에서, NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+ 및/또는 CD4+ T 세포에서의 증가, 및/또는 림프양 대 골수 세포 비의 증가에 대한 그러한 평가는 PD-1/PD-L1 억제제의 병용 치료를 할지 또는 PD-1/PD-L1

억제제의 추가 없이 계속 치료를 할 지를 예측하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, FGFR2 억제제 투여 후, 대상체 유래의 샘플은, 대조군과 비교하여, NK 세포, PD-L1 양성 세포, 대식세포, CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포의 수 및/또는 림프 대 골수 세포 비율에 대해 평가될 수 있으며, 그리고 세포의 유형 중 하나 또는 둘 모두의 증가가 샘플 중 관찰될 경우, PD-1/PD-L1 억제제는 본원에 기술된 방법 구현에 중 임의의 것에 따라 FGFR2 억제제와 함께 투여될 수 있다.

[0229] **투여 경로, 캐리어, 및 추가의 약제학적 조성물**

[0230] 다양한 구현예에서, 항체는 비제한적으로, 경구, 동맥내, 비경구, 비강내, 정맥내, 근육내, 심장내, 심실내, 기관내, 구강, 직장, 복강내, 진피내, 국소, 경피 및 척추강내를 포함하는 다양한 경로에 의해, 또는 다르게는 이식 또는 흡입에 의해 *생체내* 투여될 수 있다. 상기 대상 조성물은 비제한적으로, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌약, 관장제, 주사, 흡입제, 및 에어로졸을 포함하는 고체, 반-고체, 액체, 또는 기체 형태의 조제용 물질로 제형화될 수 있다. 항체를 암호화하는 핵산 분자는 금 극미립자로 코팅될 수 있으며, 입자 증폭 장치 또는 문헌 (참조: 예를 들면, Tang et al., *Nature* 356:152-154(1992))에 기재된 바와 같은 "유전자총"에 의해 진피내로 전달될 수 있다. 적절한 제형 및 투여 경로는 의도된 적용에 따라 선택될 수 있다.

[0231] 다양한 구현예에서, 항체를 포함하는 조성물이 다양한 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 갖는 제형으로 제공된다 (예를 들면, 참고: Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus*, 20th ed. (2003); Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). 비히클, 아췌반트, 및 희석제를 포함하는 다양한 약제학적으로 허용가능한 담체가 이용가능하다. 또한, 다양한 약제학적으로 허용가능한 보조 물질, 예컨대 pH 조정 및 완충제, 긴장성 조정제, 안정제, 습윤제 및 기타 동종의 것이 또한 이용가능하다. 비제한적인 예시적인 담체는 염수, 완충된 염수, 텍스트로오스, 물, 글리세롤, 에탄올, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0232] 다양한 구현예에서, 항체를 포함하는 조성물은, 원하는 경우, 종래의 첨가제, 예컨대 가용화제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제 및 보존제와 함께, 이들을 수성 또는 비수성 용매, 예컨대 식물성 또는 다른 오일, 합성 지방족산 글리세라이드, 고차 지방족산의 에스테르, 또는 프로필렌 글리콜에 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 유화시킴으로써, 피하 투여를 포함하는 주사용으로 제형화될 수 있다. 다양한 구현예에서, 상기 조성물은 예를 들어 가압된 허용가능한 추진제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 프로판, 질소, 및 기타 동종의 것을 이용하여 흡입용으로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 또한, 다양한 구현예에서 예컨대 생분해성 또는 비-생분해성 폴리머와 함께 지속 방출 마이크로캡슐로 제형화될 수 있다. 비제한적 예시적인 생분해성 제형은 폴리락트산-글라이콜산 폴리머를 포함한다. 비제한적 예시적인 비-생분해성 제형은 폴리글리세린 지방산 에스테르를 포함한다. 이러한 제형의 특정 제조방법은 예를 들면 EP 1 125 584 A1에 기재되어 있다.

[0233] 하나 이상의 용기를 포함하고 각각 1회 이상의 용량 이상의 항체 또는 항체의 조합을 함유하는 약제학적 팩 및 키트가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 부가적인 제제를 갖거나 없이, 항체 또는 항체의 조합을 포함하는 조성물의 미리 결정된 양을 함유하는 단위 투여량이 제공된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 단위 복용량은 주사용으로 단일-용도의 미리충전된 주사기에 공급된다. 다양한 구현예에서, 단위 투여량에 함유된 조성물은 식염수, 수크로스 등; 완충제, 예컨대 인산염 등을 포함할 수 있고/있거나; 안정하고 효과적인 pH 범위 내에서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 조성물은 적절한 액체, 예를 들면, 멸균수의 첨가시 재구성될 수 있는 동결건조 분말로서 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 조성물은, 비제한적으로, 수크로오스 및 아르기닌을 포함하는, 단백질 응집을 억제하는 하나 이상의 물질을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물은 헤파린 및/또는 프로테오글리칸을 포함한다.

[0234] 약제학적 조성물은 특이적인 징후의 치료 또는 예방을 위해 유효량으로 투여된다. 치료적으로 유효한 양은 전형적으로 치료될 대상체의 체중, 그의 신체 또는 건강 상태, 치료될 병태의 광범위함, 또는 치료될 대상체의 나이에 의존적이다. 일반적으로, 항체는 용량 당 약 10 µg/체중 kg 내지 약 100 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 50 µg/체중 kg 내지 약 5 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 100 µg/체중 kg 내지 약 10 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 100 µg/체중 kg 내지 약 20 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 용량 당 약 0.5mg/체중 kg 내지 약 20 mg/체중 kg의 범위로 되는 양으로 투여될 수 있다.

- [0235] 일부 구현예에서, PD-1/PD-L1 억제제, 예컨대 항체 또는 융합 분자 또는 폴리펩티드는, 0.1 내지 100 mg/kg, 예컨대 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg의 용량으로, 또는 선행 수 중 임의의 2개로 제한된 용량 범위 내에서 투여된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제, 예컨대 항체 또는 융합 분자 또는 ECD 폴리펩티드, 는 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로, 예컨대 선행 수 중 임의의 2개에 의하여 제한된 용량 범위 내에서 투여된다.
- [0236] 항체 조성물은 대상체의 필요에 따라 투여될 수 있다. 투여 빈도는 치료되는 병태, 치료되는 대상체의 연령, 치료되는 병태의 중증도, 치료되는 대상체의 건강의 일반 상태 등을 고려하여 당업자, 예컨대 담당 의사에 의해 예측될 수 있다. 일부 구현예에서, 유효 용량의 항체는 1회 이상의 횟수로 대상체에 투여된다. 다양한 구현예에서, 항체의 유효 용량은 대상체에게 1개월에 1회, 1개월에 1회 미만, 예컨대, 예를 들면, 2개월마다 또는 3개월마다 투여된다. 기타 구현예에서, 항체의 유효 용량은 1개월에 1회 초과, 예컨대, 3주마다, 2주마다 또는 매주마다 투여된다. 일부 구현예에서, 항체의 유효량은 1, 2, 3, 4, 또는 5주 당 1회씩 투여된다. 일부 구현예에서, 항체의 유효 용량은 주당 2회 또는 3회 투여된다. 항체의 유효 용량은 적어도 1회 대상체에 투여된다. 일부 구현예에서, 항체의 유효 용량은 적어도 1개월, 적어도 6개월, 또는 적어도 1년의 기간 동안 복수 횟수로 투여될 수 있다.
- [0237] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 FGFR2 억제제를 포함하는 조성물 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 PD-1/PD-L1 억제제가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제는 서로 섞이지 않도록 별도의 용기 또는 단일 용기의 별도의 구획 내에 구성된다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제는 동일한 용기 또는 구획에 존재할 수 있으므로, 함께 혼합될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 사용 지침, 예컨대 암 치료의 사용 지침을 포함한다.
- [0238] **다른 면역 자극제와의 조합**
- [0239] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제는 PD-1/PD-L1 억제제 이외의 적어도 하나의 면역 자극제와 조합된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제의 조합은 유효량의 적어도 하나의 추가의 면역 자극제와 조합될 수 있다.
- [0240] 면역 자극제는 예를 들어 소분자 약물 또는 생물학적 약물을 포함할 수 있다. 생물학적 면역 자극제의 예에는 비제한적으로, 항체, 항체 단편, 예를 들어 블록 수용체-리간드 결합을 차단하는 수용체의 단편 또는 리간드 폴리펩티드, 백신 및 사이토카인을 포함한다.
- [0241] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 공동자극 분자를 포함하는 면역 자극 분자의 작용제를 포함하는 반면, 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 공동억제 분자를 포함하는 면역 억제 분자의 길항제를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 면역 세포, 예컨대 T 세포에서 발견되는 공동자극 분자를 포함하는 면역-자극 분자의 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 면역 세포, 예컨대 T 세포에서 발견되는 공동억제 분자를 포함하는 면역 억제 분자의 길항제를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 선천 면역에 관여하는 세포, 예컨대 NK 세포에서 발견되는 공동자극 분자를 포함하는 면역-자극 분자의 작용제를 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 선천 면역에 관여하는 세포, 예컨대 NK 세포에서 발견되는 공동억제 분자를 포함하는 면역 억제 분자의 길항제를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조합은 치료된 대상체의 항원-특이적인 T 세포 반응을 증진시키고, 및/또는 상기 대상체의 선천성 면역력 반응을 증진시킨다.
- [0242] 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제의 조합물은, FGFR2 억제제 단독의 투여와 비교하여, 동물 암 모델, 예컨대 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델에서의 개선된 항-종양 반응을 유발한다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제의 조합물은, 약물 단독의 투여와 비교하여, 동물 암 모델, 예컨대 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델에서의 첨가적 또는 상승작용적 반응을 유발한다.
- [0243] FGFR2 억제제, PD-1/PD-L1 억제제, 및 적어도 하나의 추가 면역 자극제의 조합물을 수반하는 구현예에서, 상기 조합물은, FGFR2 억제제 단독의 투여와 비교하여, 동물 암 모델, 예컨대 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델에서의 개선된 항-종양 반응을 유발한다. 일부 구현예에서, FGFR2 억제제 및 추가 치료제의 조합물은, 개별 치료제 단독의 투여와 비교하여, 동물 암 모델, 예컨대 마우스 이종이식 및/또는 동계 종양 모델에서의 첨가적 또는 상승작용적 반응을 유발한다.
- [0244] 특정 구현예에서, 면역 자극제는 면역글로불린 슈퍼패밀리 (IgSF)의 구성원인 자극성 또는 억제성 분자를 표적으로 한다. 예를 들어, 면역 자극제는 폴리펩티드의 B7 계열의 또 다른 구성원을 표적으로 하는 (또는 구성원에

특이적으로 결합하는) 제제일 수 있다. 면역 자극제는 막 결합된 리간드의 TNF 계열의 구성원 또는 상기 TNF 계열의 구성원에 특이적으로 결합하는 공동자극 또는 공동억제 수용체를 표적으로 하는 제제일 수 있다. 면역 자극제에 의해 표적화될 수 있는 예시적인 TNF 및 TNFR 계열 구성원은 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, GITR, GITRL, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137(4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림포톡신 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림포톡신 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY 및 NGFR을 포함한다.

[0245] 일부 구현예에서, 면역 자극제는 (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질 (예를 들어, 면역 관문 억제제)의 길항제, 예컨대 CTLA4, LAG-3, TIM3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, B7-H3, B7-H4, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4, 및 ILT4를 포함할 수 있고, 및/또는 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 효능제, 예컨대 B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, CD40L, DR3 및 CD28H를 포함할 수 있다.

[0246] 일부 구현예에서, 면역 자극제는 T 세포 활성화를 억제하는 사이토카인 (예를 들어, IL-6, IL-10, TGF- β , VEGF, 및 다른 면역억제성 사이토카인)의 길항제 또는 억제제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서 면역 자극제는 사이토카인의 효능제, 예컨대 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21 및 T 세포 활성화를 자극하는 IFN α (예를 들어, 상기 사이토카인 자체)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 자극제는 케모카인의 길항제, 예컨대 CXCR2 (예를 들어, MK-7123), CXCR4 (예를 들어 AMD3100), CCR2, 또는 CCR4 (모가몰리주맵)를 포함할 수 있다.

[0247] 일부 구현예에서, 면역 자극제는 NK 세포의 억제성 수용체의 길항제 또는 NK 세포의 활성화 수용체의 효능제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 KIR의 길항제이다.

[0248] 면역 자극제는 또한 TGF- β 신호전달을 억제하는 제제, 종양 항원 전달을 증진시키는 제제, 예를 들어, 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드 및 이미퀴모드, 또는 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라사이클린)을 포함할 수 있다.

[0249] 면역 자극제는 또한 특정 백신 예컨대 메소텔린-표적 백신, 또는 약화된 리스테리아 암 백신 예컨대 CRS-207을 포함할 수 있다.

[0250] 면역 자극제는 또한 Treg 세포를 고갈시키거나 차단하는 제제 예컨대 CD25에 특이적으로 결합하는 제제를 포함할 수 있다.

[0251] 면역 자극제는 또한 대사성 효소를 억제하는 제제 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제, 또는 산화질소 합성효소를 포함할 수 있다.

[0252] 면역 자극제는 또한 아데노신의 형성을 억제하거나 아데노신 A2A 수용체를 억제하는 제제를 포함할 수 있다.

[0253] 면역 자극제는 또한 T 세포 무력증 또는 기능소실을 역전/방지하는 제제 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 제제를 포함할 수 있다.

[0254] 일부 구현예에서, 면역 자극제는 CD40 효능제 예컨대 CD40 효능제 항체를 포함할 수 있다. FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제 조합은 또한 하나 이상의 하기와 같은 면역 경로의 다중 요소를 표적하는 조합 접근법으로 추가로 조합될 수 있다: 종양 항원 전달 (예를 들어, 수지상 세포 백신, GM-CSF 분비 세포 백신, CpG 올리고뉴클레오타이드, 이미퀴모드)을 증진시키는 적어도 하나의 제제; 예를 들어 CTLA4 경로의 억제 및/또는 Treg 또는 다른 면역 억제 세포의 고갈 또는 차단에 의해 음성 면역 조절을 억제하는 적어도 하나의 제제; 예를 들어 CD-137, OX-40 및/또는 GITR 경로를 자극하고 및/또는 T 세포 효과기 기능을 자극하는 효능제를 이용하여 양성 면역 조절을 자극하는 요법; 항종양 T 세포의 빈도를 체계적으로 증가시키는 적어도 하나의 제제; 예를 들어 CD25 (예를 들어, 다클리주맵)를 이용하거나 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해 Treg, 예컨대 종양 내의 Treg를 고갈시키거나 억제하는 요법; 종양 내 억압성 골수 세포의 기능에 영향을 미치는 적어도 하나의 제제; 종양 세포의 면역원성을 증진시키는 요법 (예를 들어, 안트라사이클린); 유전자 변형 세포, 예를 들어 키메라성 항원 수용체에 의해 변형된 세포를 포함하는 입양 T 세포 또는 NK 세포 전이(CAR-T 요법); 대사성 효소 예컨대 인돌아민 디옥시게나제 (IDO), 디옥시게나제, 아르기나제 또는 산화질소 합성효소를 억제하는 적어도 하나의 제제; T 세포 무력증 또는 기능소실을 역전/방지하는 적어도 하나의 제제; 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 요법; 면역 자극 사이토카인의 투여 또는 면역 억제성 사이토카인의 차단.

[0255] 예를 들어, 적어도 하나의 면역 자극제는 양성 공동자극 수용체를 제한하는 1종 이상의 작용적 제제; 억제성 수

용체를 통해 신호전달을 약화시키는 1종 이상의 길항제 (차단제), 예컨대 종양 미세환경에서 뚜렷한 면역 억제성 경로를 극복하는 길항제; 항종양 면역 세포 예컨대 T 세포의 빈도를 체계적으로 증가시키고 Treg를 고갈 또는 억제시키는 (예를 들어, CD25를 억제함으로써) 적어도 하나의 제제; 대사성 효소 예컨대 IDO를 억제하는 1종 이상의 제제; T 세포 무력증 또는 기능소실을 역전/방지하는 1종 이상의 제제; 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 유발하는 1종 이상의 제제를 포함할 수 있다.

[0256] 일 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 CTLA4 길항제, 예컨대 길항적 CTLA4 항체를 포함한다. 적합한 CTLA4 항체는 예를 들어, YERVOY (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0257] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항적 LAG-3 항체를 포함한다. 적합한 LAG-3 항체는 예를 들어, BMS-986016 (W010/19570, W014/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (W008/132601, W009/44273)을 포함한다.

[0258] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 작용적 CD137 항체를 포함한다. 적합한 CD137 항체는 우렐루맙 또는 PF-05082566 (W012/32433)을 포함한다.

[0259] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 GITR 작용제, 예컨대 작용적 GITR 항체를 포함한다. 적합한 GITR 항체는 예를 들어, TRX-518 (W006/105021, W009/009116), MK-4166 (W011/028683) 또는 W02015/031667에 개시된 GITR 항체를 포함한다.

[0260] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 OX40 작용제, 예컨대 작용적 OX40 항체를 포함한다. 적합한 OX40 항체는 예를 들어, MEDI-6383, MEDI-6469 또는 MOXR0916 (RG7888; W006/029879)를 포함한다.

[0261] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 CD27 작용제, 예컨대 작용적 CD27 항체를 포함한다. 적합한 CD27 항체는 예를 들어, 바리루맙 (CDX-1127)을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 B7H3 (W011/109400)를 표적하는 MGA271를 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 KIR 길항제, 예컨대 리틸루맙을 포함한다.

[0264] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 IDO 길항제를 포함한다. IDO 길항제는 예를 들어, INCB-024360 (W02006/122150, W007/75598, W008/36653, W008/36642), 인독시모드, NLG-919 (W009/73620, W009/1156652, W011/56652, W012/142237) 또는 F001287를 포함한다.

[0265] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 톨형 수용체 효능제, 예를 들어, TLR2/4 효능제 (예를 들어, 바실러스 칼메트-구에린); TLR7 효능제 (예를 들어, 힐토놀(Hiltonol) 또는 이미퀴모드); TLR7/8 효능제 (예를 들어, 레시퀴모드); 또는 TLR9 효능제 (예를 들어, CpG7909)를 포함한다.

[0266] 일부 구현예에서, 적어도 하나의 면역 자극제는 TGF- β 억제제, 예를 들어, GC1008, LY2157299, TEW7197 또는 IMC-TR1를 포함한다.

[0267] 추가의 병용 요법

[0268] 억제제는 단독으로 또는 치료의 다른 방식과 함께 투여될 수 있다. 이들은 다른 치료 방식, 예를 들면, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 생물학적, 예컨대 또 다른 치료 항체의 투여 전에, 실질적으로 동시에, 또는 후에 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 수술, 화학요법, 및 방사선 요법, 또는 이의 조합으로부터 선택되는 요법 후에 재발하였거나 진행되었다.

[0269] 암 치료를 위하여, 억제제는 1종 이상의 추가의 항암제, 예컨대 화학치료제, 성장 억제성 제제, 항-혈관신생 제제 및/또는 항-신생물성 조성물과 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 항체와 함께 사용될 수 있는 화학치료제, 성장 억제성 제제, 항-혈관신생 제제, 항암제 및 항-신생물성 조성물의 비제한적인 예는 하기 정의로 제공된다.

[0270] "화학요법 제제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알킬화제 예컨대 티오테파 및 Cytoxan[®] 사이클로포스파마이드; 알킬 설포네이트 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민(알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌 포스포르아미드, 트리에틸렌 티오포스포르아미드 및 트리메틸롤로멜라민 포함); 아세토게닌 (특히 블라타신 및 블라타신); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 바이젤레신 합성 유사체 포함); 크립토파이신 (특히 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1

포함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 우라실 머스타드; 나이트로수레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님무스틴; 항생제 예컨대 엔디인 항생제 (예컨대, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마II 및 칼리키아마이신 오메가I1 (참고: 예컨대, Agnew, *Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994)); 다이네마이신 (하기 포함: 다이네마이신 A; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라마이신; 뿐만 아니라 네오킴지노스타틴 발색단 및 관련된 색소단백질 엔디인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, Adriamycin[®] (독소루비신), (모폴리노-독소루비신 포함), 시아노모폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물 예컨대 메토평렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 염산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토평렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모푸르, 사이타라빈, 디테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항-부신 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레벌린산; 에닐루라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이딘; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK[®] 다당류 복합체 (JHS 다당류 복합체 (JHS 천연 생성물, Eugene, OR); 라족산; 라이족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("아라(Ara)-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, Taxol[®] (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb 중앙학, Princeton, N.J.), ABRAXANE[®] (크레모포어 부제), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois), 및 Taxotere[®] 도세탁셀 Rhône Poulenc Rorer, Antony, France); 클로르람부실; Gemzar[®] (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토평렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 에토평시드 (VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴; Navelbine[®] (비노렐빈); 노반트론; 테니포시드; 에다트랙세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (캄프토사르(Camptosar), CPT-11) (이리노테칸 및 5-FU 및 류코보린의 치료 레지멘 포함); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸하이로르니틴 (DMFO); 레티노이드 예컨대 레티노산; 카페시타빈; 콤레타스타틴; 류코보린 (LV); 옥살리플라틴 (옥살리플라틴 치료 레지멘 (FOLFOX) 포함); PKC-알파 억제제, RAF, H-Ras, EGFR (예컨대, 에를로티닙 (Tarceva[®] 및 세포 증식을 감소시키는 VEGF-A 및 상기 중 임의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체.

[0271]

추가적 비제한적인 예시적 화학치료제는 하기를 포함한다: 예를 들면, 타목시펜 (Nolvadex[®]; 타목시펜 시트레이트를 포함함), 탈록시펜, 드롤록시펜, 아오독시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케녹시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 Fareston[®] 토레미펜을 포함하는, 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절물질 (SERMs)과 같은 암에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하는 작용을 하는 항-호르몬제; 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, Megase[®] (메게스트롤 아세테이트), Aromasin[®] (엑세메스탄; 화이자), 포르메스타니, 파드로졸, Rivisor[®] (보로졸), Femara[®] (레트로졸; 노바티스), 및 Arimidex[®] 아나스트로졸과 같은 효소 방향화 효소를 억제하고, 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 방향화효소 저해제; 항-안드로겐 예컨대 플루타미드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 예를 들면, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은, 비

정상적인 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들; 리보자임 예컨대 VEGF 발현 저해제 (예를 들면, Angiozyme[®] 리보자임) 및 HER2 발현 저해제; 백신 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들면, Allovectin[®], Leuvectin[®], 및 Vaxid[®] 백신; Proleukin[®], rIL-2; 토포이소머라제 1 저해제 예컨대 Lurtotecan[®]; Abarelix[®] rmRH; 및 임의의 상기의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체를 포함한다.

[0272] "항-혈관신생제" 또는 "혈관신생 억제제"는 혈관신생, 맥관형성, 또는 바람직하지 않은 혈관 투과성을 직접 또는 간접적으로 억제하는, 작은 분자량 물질, 폴리뉴클레오티드(예컨대, 억제성 RNA(RNAi 또는 siRNA) 포함), 폴리펩티드, 단리된 단백질, 재조합 단백질, 항체, 또는 이의 접합체 또는 융합 단백질을 지칭한다. 항-혈관신생 제제에는 혈관생성 인자 또는 이것의 수용체의 혈관생성의 활성을 구속 및 차단하는 제제들이 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 항-혈관신생 제제는 혈관형성제에 대한 항체 또는 다른 길항제, 예를 들어 VEGF-A (예를 들어, 베바시주맵 (Avastin[®]))에 대한, 또는 VEGF-A 수용체 (예를 들어, KDR 수용체 또는 Flt-1 수용체), 항-PDGFR 억제제 예컨대 Gleevec[®] (이마티닙 메실레이트), VEGF 수용체 신호전달 (예를 들어, PTK787/ZK2284, SU6668, Sutent[®]/SU11248(수니티닙 말레이트), AMG706, 또는 예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2004/113304에 기재된 것)를 차단하는 소분자에 대한 항체이다. 항-혈관신생 제제는 또한 원상태 혈관신생 억제제, 예를 들면, 안지오프라틴, 엔도스타틴, 등을 포함한다. 참고: 예컨대, Klagsbrun and D'Amore (1991) *Annu. Rev. Physiol.* 53:217-39; Streit and Detmar (2003) *Oncogene* 22:3172-3179 (예컨대, 악성 흑색종에서 항-혈관신생 요법을 열거하는 표 3); Ferrara & Alitalo (1999) *Nature Medicine* 5(12):1359-1364; Tonini *et al.* (2003) *Oncogene* 22:6549-6556 (예컨대, 공지된 항-혈관신생 인자를 열거하는 표 2); 및 Sato (2003) *Int. J. Clin. Oncol.* 8:200-206 (예컨대, 임상 시험에서 사용되는 항-혈관신생제를 열거하는 표 1).

[0273] 본원에 사용된 바와 같이 "성장 억제제"는 시험관내에서 또는 생체내에서 세포(예컨대, VEGF를 발현하는 세포)의 성장을 억제하는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 따라서, 성장 억제제는 S기에서 세포(예컨대 VEGF를 발현하는 세포)의 백분율을 유의하게 감소시키는 것일 수 있다. 성장 억제제의 예는, 비제한적으로, 세포 주기 진행 (S기 이외의 위치에서)을 차단하는 제제, 예컨대 G1 정지 및 M기 정지를 유도하는 제제를 포함한다. 고전적 M-상 차단제는 빈카 (빈크리스틴 및 빈블라스틴), 탁산 및 토포이소머라제 II 억제제 예컨대 독소루비신, 에피루비신, 다우노루비신, 에토포시드, 및 블레오마이신을 포함한다. G1을 정지시키는 제제, 예를 들면, DNA 알킬화제, 예컨대 타목시펜, 프레드니손, 다카르바진, 메클로르에타민, 시스플라틴, 메토포렉세이트, 5-플루오로우라실, 및 아라-C도 S-상 정지로 변진다. 추가 정보는 하기에서 발견될 수 있다: Mendelsohn and Israel, eds., *The Molecular Basis of Cancer*, Chapter 1, entitled "Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs" by Murakami *et al.* (W.B. Saunders, Philadelphia, 1995), 예컨대, p. 13. 탁산(파클리탁셀 및 도세탁셀)은 둘 다 주목(yew tree)에서 유도된 항암 약물이다. 유럽 주목에서 유도된 도세탁셀 (Taxotere[®], Rhone-PoulencRorer)은 파클리탁셀의 반합성 유사체(Taxol[®], Bristol-MyersSquibb)이다. 파클리탁셀 및 도세탁셀은 튜블린 이량체로부터 미세소관의 조립을 촉진하고, 탈중합 방지에 의해 미세소관을 안정화하여 세포에서 유사분열의 억제를 야기한다.

[0274] 용어 "항-신생물성 조성물"은 적어도 하나의 활성 치료제를 포함하는 암 치료에 유용한 조성물을 지칭한다. 치료제의 예로는 비제한적으로, 예를 들어, 화학치료제, 성장 억제성 제제, 세포독성 약물, 방사선 요법에 사용된 제제, 항-혈관신생 제제, PD-1/PD-L1 억제제를 제외한 다른 암 면역치료적 제제, 세포자멸적 제제, 항-튜블린 제제, 및 암 치료용 기타 제제, 예컨대 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 길항제 (예를 들어, 티로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제 (예를 들어, 에를로티닙 (Tarceva[®]), 혈소판 유래된 성장 인자 억제제 (예를 들어, Gleevec[®] (이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제 (예를 들어, 셀레코픽), 인터페론, CTLA-4 억제제 (예를 들어, 항-CTLA 항체 이필리무맵 (YERVOY®)PD-L2 억제제 (예를 들어, 항-PD-L2 항체), TIM3 억제제 (예를 들어, 항-TIM3 항체), 사이토카인, ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA, PD-L2, CTLA-4, TIM3 또는 VEGF 수용체(들)와 같은 하나 이상의 표적과 결합하는 길항제 (예를 들어, 중화 항체), TRAIL/Apo2, 및 다른 생물활성 및 유기 화학적 제제 등을 포함한다. 이의 조합물이 또한 본 발명에 포함된다.

[0275] **특정 구현예**

[0276] 본 개시내용의 특정 구현예는 하기를 포함한다:

- [0277] 1. 상기 대상체에게 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2) 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 적어도 하나의 프로그램된 세포 사멸 1 (PD-1) / 프로그램된 세포 사멸 리간드 1 (PD-L1) 억제제를 포함하는 대상체의 암 치료방법.
- [0278] 2. 구현예 1에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제이고, 그리고 PD-1/PD-L1 억제제는 항체인, 방법.
- [0279] 3. 구현예 2에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-1 항체인, 방법.
- [0280] 4. 구현예 3에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 피딜리주맙 및 펌브롤리주맙으로부터 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는, 방법.
- [0281] 5. 구현예 4에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 피딜리주맙, 및 펌브롤리주맙으로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0282] 6. 구현예 5에 있어서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙, 피딜리주맙 및 펌브롤리주맙으로부터 선택되는, 방법.
- [0283] 7. 구현예 2에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체인, 방법.
- [0284] 8. 구현예 7에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, 및 MSB0010718C로부터 선택된 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR을 포함하는, 방법.
- [0285] 9. 구현예 8에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는, BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736, 및 MSB0010718C로부터 선택된 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함하는, 방법.
- [0286] 10. 구현예 9에 있어서, 상기 항-PD-L1 항체는 BMS-936559, MPDL3280A, MEDI4736 및 MSB0010718C으로부터 선택되는, 방법.
- [0287] 11. 구현예 1에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제이고, 그리고 PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1 융합 분자인, 방법.
- [0288] 12. 구현예 11에 있어서, 상기 융합 분자는 AMP-224인, 방법.
- [0289] 13. 구현예 1에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제이고, 그리고 PD-1/PD-L1 억제제는 PD-1 폴리펩티드 예컨대 AUR-012인, 방법.
- [0290] 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 억제제는 FGFR2 항체인, 방법.
- [0291] 15. 구현예 14에 있어서, FGFR2 항체는 FGFR2-IIIb 항체인, 방법.
- [0292] 16. 구현예 15에 있어서, 상기 FGFR2-IIIb 항체는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는, 방법:
- [0293] a. FGFR2-IIIc 보다 더 높은 친화도로 FGFR2-IIIb에 결합하거나, 또는 FGFR2-IIIc에 검출가능하게 결합하지 않음;
- [0294] b. FGF2가 인간 FGFR2에 결합하는 것을 억제함;
- [0295] c. FGF7이 인간 FGFR2에 결합하는 것을 억제함;
- [0296] d. 마우스 종양 모델에서 인간 종양의 성장을 억제함;
- [0297] e. ADCC 활성을 유도함;
- [0298] f. 증진된 ADCC 활성을 가짐;
- [0299] g. 탈푸코실화됨; 및
- [0300] h. 대조군과 비교하여 마우스 종양 모델에서 종양 조직 내 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 대식세포의 수 중 하나 이상을 증가시킬 수 있음.
- [0301] 17. 구현예 15 또는 구현예 16에 있어서, 상기 FGFR2 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하고, 하기인, 방법: 상기 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하며:
- [0302] (i) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1: 서열 번호: 6;

- [0303] (ii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2: 서열 번호: 7; 및
- [0304] (iii) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3: 서열 번호: 8;
- [0305] 및 상기 경쇄 가변 영역은 하기를 포함한다:
- [0306] (iv) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1: 서열 번호: 9;
- [0307] (v) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2: 서열 번호: 10; 및
- [0308] (vi) 하기의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3: 서열 번호: 11.
- [0309] 18. 구현예 17에 있어서, FGFR2 항체의 중쇄 가변 영역은 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 4의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.
- [0310] 19. 구현예 17 또는 18에 있어서, FGFR2 항체의 경쇄 가변 영역은 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 5의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.
- [0311] 20. 구현예 17 내지 19 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체의 중쇄 가변 영역은 서열 번호: 4의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0312] 21. 구현예 17 내지 20 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체의 경쇄 가변 영역은 서열 번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.
- [0313] 22. 구현예 17에 있어서, FGFR2 항체의 중쇄는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 2의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.
- [0314] 23. 구현예 17 또는 22에 있어서, FGFR2 항체의 경쇄는 하기를 포함하는, 방법: 서열 번호: 3의 아미노산 서열과 적어도 95% 동일한 아미노산 서열.
- [0315] 24. 구현예 17, 22, 또는 23 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체의 중쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, 방법: 서열 번호: 2.
- [0316] 25. 구현예 17, 22 내지 24 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체의 경쇄는 하기의 아미노산 서열을 포함하는, 방법: 서열 번호: 3.
- [0317] 26. 구현예 15 내지 25 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체는 키메라, 인간화, 또는 인간의 것인, 방법.
- [0318] 27. 구현예 15 내지 26 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 항체는 Fab, Fv, scFv, Fab', 및 (Fab')₂ 로부터 선택되는, 방법.
- [0319] 28. 구현예 17 내지 27에 있어서, 여기서 상기 FGFR2 항체는 하기의 특성 중 하나 이상을 갖는, 방법:
- [0320] a. 위치 Asn297에서 푸코스가 결핍됨;
- [0321] b. κ 경쇄 불변 영역을 포함함;
- [0322] c. IgG1 중쇄 불변 영역을 포함함;
- [0323] d. 위치 Asn297에서 푸코실화된 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여 시험관내 ADCC 활성이 증진됨;
- [0324] e. 위치 Asn297에서 푸코실화된 동일한 아미노산 서열을 갖는 항체와 비교하여 Fc 감마 RIIIA에 대해 증진된 친화성을 가짐; 및
- [0325] f. 대조군과 비교하여 마우스 종양 모델에서 종양 조직 내 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 및 대식세포의 수 중 하나 이상을 증가시킬 수 있음.
- [0326] 29. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 FGFR2 억제제가 FGFR2 세포외 도메인 (ECD) 또는 FGFR2 ECD 융합 분자인, 방법.
- [0327] 30. 구현예 29에 있어서, 여기서 상기 FGFR2 억제제는 FGFR2 ECD, 및 Fc 도메인, 알부민 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택된 적어도 하나의 융합 상대를 포함하는 FGFR2 ECD 융합 분자인, 방법.
- [0328] 31. 구현예 30에 있어서, 여기서 상기 FGFR2 ECD 또는 FGFR2 ECD 융합 분자는 임의로 서열 번호: 13-33 또는 29-33 중 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

- [0329] 32. 구현예 1 내지 31 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FGFR2 억제제 및 면역 자극제는 동시에 또는 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0330] 33. 구현예 32에 있어서, 여기서 면역 자극제의 1회 이상의 용량이 FGFR2 억제제의 투여 전에 투여되는, 방법.
- [0331] 34. 구현예 33에 있어서, 상기 대상체는 FGFR2 억제제의 투여 전에 면역 자극제 요법의 완전한 과정을 거치는, 방법.
- [0332] 35. 구현예 34에 있어서, FGFR2 억제제는 면역 자극제 요법의 제2 과정 동안 투여되는, 방법.
- [0333] 36. 구현예 33 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 FGFR2 억제제의 투여 이전에, 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 또는 적어도 4회 용량의 적어도 하나의 면역 자극제를 수용하였던, 방법.
- [0334] 37. 구현예 33 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 면역 자극제의 적어도 1회 용량이 FGFR2 억제제와 동시에 투여되는, 방법.
- [0335] 38. 구현예 32에 있어서, FGFR2 억제제의 1회 이상의 용량이 면역 자극제의 투여 전에 투여되는, 방법.
- [0336] 39. 구현예 38에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 면역 자극제의 투여 이전에, 적어도 2, 적어도 3, 또는 적어도 4회 용량의 FGFR2 억제제를 수용하였던, 방법.
- [0337] 40. 구현예 38 또는 구현예 39에 있어서, FGFR2 억제제의 적어도 1회의 용량이 면역 자극제와 동시에 투여되는, 방법.
- [0338] 41. 구현예 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 억제제는 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg의 용량으로, 또는 6~10 mg/kg, 10~15 mg/kg, 또는 6~15 mg/kg과 같이 임의의 두 mg/kg 용량에 의해 제한되는 범위로 투여되는, 방법.
- [0339] 42. 구현예 32 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역 자극제는 PD-1/PD-L1 억제제를 포함하는, 방법.
- [0340] 43. 구현예 42에 있어서, 상기 PD-1/PD-L1 억제제가 적어도 약 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 10 mg/kg의 용량으로 투여되는, 방법.
- [0341] 44. 구현예 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 FGFR2 억제제 및 면역 자극제는 1, 2, 3, 4, 또는 5 주 당 1회 투여되는, 방법.
- [0342] 45. 구현예 1 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암, 및 자궁내막암으로부터 선택되는, 방법.
- [0343] 46. 구현예 1 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 상기 암은, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 또는 이의 조합으로부터 선택된 요법 후 재발성 또는 진행성인, 방법.
- [0344] 47. 구현예 1 내지 46 중 어느 하나의 방법, 여기서 (a) FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재 하에서, 상기 암은 이전에 FGFR2IIIb를 과발현하는 것으로 사전에 예측되었거나, 또는 (b) 상기 방법은 상기 암이 FGFR2IIIb를 과발현할 지 여부를 예측하는 추가 단계를 포함하고, 임의로 또한 FGFR2 유전자가 종양 세포에서 증폭되었는지 여부를 예측하는 추가 단계를 포함한다.
- [0345] 48. 구현예 47에 있어서, FGFR2IIIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 예측되는, 방법.
- [0346] 49. 구현예 48에 있어서, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 예측되는, 방법.
- [0347] 50. 구현예 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 유전자 증폭은, 형광 동일계내 하이브리드화 (FISH)를 이용하여 FGFR2 대 염색체 10 동원체 (CEN10)의 비를 수득함에 의해 예측되고, 상기 FGFR2 유전자는 FISH에 의해 예측된 FGFR2/CEN10 비가 2 이상인 경우 증폭된 것으로 고려되는, 방법.
- [0348] 51. 구현예 47 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 암은 위암 또는 방광암을 앓는, 방법.
- [0349] 52. 구현예 48 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 방법:
- [0350] a) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐;

- [0351] b) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭됨);
- [0352] c) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭되지 않음);
- [0353] d) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0354] e) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호를 가짐;
- [0355] f) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0356] g) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 20 이상의 H 스코어를 가짐;
- [0357] h) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10-19의 H 스코어를 가짐; 또는
- [0358] i) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10 미만(<)의 H 스코어를 가짐.
- [0359] 53. 구현예 1 내지 52 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상체는 PD-1/PD-L1 억제제 부적절 반응군인, 방법.
- [0360] 54. 구현예 1 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 암의 마우스 종양 모델에서의 FGFR2 억제제 및 PD-1/PD-L1 억제제를 투여는 종양 성장의 부가적 또는 상승작용적 억제를 유발하는, 방법.
- [0361] 55. 구현예 54에 있어서, 상기 암은 유방암이고, 마우스 종양 모델은 4T1 세포를 포함하는, 방법.
- [0362] 56. 구현예 1 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 마우스 종양 모델에서 FGFR2 억제제의 투여가 대조군과 비교하여 종양 조직에서 NK 세포수를 증가시키는, 방법.
- [0363] 57. 구현예 1 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 마우스 종양 모델에서 FGFR2 억제제의 투여가 대조군과 비교하여 종양 조직에서 PD-L1 양성 세포수를 증가시키는, 방법.
- [0364] 58. 구현예 1 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 마우스 종양 모델에서 FGFR2 억제제의 투여가 대조군과 비교하여 종양 조직에서 CD3+, CD8+, 및/또는 CD4+ T 세포수를 증가시키는, 방법.
- [0365] 59. 구현예 1 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 마우스 종양 모델에서 FGFR2 억제제의 투여가 대조군과 비교하여 종양 조직 중 림프 세포 대 골수 세포 비율을 증가시키는, 방법.
- [0366] 60. 구현예 14 내지 31 중 어느 하나에 기재된 FGFR2 억제제, 및 구현예 2 내지 13 중 어느 하나에 기재된 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제를 포함하는 조성물.
- [0367] 61. 구현예 60에 있어서, 상기 FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제는 별도의 용기 또는 구획 내에 구성되는, 조성물
- [0368] 62. 암 치료에 대한 사용 지침을 추가로 포함하는 구현예 60 또는 61의 조성물.
- [0369] 63. 암 치료에 사용하기 위한 구현예 60 내지 62 중 어느 하나의 조성물.
- [0370] 64. 구현예 63에 있어서, 상기 암은 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암, 및 자궁내막암으로부터 선택되는, 조성물.
- [0371] 65. 구현예 63 또는 64에 있어서, 암은 FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재하에서 FGFR2IIIb를 과발현시키는, 조성물.
- [0372] 66. 구현예 65에 있어서, FGFR2IIIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정되는, 조성물.
- [0373] 67. 구현예 66에 있어서, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 측정되는, 조성물.
- [0374] 68. 구현예 63 내지 67 중 어느 하나의 조성물, 여기서 암은 FISH에 의해 측정된 2 이상의 FGFR2/CEN10 비를 갖는다.
- [0375] 69. 구현예 63 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 암은 위암 또는 방광암을 앓는, 조성물.
- [0376] 70. 구현예 63 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 조성물:

- [0377] a) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐;
- [0378] b) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭됨);
- [0379] c) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭되지 않음);
- [0380] d) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0381] e) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호를 가짐;
- [0382] f) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0383] g) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 20 이상의 H 스코어를 가짐;
- [0384] h) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10-19의 H 스코어를 가짐; 또는
- [0385] i) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10 미만(<)의 H 스코어를 가짐.
- [0386] 71. 상기 대상체에 유효량의 FGFR2 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암 대상체의 종양 조직 내의 NK 세포수 및/또는 PD-L1 양성 세포수를 증가시키는 방법.
- [0387] 72. 구현예 71에 있어서, 상기 FGFR2 억제제는 구현예 14 내지 31 중 어느 하나에 따른 억제제인, 방법.
- [0388] 73. 구현예 71 또는 72에 있어서, 상기 방법은 대상체에서 종양 성장을 억제시키거나, 또는 적어도 하나의 종양 용적을 감소시키는, 방법.
- [0389] 74. 구현예 73에 있어서, 상기 암은 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종, 난소 암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암, 및 자궁내막암으로부터 선택되는, 방법.
- [0390] 75. 구현예 71 내지 74 중 어느 하나에 있어서, (a) FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재 하에서, 상기 암은 이전에 FGFR2IIIb를 과발현하는 것으로 사전에 예측되었거나, 또는 (b) 상기 방법은 상기 암이 FGFR2IIIb를 과발현할 지 여부를 예측하는 추가 단계를 포함하고, 임의로 또한 FGFR2 유전자가 종양 세포에서 증폭되었는지 여부를 예측하는 추가 단계를 포함하는, 방법.
- [0391] 76. 구현예 75에 있어서, FGFR2IIIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 예측되는, 방법.
- [0392] 77. 구현예 76에 있어서, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 예측되는, 방법.
- [0393] 78. 구현예 75 내지 77 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 유전자 증폭은, 형광 동일계내 하이브리드화 (FISH)를 이용하여 FGFR2 대 염색체 10 동원체 (CEN10)의 비를 수득함에 의해 예측되고, 상기 FGFR2 유전자는 FISH에 의해 예측된 FGFR2/CEN10 비가 2 이상인 경우 증폭된 것으로 고려되는, 방법.
- [0394] 79. 구현예 75 내지 78 중 어느 하나에 있어서, 암은 위암 또는 방광암을 앓는, 방법.
- [0395] 80. 구현예 75 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 방법:
- [0396] a) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐;
- [0397] b) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭됨);
- [0398] c) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭되지 않음);
- [0399] d) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0400] e) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호를 가짐;
- [0401] f) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0402] g) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 20 이상의 H 스코어를 가짐;

- [0403] h) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10-19의 H 스코어를 가짐; 또는
- [0404] i) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10 미만(<)의 H 스코어를 가짐.
- [0405] 81. 구현예 71 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 하기를 추가로 포함하는, 방법: FGFR2 항체의 투여 후, 적어도 하나의 대상체 유래의 종양 샘플을 수득하는 단계, 및 샘플 내 NK 세포 및/또는 PD-L1 양성 세포 및/또는 CD8+ T 세포의 수를 측정하는 단계, 및 FGFR2 항체 투여 이전의 샘플과 비교하여, NK 세포 및/또는 PD-L1 양성 세포 및/또는 CD8+ T 세포의 수가 증가될 경우, 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제를 대상체에 투여하는 단계.
- [0406] 82. 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에 FGFR2 억제제를 투여하는 단계, 및 FGFR2 항체 투여 이전의 샘플과 비교하여, 증가된 수의 NK 세포 및/또는 PD-L1 양성 세포 및/또는 CD8+ T 세포를 갖는 것으로 측정될 경우, 대상체에 적어도 하나의 면역 자극제, 예컨대 적어도 하나 PD-1/PD-L1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0407] 83. 구현예 82에 있어서, 상기 FGFR2 억제제는 구현예 14 내지 31 중 어느 하나에 따른 억제제인, 방법.
- [0408] 84. 구현예 82 또는 83에 있어서, 상기 적어도 하나의 면역 자극제는, 구현예 2 내지 13 중 어느 하나에 따른, 적어도 하나의 PD-1/PD-L1 억제제를 포함하는, 방법.
- [0409] 85. 구현예 82 내지 84 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제는 구현예 38 또는 39의 방법에 따라 투여되는, 방법.
- [0410] 86. FGFR2 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 대상체의 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포, CD8+ T 세포, 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시키는 방법으로서, 상기 억제제는 증진된 ADCC 활성을 갖는 FGFR2 항체인, 방법.
- [0411] 87. 구현예 86에 있어서, 상기 항체는 구현예 15 내지 28 중 어느 하나에 따른 항체인, 방법.
- [0412] 88. 구현예 86 또는 87에 있어서, 마우스 종양 모델에서의 FGFR2 항체의 투여는, 대조군과 비교하여, 종양 조직 중 PD-L1 양성 세포, NK 세포, CD3+ T 세포, CD8+ T 세포, CD4+ T 세포, 및 대식세포 중 하나 이상의 수를 증가시키고/시키거나, 종양 조직 중 림프 대 골수 세포의 비율을 증가시키는, 방법.
- [0413] 89. 구현예 86 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 유방암, 위암, 비-소세포 폐암, 흑색종, 두경부 편평상피 세포 암종, 난소암, 췌장암, 신장 세포 암종, 간세포 암종, 방광암, 담관암종, 식도암, 및 자궁내막암으로부터 선택된 암을 앓는, 방법.
- [0414] 90. 구현예 86 내지 89 중 어느 하나에 있어서, (a) FGFR2 유전자 증폭의 존재 또는 부재 하에서, 상기 암은 이전에 FGFR2IIIb를 과발현하는 것으로 사전에 측정되었거나, 또는 (b) 상기 방법은 상기 암이 FGFR2IIIb를 과발현할 지 여부를 측정하는 추가 단계를 포함하고, 임의로 또한 FGFR2 유전자가 종양 세포에서 증폭되었는지 여부를 측정하는 추가 단계를 포함하는, 방법.
- [0415] 91. 구현예 90에 있어서, FGFR2IIIb 과발현은 면역조직화학 (IHC)에 의해 측정되는, 방법.
- [0416] 92. 구현예 91에 있어서, 과발현은 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의해 측정되는, 방법.
- [0417] 93. 구현예 90 내지 92 중 어느 하나에 있어서, FGFR2 유전자 증폭은, 형광 동일계내 하이브리드화 (FISH)를 이용하여 FGFR2 대 염색체 10 동원체 (CEN10)의 비를 수득함에 의해 측정되고, 상기 FGFR2 유전자는 FISH에 의해 측정된 FGFR2/CEN10 비가 2 이상인 경우 증폭된 것으로 고려되는, 방법.
- [0418] 94. 구현예 89 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 위암 또는 방광암을 앓는, 방법.
- [0419] 95. 구현예 90 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 하기인, 방법:
- [0420] a) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐;
- [0421] b) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭됨);
- [0422] c) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가

증폭되지 않음);

- [0423] d) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0424] e) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호를 가짐;
- [0425] f) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0426] g) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 20 이상의 H 스코어를 가짐;
- [0427] h) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10-19의 H 스코어를 가짐; 또는
- [0428] i) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10 미만(<)의 H 스코어를 가짐.
- [0429] 96. 구현예 86 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 FGFR2 항체가 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg의 용량으로, 또는 6 내지 10 mg/kg, 10 내지 15 mg/kg, 또는 6 내지 15 mg/kg 과 같이 임의의 두 mg/kg 용량에 의해 제한되는 범위로 매주, 2주 마다, 3주 마다 또는 월 1회 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0430] 97. 위암 또는 방광암 환자가 FGFR2 억제제로의 치료에 반응성일 것인지 여부를 예측하는 방법으로서, 상기 위암 또는 방광암이 IHC에 의하여 FGFR2IIIb를 과발현할지 여부를 예측하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 과발현은 암의 종양 세포의 적어도 10%에서, 예컨대 종양 세포의 적어도 20%, 30%, 40%, 또는 50%에서 1+, 2+, 또는 3+의 IHC 신호에 의하여 예측되는, 방법.
- [0431] 98. 구현예 97에 있어서, 여기서 본 방법은 추가로, 형광 동일계내 하이브리드화 (FISH)를 이용하여 FGFR2 대염색체 10 동원체 (CEN10)의 비를 얻어 FGFR2 유전자가 증폭되었는지 여부를 예측하는 것을 포함하고, 여기서 상기 FGFR2 유전자는 FISH에 의해 예측된 FGFR2/CEN10 비가 2 이상인 경우 증폭된 것으로 간주되는, 방법.
- [0432] 99. 구현예 97 또는 98에 있어서, 상기 환자는 하기의 경우 FGFR2IIIb 항체 치료에 반응하는 것으로 예측되는, 방법:
- [0433] a) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐;
- [0434] b) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭됨);
- [0435] c) 상기 암은 위암이고, 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 IHC 신호를 가짐 (여기서 FGFR2 유전자가 증폭되지 않음);
- [0436] d) 상기 암은 위암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0437] e) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 1+의 IHC 신호를 가짐;
- [0438] f) 상기 암은 방광암이고, 그리고 상기 암은 종양 세포의 적어도 10%에서 2+의 IHC 신호를 가짐;
- [0439] g) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 20 이상의 H 스코어를 가짐;
- [0440] h) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10-19의 H 스코어를 가짐; 또는
- [0441] i) 상기 암은 방광암이고, 상기 암은 10 미만(<)의 H 스코어를 가짐.
- [0442] 100. 구현예 97 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 FGFR2 억제제는 구현예 14 내지 31 중 어느 하나에 따른 억제제인, 방법.
- [0443] 101. 구현예 97 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 FGFR2 억제제를 적어도 0.1, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 또는 30 mg/kg의 용량으로, 또는 6~10 mg/kg, 10~15 mg/kg, 또는 6~15 mg/kg과 같이 임의의 두 mg/kg 용량에 의해 제한되는 범위로 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0444] 102. 구현예 97 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 구현예 71, 82 또는 86에 따른 방법을 수행하는 것을 포함하는, 방법.
- [0445] 103. 구현예 97 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 추가로, 상기 대상체에게 적어도 하나의 면역 자극제를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0446] 104. 구현예 103에 있어서, 적어도 하나의 면역 자극제는 구현예 2 내지 13 중 어느 하나의 면역 자극제를 포함

하는, 방법.

[0447] 구현예 103에 있어서, 상기 치료는 구현예 32 내지 44 중 어느 하나에 따른 FGFR2 억제제 및 적어도 하나의 면역 자극제를 투여하는 단계를 포함하거나, 또는 상기 치료는 구현예 60 내지 62 중 어느 하나의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0448] 실시예

[0449] 하기 검토된 실시예는 본 발명의 순전히 예시적인 것으로 의도되며, 본 발명을 어떤 식으로든 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 실시예는 아래 실험이 수행된 전부 또는 유일한 실험이라는 것을 나타내기 위해 의도되지 않는다. 사용되는 수 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확도를 확신하기 위해 노력해 왔지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨온도이고, 및 압력은 대기압 또는 그 근처이다.

[0450] 실시예 1: ADCC 활성은 4T1 마우스 유방 종양 모델에서 종양 성장 억제를 위해 요구된다.

[0451] 생후 8주령 암컷 BALB/c 마우스 (IACUC 카테고리: AUP 2011 #01-03)를 찰리 리버 연구소 (Wilmington, MA, USA)로부터 구매하였다. 상기 동물은 도착 후에 적어도 3일의 순응기간이 주어졌으며, 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 한 케이지 당 5마리의 동물을 수용하였다. 일단 순응되면, 이들을 칭량하고, 종양 세포 이식 전에 면도하였다.

[0452] 균주 BALB/cfC3H로부터 유방 종양 라인 4T1은 종양 모델로서 사용되었고, ATCC로부터 획득되었다 (Manassas, VA, USA: 카탈로그 번호 CRL-2539). 세포를 하기 중 37 ° C에서 배양하였다: RPMI 1640 배지 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, USA; Cat. 번호 10-041-CV) (10% 우태 혈청, 2mM L-글루타민 및 1% Penn/Strep을 가짐).

[0453] 각각의 마우스는 마우스의 머리로부터 4번째 유두(젖꼭지) 아래 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 다음으로 종양 부피가 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 이 될 때까지 마우스 종양 부피 및 체중을 규칙적으로 모니터링 하였다. 일단 종양이 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 에 도달하면, 마우스는 종양 크기에 따라 투약을 위한 4개의 그룹으로 분류되었다. 제1 그룹에는 20 mg/kg Fc-G1 항체 (복강내로 (IP), 격주 (BIW))를 투약하였고, 제2 그룹에는 서열 번호: 6-11 (IP, BIW)의 경쇄 및 경쇄 HVR와 함께 20 mg/kg의 탈푸코실화된 FGFR2 항체 (항-FGFR2)를 투약하였고, 제3 그룹에는 N297Q 돌연변이 (항-FGFR2-N297Q)와 함께 20 mg/kg의 FGFR2 항체를 투약하고 이 분자가 ADCC 활성 (IP, BIW)을 자극할 수 없도록 랜더링하였다.

[0454] 전반적으로, 항-FGFR2를 이용한 치료는 FcG1 대조군과 비교하여 종양 성장의 약 30% 억제율 ($P < 0.001$)을 초래한 반면, 항-FGFR2-N297Q를 이용한 치료는 대조군과 비교하여 종양 성장을 억제하지 못하였다. (참고: 도 1a-b). 이들 데이터는 항-FGFR2 종양 성장 억제의 기전으로서 ADCC에 대한 역할을 뒷받침한다.

[0455] 실시예 2a: 항-FGFR2 항체의 노출에 의해 NK 세포가 증가하고, 종양 조직 내의 PD-L1 발현 세포가 증가한다.

[0456] 면역조직화학 분석을 위해, BALB/cfC3H 마우스는 상기에 기재된 바와 같이 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 일단 종양이 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ (제0일)에 도달하면, 마우스를 하기 2개 투여군으로 종양 크기에 따라 분류하였다: 비히클 또는 10 mg/kg 항-FGFR2 (IP). 각각의 그룹은 (a) 0일차에 1회 또는 2회 용량을 투여한 마우스 또는 (b) 3일차에 1회 또는 2회 용량을 투여한 마우스로 세분되었고, 마우스는 투여 24시간 후 각각 1일차 또는 4일차에 안락사되었고, 조직학 또는 FACS 분석을 위해 처리되었다.

[0457] 조직학을 위해, 각각 제1 및 제2 치료 후 24시간인 1일차 및 4일차에 마우스를 CO₂ 를 이용해 안락사시킨 다음 포스페이트-완충 식염수 (PBS), pH 7.4를 살포하였다. 간단히, 마우스 가슴을 빠르게 개방하고, 20-게이지 바늘이 부착된 주사기를 사용하여 좌심실 절개를 통해 대동맥으로 40mL의 PBS를 주입하였다. 혈액 및 PBS는 우심방의 개구를 통해 방출되었다. 4T1 동소이식 종양을 제거하고, 4°C, 10% 중성 완충 포르말린 내에 액침시켰다. 2시간 후 PBS로 3회 행군 다음 PBS 중 30% 수크로오스 내로 옮기고 하룻밤 두었다. 다음 날 상기 종양을 OCT 화합물에서 냉동하고, -80°C에서 저장하였다.

[0458] 각각의 종양을 20 μm-정도의 연속 박편으로 절단하였다. 박편을 슈퍼프로스트 플러스 슬라이드 (VWR) 상에서 1내지 2시간 건조시켰다. 시료는 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS와 함께 투과하고, PBS 0.3% 트리톤 X-100 (차단 용액) 내의 5% 염소 정상 혈청에 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켜, 비특이적 항체 결합을 차단하였다. 1시간 후 상기 차단 용액을 제거하고, 박편을 1차 항체 내에 하룻밤 인큐베이션시켰다. NK 세포를

탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-NKp46 (CD335; Biolegend, cat# 137602)과 함께 인큐베이션하였다. PD-L1를 탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-PD-L1 (eBioscience, cat# 14-5982-82)과 함께 인큐베이션하였다. 개의 1차 항체가 모두 랫트에서 생성되었기 때문에, NK 세포 및 PD-L1 염색은 연속 박편에서 수행되었다. 2차 항체는 음성 대조군 시료만이 1차 항체가 아닌 5% 정상 혈청에서 인큐베이션되었다.

- [0459] 다음 날, 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 후, 시료를 PBS 내 1:400로 희석된 알렉사플루오르(Alexa Fluor) 594-표지된 염소 항-랫트 (Jackson Immuno Research, cat#112-585-167) 및 알렉사플루오르 488-표지된 염소 항-토끼 (Jackson Immuno Research, cat#111-545-144) 2차 항체와 함께 4시간 동안 실온에서 인큐베이션 하였다. 그 후, 시료를 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 다음, 1% 파라포름알데하이드 (PFA) 내에 고정하고, PBS로 다시 행구고, DAPI (벡터, H-1200)를 갖는 벡터실드(Vectashield)에 실장하였다. DAPI는 세포 핵을 표지하는데 사용되었다.
- [0460] 시료를 AxioCam@HRc 카메라가 구비된 Zeiss Axiophot@2 플러스 형광 현미경을 이용하여 검사하였다. 종양 내의 NKp46+ 및 PD-L1+ 세포의 양 및 분포를 보여주는 각각의 실험적 그룹에 대한 대표적인 이미지를 수집하여 하기에 나타내었다: 도 2a-2d.
- [0461] 비히클을 이용하여 주사된 마우스로부터의 4T1 종양에서, 최소 산란된 NKp46+ NK 세포가 검출되었고, 이들 세포의 대부분은 종양 주변에 위치하였다. (도 2a). 비교에 의하여, 1일간 10 mg/kg의 항-FGFR2로 치료 후, NKp46+ NK 세포는 수많이 증가하였다. 대부분의 이들 세포가 종양 가장자리에서 발견된 반면, 일부는 종양 중심에 침투되어 있었다. (참고: 도 2a). 유사한 결과가 항-FGFR2의 두 번째 투약 후 4일차에 관찰되었다. (도 2b).
- [0462] PD-L1 염색에 의하면, 1일 동안 비히클로 처리된 4T1 종양에서 PD-L1 면역반응성이 종양 내의 일부 세포에서만 발견되었다. (도 2c). 그에 반해서, 항-FGFR2의 1회 투약 24시간 후 PD-L1 양성 세포는 종양 중심에 더 많은 수가 존재하였다. (도 2c). 유사한 결과가 치료 개시 4일 후 관찰되었다. (도 2d).
- [0463] NK 세포에서의 증가를 정량하기 위한 직교 검정에 따라, 2회 용량의 염수 또는 상기에 기재된 바와 같은 항-FGFR2 10 mg/Kg을 투여받은 4T1 종양-함유 마우스에서 FACS가 수행되었다. FACS 분석을 위해, 종양을 1~2 mm 조각으로 절단하여, 진탕 배양기 중 10% FBS, 50 U/mL DNase I 및 250 U/mL 콜라겐분해효소 I (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ)를 함유하는 DMEM에 위치시키고 37℃에서 30분 동안 진탕하였다. 세포를 70 μm 나일론 메쉬 스트레이너를 통해 통과시키고, 단일 세포 현탁액을 BD Biosciences (San Jose, CA): CD45 (클론 30-F11) 및 CD11b (1D3); Affymatrix eBioscience (San Diego, CA): CD16/32 (FC receptor Block, 93), CD335 (NKp46, 29A1.4), CD8a (53.67), 및 CD3e (145-2C11); R&D Systems (Minneapolis, MN): EphA2 (233720); 또는 ThermoFisher Scientific (Grand Island, NY): Live/Dead Aqua로부터 구입한 항체를 이용하여 표준 프로토콜에 따라 염색하였다. 세포는 고정되어 다음 날 BD LSRII에서 획득되었다. 이러한 결과는 하기와 같은 게이팅 전략과 함께 FlowJo (V10, Ashland, OR)를 이용하여 분석하였다: 생존 림프구를 분리하기 위한 CD45+ EphA2-, 단일항 (FSC-H 대 FSC-A), 생존 세포 (라이브/데드 음성), 및 CD11b-. NK 세포는 NKp46+ CD3-로서 게이팅되었고, CD45+ 생존 단일 세포의 백분율로서 표현되었다.
- [0464] 도 3에서 나타낸 바와 같이, 항-FGFR2으로 처리된 종양은 염수 대조군으로 처리된 종양과 비교하여 NK 세포가 증가되었음이 실증되었다.
- [0465] 실시예 2b 항-FGFR2 항체 (항-FGFR2 N297Q는 아님)의 노출은 NK 세포, T 세포의 증가, 및 종양 조직 내의 PD-L1 발현 세포의 증가를 유발한다.
- [0466] BALB/c/c3H 마우스는 상기 실시예 1에 기재된 바와 같이 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 일단 종양이 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ (제0일)에 도달하면, 마우스를 하기 3개 투여군으로 종양 크기에 따라 분류하였다: 비히클 (대조군 그룹), 10 mg/kg 탈푸코실화 항-FGFR2 항체 (IP) (항-FGFR2 그룹), 및 10 mg/kg 항-FGFR2 N297Q 항체 (항-FGFR2 N297Q 그룹). N297Q 변형은 항체의 효과기 기능을 제거하기 위해 의도된 항체의 Fc 도메인에서의 돌연변이이다.
- [0467] 각각의 그룹은 (a) 0일차에 1회 또는 2회 용량을 투여한 마우스 또는 (b) 3일차에 1회 또는 2회 용량을 투여한 마우스로 세분되었고, 마우스는 투여 24시간 후 각각 1일차 또는 4일차에 안락사되었고, 조직학 또는 FACS 분석을 위해 처리되었다.
- [0468] 조직학을 위해, 각각 제1 및 제2 치료 후 24시간인 1일차 및 4일차에 마우스를 CO₂를 이용해 안락사시킨 다음

포스페이트-완충 식염수 (PBS), pH 7.4를 살포하였다. 간단히, 마우스 가슴을 빠르게 개방하고, 20-게이지 바늘이 부착된 주사기를 사용하여 좌심실 절개를 통해 대동맥으로 40mL의 PBS를 주입하였다. 혈액 및 PBS는 우심방의 개구를 통해 방출되었다. 4T1 동소이식 종양을 제거하고, 4℃, 10% 중성 완충 포르말린 내에 액침시켰다. 2시간 후 PBS로 3회 행군 다음 PBS 중 30% 수크로오스 내로 옮기고 하룻밤 두었다. 다음날, 종양을 OCT 화합물에서 동결시키고 -80℃에 보관하였다.

[0469] 각각의 종양을 20- μ m-정도의 연속 박편으로 절단하였다. 박편을 슈퍼프로스트 플러스 슬라이드 (VWR) 상에서 1내지 2시간 건조시켰다. 시료는 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS와 함께 투과하고, PBS 0.3% 트리톤 X-100 (차단 용액) 내의 5% 염소 정상 혈청에 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켜, 비특이적 항체 결합을 차단하였다. 1시간 후 상기 차단 용액을 제거하고, 박편을 1차 항체 내에 하룻밤 인큐베이션시켰다. NK 세포를 탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-NKp46 (CD335; Biolegend, cat# 137602)과 함께 인큐베이션하였다. PD-L1를 탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-PD-L1 (eBioscience, cat# 14-5982-82)과 함께 인큐베이션하였다. CD3+ T 세포를 검출하기 위하여, 박편들을 1:500의 차단 용액에서 햄스터 항-CD3 항체 (BD biosciences, cat# 553058)와 함께 인큐베이션하였다. CD4+ T 세포를 검출하기 위하여, 1:500의 차단 용액에서 랫트 항-CD4 항체 (AbD Serotec, cat# MCA4635)와 함께 인큐베이션하였다. CD8+ T 세포를 검출하기 위하여, 1:500의 차단 용액에서 랫트 항-CD8 항체 (Abcam, cat# ab22378)와 함께 인큐베이션하였다. 개의 1차 항체가 모두 랫트에서 생성되었기 때문에, NK 세포 및 PD-L1 염색은 연속 박편에서 수행되었다. CD3 및 CD4 양성 세포는 동일한 박편에서 함께 염색되었다. CD3 및 CD8 염색 또한 동일한 박편에서 수행되었다. 2차 항체는 음성 대조군 시료만이 1차 항체가 아닌 5% 정상 혈청에서 인큐베이션되었다.

[0470] 다음 날, 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 후, 시료를 PBS 내 1:400로 희석된 알렉사플루오르(Alexa Fluor) 594-표지된 염소 항-랫트 (Jackson Immuno Research, cat#112-585-167) 및 알렉사플루오르 488-표지된 염소 항-햄스터 (Jackson Immuno Research, cat# 127-545-160), 2차 항체와 함께 4시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그 후, 시료를 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 다음, 1% 파라포름알데하이드 (PFA) 내에 고정하고, PBS로 다시 행구고, DAPI (벡터, H-1200)를 갖는 벡터실드(Vectashield)에 실장하였다. DAPI는 세포 핵을 표지하는데 사용되었다.

[0471] 시료를 AxioCam@HRc 카메라가 구비된 Zeiss Axiophot@2 플러스 형광 현미경을 이용하여 검사하였다. 종양 내의 NKp46+ 및 PD-L1+ 세포의 양 및 분포를 보여주는 각각의 실험적 그룹에 대한 대표적인 이미지를 수집하여 하기에 나타내었다: 도 5a-5b.

[0472] 비히클 또는 항-FGFR2 N297Q를 이용하여 주사된 마우스로부터의 4T1 종양에서, 최소 산란된 NKp46+ NK 세포가 치료로부터 1일 후 검출되었고, 이들 세포의 대부분은 종양 주변에 위치하였다. (도 5a). 비교에 의하여, 1일간 10 mg/kg의 항-FGFR2로 치료 후, NKp46+ NK 세포는 수량이 증가하였다. 대부분의 이들 세포가 종양 가장자리에 발견된 반면, 일부는 종양 중심에 침투되어 있었다. (참고: 도 5a). 유사한 결과가 항-FGFR2의 두 번째 투약 후 4일차에 관찰되었다. (도 5b).

[0473] PD-L1 염색에 의하면, 1일 동안 비히클 또는 항-FGFR2 N297Q로 처리된 4T1 종양에서 PD-L1 면역반응성이 종양 내의 일부 세포에서만 발견되었다. (도 5a). 그에 반해서, 항-FGFR2의 1회 투약 24시간 후 PD-L1 양성 세포는 종양 중심에 더 많은 수가 존재하였다. 유사한 결과가 치료 개시 4일 후 관찰되었다. (도 5b).

[0474] CD3, CD8 및 CD4 염색에 의하면, 1일 또는 4일 동안 비히클 또는 항-FGFR2 N297Q로 처리된 종양에서 T 세포 침투는 종양 주변에만 남아 있었다. 그에 반해서, 4일차에, 항-FGFR2로 처리된 종양에서는 종양 중심 내로 CD3, CD8 및 CD4 양성 T 세포가 침투하는 결과를 나타내었다. (도 6a-6b).

[0475] NK 세포에서의 증가를 정량하기 위한 직교 검정에 따라, 2회 용량의 염수 또는 상기에 기재된 바와 같은 항-FGFR2 또는 항-FGFR2 N297Q 10 mg/Kg을 투여받은 4T1 종양-함유 마우스에서 FACS가 수행되었다. FACS 분석을 위해, 종양을 1~2 mm 조각으로 절단하여, 진탕 배양기 중 10% FBS, 50 U/mL DNase I 및 250 U/mL 콜라겐분해효소 I (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ)를 함유하는 DMEM에 위치시키고 37℃에서 30분 동안 진탕하였다. 세포를 70 μ m 나일론 메쉬 스트레이너를 통해 통과시키고, 단일 세포 현탁액을 BD Biosciences (San Jose, CA): CD45 (클론 30-F11) CD4, (GK1.5), 및 CD11b (1D3); Affymatrix eBioscience (San Diego, CA): CD16/32 (FC receptor Block, 93), CD335 (NKp46, 29A1.4), CD8a (53.67), 및 CD3e (145-2C11); R&D Systems (Minneapolis, MN): EphA2 (233720); 또는 ThermoFisher Scientific (Grand Island, NY): Live/Dead Aqua로부터 구입한 항체를 이용하여 표준 프로토콜에 따라 염색하였다. 세포는 고정되어 다음 날 BD LSRII에서 획득되었다. 이러한 결과는 하기와 같은 게이팅 전략과 함께 FlowJo (V10, Ashland, OR)를 이용하여

분석하였다: 생존 림프구를 분리하기 위한 CD45+ EphA2-, 단일항 (FSC-H 대 FSC-A), 생존 세포 (라이브/데드 음성), 및 CD11b-. NK 세포는 Nkp46+ CD3- 로서 게이팅되었다. CD4 및 CD8 T 세포는 CD3+ 세포에서 게이팅되었고, 각각의 서브셋은 CD45+ 생존 단일 세포의 퍼센트로 표현되었다.

[0476] 도 10a에서 나타낸 바와 같이, 항-FGFR2로 처리된 종양은 염수 대조군 또는 항-FGFR2 N297Q로 처리된 종양과 비교하여 NK 세포의 증가가 실증되었다. 또한, CD3, CD8 및 CD4 T 세포는 두 번째 투약 후 24 시간 경과시 상승되었고 (도 7 내지 9), 항-FGFR2 치료에 의한 림프양 대 골수 비는 비히클 또는 항-FGFR2 N297Q과 비교하여 우선적으로 증가하였다 (도 10b-c).

[0477] 실시예 2c 항-FGFR2 항체의 노출 및 항-FGFR2 N297Q 항체의 비노출에 의해 종양 조직 내의 F480+ 대식세포가 증가한다.

[0478] 4T1 종양에서 대식세포를 검출하기 위하여, 박편들을 1:500의 차단 용액에서 랫트 항-F480 항체 (Bio-Rad AbD Serotec Inc, cat# MCA497R)와 함께 인큐베이션하였다. 이러한 1차 항체 모두가 모두 랫트에서 생성되었기 때문에, NK 세포, PD-L1 및 F480 염색은 연속 박편에서 수행되었다.

[0479] 대조군으로 처리된 마우스로부터의 4T1 종양에서, 종양 전체에 걸쳐 풍부한 F480+ 대식세포가 검출되었다 (도 11, 최상부 패널). 그에 비해, 10 mg/kg의 항-FGFR2를 이용하여 4일 치료한 후, 종양에서 검출된 F480+ 세포의 수가 증가하였다 (도 11, 중간 패널). 이러한 효과는 10 mg/kg의 항-FGFR2 항체로 1일 동안 또는 항-FGFR2-N297Q 돌연변이체 항체로 1일 또는 4일 동안 처리된 4T1-종양 함유 마우스에서는 보이지 않았다 (도 11, 하부 패널).

[0480] 실시예 3: 유방 4T1 동계의 종양 모델에서 FGFR2 항체 및 PD-1 항체의 조합

[0481] 이 실시예에서, 탈포코실화된 FGFR2 항체 (항-FGFR2) 및 항-PD-1 항체 (Bio X Cell, West Lebanon, NH, USA, 클론 RMP1-14)의 조합의 항종양 효과가 면역력 있는 마우스에서 유방암의 4T1 동계의 쥐와 모델에서 평가되었다. 4T1 모델은 FGFR2-IIIb의 보통의 과발현을 나타내나, FGFR2가 증폭되지는 않는다.

[0482] 생후 8주령 암컷 BALB/c 마우스를 찰리 리버 연구소 (Wilmington, MA, USA)로부터 구매하였다. 상기 동물은 도착 후에 적어도 3일의 순응기간이 주어졌으며, 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 한 케이지 당 5마리의 동물을 수용하였다. 일단 순응되면, 이들을 칭량하고, 종양 세포 이식 전에 면도하였다.

[0483] 군주 BALB/cfC3H로부터 유방 종양 라인 4T1은 종양 모델로서 사용되었고, ATCC로부터 획득되었다 (Manassas, VA, USA: 카탈로그 번호 CRL-2539). 세포를 하기 중 37 ° C에서 배양하였다: RPMI 1640 배지 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, USA; Cat. 번호 10-041-CV) (10% 우태 혈청, 2mM L-글루타민 및 1% Penn/Strep을 가짐).

[0484] 각각의 마우스는 마우스의 머리로부터 4번째 유두(젖꼭지) 아래 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 다음으로 종양 부피가 $150 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 이 될 때까지 마우스 종양 부피 및 체중을 규칙적으로 모니터링 하였다. 일단 종양이 $150 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 에 도달하면, 마우스는 종양 크기에 따라 투약을 위한 4개의 그룹으로 분류되었다. 제1 그룹에는 10 mg/kg Ig-FC 대조군 (복강내로 (IP), 격주 (BIW))을, 제2 그룹에는 5 mg/kg의 항-PD-1 항체 (IP, 0, 3 및 7일차)를, 제3 그룹에는 10 mg/kg의 FGFR2 항체 (IP, BIW)을, 및 제4 그룹에는 항-PD-1 및 FGFR2 항체의 조합을 각각 5 및 10 mg/kg씩 투약하였다.

[0485] 종양 부피는 이식 (투약 0일차) 12일 후, 이식 15일 후, 이식 18일 후에 측정되었다. 도 4a 및 b에 의하면, Ig-FC 대조군 그룹과 비교하여 18일차에 FGFR2 항체가 마우스에서의 4T1 종양 부피를 유의미하게 감소시켰다 ($P < 0.001$ 또는 $P = 0.01$, 각각 t-테스트에 의함). 단독으로 주어진 FGFR2 항체와 비교하여 ($P = 0.08$, 각각), FGFR2 항체와 항-PD-1 항체의 조합에 의해 18일차에 종양 부피가 추가로 감소하였다. (참고: 도 4a-b). 그리고 단독으로 주어진 항-PD-1 항체와 비교하여 ($P < 0.01$), PD-1 항체와 FGFR2 항체의 조합물에 의해 18일차에 종양 용적이 추가로 감소하였다.

[0486] 전반적으로, FGFR2 항체를 이용한 치료가 IgFC와 비교하여 종양 성장의 ~25% 억제율을 나타내는데 반해, 항-PD-1 항체를 이용한 치료는 대조군과 비교하여 종양 성장의 0% 억제율을 나타내었다. 항-FGFR2 및 항-PD-1 항체 둘 모두를 이용한 치료가 종양 성장을 ~40% 억제함으로써, 이 병용 요법이 적어도 추가적 이점이 있음을 보여준다.

[0487] 하기 표는 Fc-G1 대조군과 비교한 단편적인 종양 부피 (FTV)의 분석을 나타낸다.

일 ^b	FTV 항-FGFR2	FTV 항-PD-1	예상됨 ^c	관찰됨 ^d	예상됨/ 관찰됨 ^e
15	0.80	1.04	0.84	0.69	1.22
18	0.96	0.96	0.73	0.59	1.23

[0488]

[0489] a: FTV = 분획 종양 용적 = 치료된 평균 TV / 평균 TV 대조군

[0490] b: 종양 이식 후 일수

[0491] c: 예상됨 = (평균 FTV 약물 1) x (평균 FTV 약물 2)

[0492] d: 관찰됨 = 약물 1 플러스(plus) 약물 2의 조합물에 대한 평균 FTV

[0493] e: 보고치 = 기대치 (c) ÷ 관찰치 (d); 수치 > 1 은 상승적 반응을 나타내고, 한편 수치 = 1 은 부가적 반응을 나타내고, 수치 < 1 은 길항적 반응을 나타낸다.

[0494] 이러한 실험은 NK 세포-감손된 종양 조직에서의 항-FGFR2 항체의 효과에 대한 연구이다. 군주 BALB/cfC3H로부터 유방 종양 라인 4T1은 종양 모델로서 사용되었고, ATCC로부터 수득되었다 (Manassas, VA, USA: 카탈로그 번호 CRL-2539). 세포를 하기 중 37 ° C에서 배양하였다: RPMI 1640 배지 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, USA; Cat. 번호 10-041-CV) (10% 우태 혈청, 2mM L-글루타민 및 1% Penn/Strep을 가짐).

[0495] 각각의 마우스는 마우스의 머리로부터 4번째 유두(젖꼭지) 아래 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 다음으로 종양 부피가 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 이 될 때까지 마우스 종양 부피 및 체중을 규칙적으로 모니터링 하였다. 일단 종양이 $125 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ (제0일)에 도달하면, 마우스는 종양 크기에 따라 투약을 위한 4개의 그룹으로 분류되었다. 그룹 1에는 10 mg/kg 인간 Fc-G1 대조군 항체를 투여하였다 (복강내로 (IP), 제0일 및 제3일에). 그룹 2에는 50 mg/kg의 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (Wako Chemicals, Osaka, Japan), BalbC 마우스로부터 NK 세포를 고갈시키기 위하여 지정된 항체를 0일차에 한번 정맥 내에 투약하였다. 그룹 3에 10 mg/kg의 항-FGFR2를 투여하였다 (제0일 및 제3일에 IP로). 그룹 4에 10 mg/kg 항-FGFR2 (제0일 및 제3일에서 IP로)와 조합하여 50 mg/kg 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (제0일)를 투여하였다.

[0496] 조직학을 위해, 제2 치료 후 24시간인 제4일에 마우스를 CO₂ 를 이용해 안락사시킨 다음 포스페이트-완충 식염수 (PBS), pH 7.4를 살포하였다. 간단히, 마우스 가슴을 빠르게 개방하고, 20-게이지 바늘이 부착된 주사기를 사용하여 좌심실 절개를 통해 대동맥으로 40mL의 PBS를 주입하였다. 혈액 및 PBS는 우심방의 개구를 통해 방출되었다. 4T1 동소이식 종양을 제거하고, 4°C, 10% 중성 완충 포르말린 내에 액침시켰다. 2시간 후 PBS로 3회 행군 다음 PBS 중 30% 수크로오스 내로 옮기고 하룻밤 두었다. 다음날, 종양을 OCT 화합물에서 동결시키고 -80°C에 보관하였다.

[0497] 각각의 종양을 20-μm-정도의 연속 박편으로 절단하였다. 박편을 슈퍼프로스트 플러스 슬라이드 (VWR) 상에서 1 내지 2시간 건조시켰다. 시료는 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS와 함께 투과하고, PBS 0.3% 트리톤 X-100 (차단 용액) 내의 5% 염소 정상 혈청에 1시간 동안 실온에서 인큐베이션시켜, 비특이적 항체 결합을 차단하였다. 1시간 후 상기 차단 용액을 제거하고, 박편을 1차 항체 내에 하룻밤 인큐베이션시켰다. NK 세포를 탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-NKp46 (CD335; Biolegend, cat# 137602)과 함께 인큐베이션하였다. PD-L1를 탐지하기 위해, 박편들을 차단 용액에 1:500 희석된 랫트 항-PD-L1 (eBioscience, cat# 14-5982-82)과 함께 인큐베이션하였다. CD3+ T 세포를 검출하기 위하여, 박편들을 1:500의 차단 용액에서 햄스터 항-CD3 항체 (BD biosciences, cat# 553058)와 함께 인큐베이션하였다. 이러한 1차 항체 모두가 모두 랫트에서 생성되었기 때문에, NK 세포, 및 PD-L1 염색은 연속 박편에서 수행되었다. 2차 항체는 음성 대조군 시료만이 1차 항체가 아닌 5% 정상 혈청에서 인큐베이션되었다.

[0498] 다음 날, 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 후, 시료를 PBS 내 1:400로 희석된 알렉사플루오르(Alexa Fluor) 594-표지된 염소 항-랫트 (Jackson Immuno Research, cat#112-585-167) 및 알렉사플루오르 488-표지된 염소 항-햄스터 (Jackson Immuno Research, cat# 127-545-160), 2차 항체와 함께 4시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 그 후, 시료를 0.3% 트리톤 X-100을 함유하는 PBS로 행군 다음, 1% 파라포름알데하이드 (PFA) 내에

고정하고, PBS로 다시 행구고, DAPI (벡터, H-1200)를 갖는 벡터실드(Vectashield)에 실장하였다. DAPI는 세포 핵을 표지하는데 사용되었다.

- [0499] 시료를 AxioCam®HRC 카메라가 구비된 Zeiss Axiophot®2 플러스 형광 현미경을 이용하여 검사하였다. 종양 내의 NKp46+, CD3+, 및 PD-L1+ 세포의 양 및 분포를 보여주는 각각의 실험적 그룹에 대한 대표적인 이미지를 수집하여 하기에 나타내었다: 도 12-14.
- [0500] Fc-G1 대조군 항체와 함께 주사된 마우스로부터의 4T1 종양에서, 최소 산란된 NKp46+ NK 세포가 상기 종양에서 검출되었다 (도 12, 최상부 패널). 토끼 항-아시알로 GM1 항체를 50 mg/kg 용량으로 투여한 경우, 대조군과 비교하여 NKp46+ NK 세포수가 감소하였다 (도 12, 제2 패널). 4일간 10 mg/kg의 항-FGFR2로 치료 후, NKp46+ NK 세포는 수많이 증가하였다. (참고: 도 12, 제3 패널). 그러나, 항-FGFR2를 토끼 항-아시알로 GM1 항체 및 항-FGFR2와 조합한 경우에 이러한 증가는 관찰되지 않았다. 병용 치료 후, 침투하는 NKp46+ NK 세포의 수는 대조군과 필적하였다 (도 12, 제4 패널).
- [0501] CD3 염색에 의하면, 4일간 대조군으로 처리된 4T1 종양에서, 몇몇 희소 CD3+ T 세포가 종양 내에서 발견되었고, 이들의 대부분은 종양 주변에 위치하였다 (도 13, 최상부 패널). 토끼 항-아시알로 GM1 항체를 50 mg/kg 용량으로 치료한 경우, 대조군과 비교하여 CD3+ T 세포수에 영향을 주지 않았다 (도 13, 제2 패널). 4일간 10 mg/kg의 항-FGFR2로 치료 후, 침투하는 CD3+ T 세포의 수가 증가하였다 (도 13, 제3 패널). 그에 비해, 항-FGFR2를 토끼 항-아시알로 GM1 항체와 조합한 경우, 침투하는 CD3+ T 세포의 수는 대조군과 필적하였다 (도 13, 제4 패널).
- [0502] PD-L1 염색에 의하면, 4일 동안 대조군으로 처리된 4T1 종양에서 PD-L1 면역반응성이 종양 내의 일부 희귀 세포에서만 발견되었다 (도 14, 상부 패널). 토끼 항-아시알로 GM1 항체를 이용한 치료는 PD-L1 면역반응성에 영향을 주지 않았다 (도 14, 제2 패널). 항-FGFR2 단독을 이용한 치료는 PD-L1 양성 세포수를 증가시켰으나 (도 14, 제3 패널), 항-FGFR2가 토끼 항-아시알로 GM1 항체와의 조합으로 주어지는 경우, PD-L1 염색은 대조군과 유사하였다 (도 14, 제4 패널).
- [0503] 실시예 4b 항-FGFR2 항체로부터의 종양 성장의 억제에는 NK 세포 고갈 제제가 존재하는 경우 악화된다.
- [0504] 이러한 실험은 4T1 동계의 종양 모델에서 NK 세포의 고갈이 항-FGFR2 효능에 미치는 효과에 관한 연구이다. 군주 BALB/c/cf3H로부터 유방 종양 라인 4T1은 종양 모델로서 사용되었고, ATCC로부터 획득되었다 (Manassas, VA, USA: 카탈로그 번호 CRL-2539). 세포를 하기 중 37 ° C에서 배양하였다: RPMI 1640 배지 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, USA; Cat. 번호 10-041-CV) (10% 우태 혈청, 2mM L-글루타민 및 1% Penn/Strep을 가짐).
- [0505] 각각의 마우스는 마우스의 머리로부터 4번째 유두(젖꼭지) 아래 동소이식 주사함으로써 5×10^4 4T1세포가 접종되었다. 다음으로 종양 부피가 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 이 될 때까지 마우스 종양 부피 및 체중을 규칙적으로 모니터링하였다. 일단 종양이 $100 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ (제0일)에 도달하면, 마우스는 종양 크기에 따라 투약을 위한 4개의 그룹으로 분류되었다. 그룹 1에는 대조군으로서 PBS를 투여하였다 (복강내로 (IP), 0일차 및 3일차). 그룹 2에는 50 mg/kg의 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (Wako Chemicals, Osaka, Japan), BalbC 마우스로부터 NK 세포를 고갈시키기 위하여 지정된 항체를 0일차에 한번 정맥 내에 투약하였다. 그룹 3에 10 mg/kg의 항-FGFR2를 투여하였다 (제0일 및 제3일에 IP로). 그룹 4에 10 mg/kg 항-FGFR2 (제0일 및 제3일에서 IP로)와 조합하여 50 mg/kg 토끼 항-아시알로 GM1 항체 (제0일)를 투여하였고, 그리고 종양 용적을 격주로 모니터링하였다.
- [0506] 전반적으로, 항-FGFR2를 이용한 치료는 PBS 대조군 그룹 및 항-아시알로 GM1 항체 그룹 ($P < 0.05$)과 비교하여 종양 성장의 ~35% 억제율 ($P < 0.01$)을 나타내었다. 항-아시알로 GM1 항체를 이용한 치료는 PBS 대조군 그룹과 비교하여 종양 부하에 미치는 효과는 없었다. 항-아시알로 GM1 항체와 항-FGFR2의 조합에 의해 항-FGFR2 그룹 ($P < 0.05$)과 비교하여 종양 성장 억제가 감소되는데, 이는 NK 세포 및 ADCC 활성이 4T1 동계의 종양 모델에서 종양 성장 억제를 촉진하는데 필수적임을 시사한다. 조직학 데이터와 조합해 보면, 항-FGFR2는 선천성 및 적응성 면역계를 통해 종양 미세환경을 수정하여 4T1 종양 부하를 억제한다.
- [0507] 실시예 4c 항-FGFR2-유도된 종양 성장 억제는 적응성 면역계가 결핍된 CB17 SCID 마우스에서 둔화되었다.
- [0508] 생후 8주령 암컷 CB17 SCID 마우스를 찰리 리버 연구소 (Wilmington, MA, USA)로부터 구매하였다. 상기 동물은 도착 후에 적어도 3일의 순응기간이 주어졌으며, 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있도록 한 케이지 당 5마리의 동물을 수용하였다. 일단 순응되면, 이들을 칭량하고, 종양 세포 이식 전에 면도하였다.
- [0509] 마우스 유래의 동계 유방 종양 계통 4T1을 종양 모델로서 사용하였고, 하기로부터 ATCC로부터 획득하였다: ATCC

(Manassas, VA, USA: 카탈로그 번호 CRL-2539). 세포를 하기 중 37 ° C에서 배양하였다: RPMI 1640 배지 (Mediatech, Inc., Manassas, VA, USA; Cat. 번호 10-041-CV) (10% 우태 혈청, 2mM L-글루타민 및 1% Penn/Strep (페니실린 및 스트렙토마이신)을 가짐).

[0510] 각각의 마우스는 마우스의 머리로부터 4번째 유두(젖꼭지) 아래 직교 주사함으로써 5×10^4 T1세포가 접종되었다. 다음으로 종양 부피가 $80 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 이 될 때까지 마우스 종양 부피 및 체중을 규칙적으로 모니터링하였다. 제12일에, 일단 종양이 $80 \text{ mm}^3 \pm 25 \text{ mm}^3$ 에 도달하면, 마우스는 종양 크기에 따라 투약을 위한 2개의 그룹으로 분류되었다. 제1 그룹에는 비히클 대조군을, 제2 그룹에는 20 mg/kg의 탈푸코실화된 항-FGFR2 항체를 투여하였다 (복강내로 (IP), 12일차 및 15일차).

[0511] BalbC 마우스에서 종양 부피가 ~30% ($P < 0.001$) 감소하는 것과 대조적으로 (실시예 1), 온전한 선천성 면역계 (NK 세포 및 대식세포)를 보유하고 있지만 적응성 면역 세포 성분 (T 세포 및 B 세포)이 결여된 CB17 SCID 마우스에서의 항-FGFR2 항체를 이용한 치료는 비히클 대조군과 비교하여 종양 성장의 ~20% 억제율, $P < 0.05$ 를 나타내었다.

[0512] 이들 데이터는 항-FGFR2 항체가 선천성 면역 세포를 자극하여 즉각적으로 종양 세포를 사멸할 수 있으나, 아직 CB17 SCID 마우스는 적응성 면역계에 참여할 수 없기 때문에 항-FGFR2 항체 치료에 둔한 반응을 보일 수 있음을 시사한다. 이는 또한 항-FGFR2 항체가 종양 미세환경의 변화를 촉진하는 선천성 및 적응성 면역계와 협력하여 작용함으로써, 면역력 있는 마우스에서 지속적으로 종양 성장이 억제됨을 입증한다.

[0513] **실시예 5: 항-FGFR2 항체를 이용하여 처리된 진행형 고형 종양을 갖는 암 환자에 대한 개방-표지 제1상 연구**

[0514] 서열 번호: 6-11의 중쇄 및 경쇄 HVR을 포함하는 탈푸코실화된 FGFR2 항체의 용량-증가 연구에서, 임의의 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양 또는 림프종이 있고 표준 요법이 소모된 약 30명의 환자들이 항체와 함께 28일 주기로 2주마다 치료를 받는다. 파트 1A의 연구에서, 6개 집단의 환자에게 용량-단계적 확대 연구에서의 6개의 상이한 용량 수준으로 투여되었다: 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg. 환자에 대해 28일 주기에서 임의의 용량-제한 독성의 발생을 평가한다. 임상적으로 지시된 경우, 추가로 28일 주기가 따를 수 있다.

[0515] 파트 1B에서, 최대 30명의 위암 환자 중에서 및/또는 FGFR2 유전자-증폭된, 또는 FGFR2b 단백질-과발현된 것으로 알려진 환자 중에서 추가의 안전성 및 효능 평가를 수행하였다. 이 파트에서의 대상체는 파트 1A에서 최대 내성 용량이 확인되지 않는 경우, 가능한한 파트 1B에서 15 mg/kg까지 단계적 확대하여, 처음에 파트 1A에서 6개 집단의 현재 최고 용량 수준보다 낮은 1회 용량, 즉 0.3, 1, 3 또는 10 mg/kg을 투여받는다.

[0516] 본 연구의 파트 1A 및 1B에서 참조 용량이 확인되면, 파트 2가 시작된다. 파트 2는 하기를 갖는 조직학적으로 문서화된 위 또는 위식도암 또는 기타 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 고형 종양 유형을 갖는 환자를 포함한다: (a) FGFR2 증폭을 갖는 FGFR2b 과발현; (b) FGFR2 증폭의 부재하에서의 FGFR2b 과발현, 또는 (c) FGFR2b 비-과발현, 및 표준 치료에 대해 적합하지 않거나 표준 치료 후 진행된 국소적 재발성 또는 전이성 질환, 및 RECIST 버전 1.1에 의하여 정의된 바와 같은 측정가능한 질환. 환자는 3개의 집단으로 그룹화된다. 약 30명의 환자는 FGFR2b 과발현 (IHC 분석에 의해 3+으로 계측됨) 및 FGFR2 유전자 증폭 (FISH 분석에 의해 계측된 바와 같이 FGFR2 대 CEN10의 비는 2 이상임) 둘 모두를 갖는 위암 환자이다. 약 30명의 환자는 FGFR2b 과발현 (IHC 3+)을 나타내나, FGFR2b 유전자 증폭 (대략 1의 FISH 비)은 부재하는 위암 환자이다. 약 10 명의 환자는 FGFR2b 과발현을 나타내지 않는다 (IHC 분석, 0 내지 2+).

[0517] 본 연구의 상세한 목적, 프로토콜, 및 포함/제외 기준은 하기와 같다:

[0518] 1차 목적은 진행성 고형 종양을 갖는 환자에 대한 항체의 상승 용량의 안전성 프로파일을 평가하는 것, 및 최대 내성 용량 (MTD) 및 권고된 용량 (RD)을 계측하는 것 (파트 1A); 및 본 명세서에서 집합적으로 "위암"으로 칭하는 진행성 위암 또는 위식도암을 갖는 환자에 대해 항체의 상승 용량의 안전성 프로파일을 평가하는 것 (파트 1B) 이다. 2차 목적은 하기와 같다: (a) 위암 환자 및 다른 고형 종양 환자에게 정맥내로 투여된 항체의 단일 및 다중 용량의 PK 프로파일을 특징짓는 것; (b) 투여된 항체로의 장기간 노출에 대한 안전성 및 내성을 평가하는 것; (c) FGFR2b 선택된 위암에 걸린 환자에 대해 목표 반응 속도 (ORR)를 평가하는 것 (파트 2 단독); 및 (d) FGFR2b 선택된 위암에 걸린 환자의 반응에 대한 반응 지속시간을 평가하는 것 (파트 2 단독).

[0519] 일부 탐구의 목적은 하기와 같다: FGFR2 증폭의 존재 또는 부재 하에서, FGFR2b 과발현 위 종양을 갖는 환자에 대해 안정적인 질환 속도 및 지속시간을 평가하는 것 (파트 2 단독); (b) FGFR2 증폭의 존재 또는 부재 하에서,

FGFR2b 과발현 위 종양을 갖는 환자에 대해 무진행 생존 (PFS)을 평가하는 것 (파트 2 단독); 및 (c) 종양 조직 및 임상 결과에서 FGFR2b 과발현 및 *FGFR2* 증폭 사이의 연관성을 탐구하는 것.

[0520] 이것은 3가지 파트, 개방-표지, 안전성, 내성, 및 PK 연구이다. 환자는 본 연구의 파트 1 (A 또는 B) 또는 파트 2 중 어느 하나에 등록되나, 파트 1 및 2 둘 모두에 등록되지는 않는다. 최대 28일 (4주)의 초기 선별검사 기간 후, 환자를 28일 주기로 2주 마다 항체로 처리한다. 파트 1A에서, 각각의 등록된 환자는 안전성 평가 및 용량-제한 독성의 발생에 대해 28일 동안 관찰되었다 (DLT 관찰 기간). 추가의 치료는 28일 주기로 2주 마다 투여된 후에 임상적으로 지시된 바에 따라 수행될 수 있다 (연장된 치료 기간). 파트 1B에서, 환자는 현재 파트 1A DLT-허가된 용량 수준에서 28일 주기로 2주 마다 처리되었다. 파트 2에서, 환자는 파트 1A 및 1B에서 수득된 데이터의 평가 후에 선택된 권고된 용량 (RD)에서 28일 주기로 2주 마다 항-FGFR2 항체로 처리하였다.

[0521] 파트 1A는 표준 요법이 소모된 임의의 국소적 진행성 또는 전이성 고형 종양 또는 림프종을 갖는 환자에 대한 용량-단계적 확대 연구이다. 최소의 3명의 환자가 각각의 집단에 등록되어, 대략 6회 용량 집단이 기대된다. 기대된 용량 수준은 하기와 같다: 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg 및 15 mg/kg. 안전성 및 PK 파라미터의 검토는 최적의 표적 노출에 도달하도록 대안적인 용량 수준 또는 용량 요법 (예를 들어 덜 빈번한 투약)과 함께 집단을 추가하는 결정에 영향을 미칠 수 있다. 모든 용량 단계적 확대 결정은 DLT의 평가, 전반적인 안전성 및 내성을 기반으로 하고, 각각의 집단에 등록된 마지막 환자의 제1 치료 주기가 완료된 후에 이루어질 것이다. 용량 단계적 확대 결정은 후원자 및 조사자들로 구성되는, 집단 검토 위원회 (CRC)에 의해 합의된다. 최대 내성 용량 (MTD)은 사이클 1 (안전성 및 PK 평가 기간) 동안 환자의 33% 미만이 DLT를 경험한 최대 용량으로 정의된다. DLT가 환자 3명중 1명에게서 관찰된 경우, 다음으로 3명의 추가의 환자가 동일 용량 수준에서 등록될 것이다. 용량 단계적 확대는 치료받은 환자 3-6명 중 2명이 DLT를 경험하는 용량 수준이 될 때까지 계속될 수 있다. 그 다음으로 낮은 용량이 MTD로 간주된다. 대안적으로, MTD에 도달했다는 결론에 도달하기 전, 마지막 허가된 용량 수준 및 33% 초과와 DLT를 야기하는 용량 수준 사이의 중간 용량이 탐색될 수 있다. 일단 MTD 또는 RD에 도달하면, 이러한 용량 수준에서 안전성 및 PK를 추가로 탐구하기 위하여, 파트 2가 시작되기 전에 3-10명의 추가적 위암 환자가 추가될 수 있다.

[0522] 하기와 같은 알고리즘이 파트 1A 용량 단계적 확대 결정을 위해 사용된다:

DLT를 갖는 환자수	작용
0/3	다음 집단 개방
1/3	동일 집단에 3명의 추가 환자 등록
≥ 2/3	등록 중지. 이전에 3명만 등록된 경우, 낮은 용량 수준에서 3명의 추가 환자 입력
1/6	다음 집단 개방
≥ 2/6	등록 중지. 이전에 3명만 등록된 경우, 낮은 용량 수준에서 3명의 추가 환자 입력.

[0523]

[0524] 약물 노출이 비임상 약리학 데이터 또는 임상 PK 프로파일에 근거하여 필요하다고 간주되는 것을 초과하여 MTD가 아직 확인되지 않은 경우, 후원자 및 조사자들은 용량 단계적 확대를 중단하기로 결정할 수 있다.

[0525] 제1주기 (안전성 및 PK 평가 기간)이 완료되면, 파트 1A의 환자는 사이클 2의 1일차에 시작하는 선택적인 연장 치료 기간에 참여할 수 있다. 항-FGFR2 항체는, 질환 진행, 비허용가능한 독성, 환자 또는 의료진의 중단 요구, 사망, 또는 연구의 종료까지 4-주 주기로 매 2주간 투여된다.

[0526] 파트 1B의 목적은 파트 2를 시작하기 전에 위암 환자에 대한 항-FGFR2 항체의 안정성을 추가로 평가하고 PK를 평가하는 것이다. 일부 항체 (예를 들어, 베바시주맙 및 트라스투주맙)의 청소능은 다른 고형 종양을 갖는 환자보다 위암 환자에게 더욱 급속도로 나타났다. 등록된 환자는 종양이 후향적으로 시험될 위암 환자이거나, 또는 FGFR2 유전자-증폭되거나 또는 FGFR2b 단백질-과발현되는 것으로 알려진 환자일 수 있다. 파트 1A 용량 단계적 확대를 갖는 시차 방식에서, 파트 1B의 환자는 파트 1A에서 연구된 현재 최고 용량 수준 집단보다 한 용량 수준 낮게 등록된다. 예를 들어, 연구 중인 파트 1A에서의 현재 용량 수준이 3 mg/kg인 경우, 파트 1B 환자의 등록은 1 mg/kg 용량 수준이 될 것이고; 연구 중인 파트 1A에서의 현재 용량 수준이 6 mg/kg인 경우, 파트 1B 환자의 등록은 3 mg/kg 용량 수준이 될 것이다.

- [0527] 파트 1B에서, 용량 집단 당 최대 6명의 환자가 등록되도록 후원자 및 조사자들이 선정하여, 각각의 용량 수준에서 대략 3명의 환자가 등록될 수 있다. 파트 1A에서 MTD가 확인되지 않은 경우, 용량 단계적 확대는 파트 1B에서 최대 15 mg/kg까지 계속될 수 있다.
- [0528] 파트 2의 등록은, 전체 안정성, 내성, PK, 및 비임상적 데이터로부터 추론된 유효 노출의 추산치에 기반하여 권고된 용량 (RD)이 CRC에 의해 확인된 경우에 시작된다. RD는 파트 1A에서 확인된 MTD와 같거나 같지 않을 수 있다. 예를 들어, MTD에 도달하지 않는 경우, 또는 MTD에서의 노출이 효능에 필요하다고 여겨지는 수준보다 훨씬 높은 경우, 또는 파트 1B 환자로부터의 데이터 또는 파트 1 (A 및 B)로부터 치료의 차후의 사이클이 안전성 프로파일에 대한 추가 정보를 제공하는 경우, RD는 MTD 보다 용량이 높지는 않지만 달라질 수 있다. 일단 RD가 확립되면, FGFR2b 발현을 기반으로 선택된 위암에 걸린 환자는 본 연구의 파트 2에 등록된다. 파트 2 환자는 항체 치료로부터의 임상적 이득에 가장 큰 잠재력을 가진 선택된 암 환자 집단에서 안전성 및 예비 효능을 추가로 특징짓기 위해 등록되고 치료된다. 치료는 질환 진행, 허용될 수 없는 독성, 종료에 대한 환자 또는 의사 결정, 사망, 또는 연구의 중단 때까지 계속될 수 있다.
- [0529] 파트 1 (A 또는 B) 또는 파트 2에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 모두 충족해야 한다:
- [0530] 1) 임의의 연구-구체적인 평가에 앞서 임상시험심사위원회/독립윤리위원회(Institutional Review Board/Independent Ethics Committee)-승인된 피험자 동의서의 이해 및 서명;
- [0531] 2) 적어도 3개월의 기대 수명;
- [0532] 3) 0 내지 1의 ECOG 성능 상태;
- [0533] 4) 피험자 동의서에 서명할 당시 환자의 나이가 20세가 되어야 하는 대만의 환자를 제외하고 피험자 동의서에 서명할 당시 18세의 나이;
- [0534] 5) 성능동 환자 (즉, 12개월 연속 무월경에 의해 정의된 폐경을 겪지 않았거나 영구적인 불임 시술을 받은 임신 가능성이 있는 여성 및 영구 불임 수술을 받지 않은 남성들) 중에서, 항-FGFR2 항체의 마지막 투약 후 6개월까지 물리적 차단 방법 (콘돔, 여성용 피임기구, 또는 자궁경부/볼트캡(vault cap))이 되어야 하는 피임의 2가지 효과적인 방법을 기꺼이 사용할 의지가 있는 자. 다른 효과적인 피임의 형태는 적어도 선발 6개월 전에 영구적 불임 시술 (자궁절제술 및/또는 양측 난소절제술, 또는 수술에 의한 양측 난관결찰술, 또는 정관절제술)을 하는 것이다. 임신 가능성이 있는 여성 환자는 연구 전 최소 90일 동안 안정적인 경구 피임약 요법 또는 자궁내 또는 임플란트 장치를 이용하거나, 생활 방식으로써 성관계를 삼가야 한다.
- [0535] 6) 하기와 같은 실험실 값에 의해 확인된 적절한 혈액학 및 생물학적 기능,:
- [0536] a) 골수 기능
- [0537] i) $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$
- [0538] ii) 혈소판 $> 100 \times 10^9/L$
- [0539] iii) 헤모글로빈 $\geq 9 \text{ g/dL}$
- [0540] b) 간 기능
- [0541] i) 아스파르테이트 아미노기 전달효소 (AST) 및 알라닌 아미노기 전달효소 (ALT) $\leq 3 \times$ 정상인 상한치 (ULN); 간 전이인 경우에는, $\leq 5 \times$ ULN
- [0542] ii) 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0543] c) 신장 기능
- [0544] i) 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0545] 7) FGFR2b 발현 및 **FGFR2** 증폭의 측정을 위해 이용가능한 종양 조직 (파트 1A 환자에 대해 선택적임).
- [0546] 파트 1A (용량-증량)에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 또한 충족해야 한다:
- [0547] 8) 국소적 재발성 또는 전이성인, 그리고 표준 치료 후 진행되었거나 또는 표준 치료에 적합하지 않은, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 고형 종양 또는 림프종;

- [0548] 9) 측정가능한 또는 측정불가능한 질환.
- [0549] 파트 1B에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 또한 충족해야 한다:
- [0550] 10) 조직학적으로 문서화된 위 또는 위식도암;
- [0551] 11) FGFR2b 발현 및 *FGFR2* 증폭의 전향적 또는 후향적 계측을 위한 중앙 조직;
- [0552] 12) 표준 치료에 따라 진행되었거나 또는 표준 치료에 적합하지 않은 국소적 재발성 또는 전이성 질환;
- [0553] 13) RECIST 버전 1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환.
- [0554] 파트 2 (용량-확장)에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 또한 충족해야 한다:
- [0555] 14) 하기를 갖는 조직학적으로 문서화된 위 또는 위식도암:
 - [0556] a) *FGFR2* 증폭을 갖는 FGFR2b 과발현, 또는
 - [0557] b) *FGFR2* 증폭이 없는 FGFR2b 과발현, 또는
 - [0558] c) FGFR2b 비-과발현;
- [0559] 15) 표준 치료에 따라 진행되었거나 또는 표준 치료에 적합하지 않은 국소적 재발성 또는 전이성 질환;
- [0560] 16) RECIST 버전 1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환.
- [0561] 임의의 하기와 같은 기준에 해당하는 경우, 파트 1 (A 또는 B) 또는 파트 2로의 환자의 등록이 제외된다:
- [0562] 1) 비치료 또는 증상 중추신경계 (CNS) 전이. 무증상 CNS 전이를 갖는 환자는 적어도 4주 동안 임상적으로 안정적이고, CNS 질환과 관련된 증상의 관리를 위한 조정, 예컨대 수술, 방사선 또는 임의의 코르티코스테로이드 요법을 필요로 하지 않는 경우에 자격이 제공된다.
- [0563] 2) 하기 중 어느 하나를 포함하는 손상된 심장 기능 또는 임상적으로 상당한 심장 질환:
 - [0564] a) 제1 계획된 투약 6개월 전의 불안정한 협심증
 - [0565] b) 제1 계획된 투약 6개월 전의 급성 심근경색증
 - [0566] 3) 470msec 초과(>)의 QTc 분절
- [0567] 4) 공지된 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)-관련된 병, 또는 만성 B형 또는 C형 간염의 이력.
- [0568] 5) 임의의 항암 요법을 이용한 치료 또는 항체의 제1 용량의 조사 약물을 투여하기 전 14일 이내(≤) (한국에서 의 환자에 대해 28일)에 조사 약물을 이용한 또 다른 치료 임상 연구에 참여.
- [0569] 6) NCI CTCAE 등급 1 초과(>)의 치료 전부터 부작용 진행 중.
 - [0570] a) 망막 질환 또는 망막 질환 또는 탈락의 이력, 또는 안과의 소견 상, 망막 탈락에 대한 위험의 증가.
 - [0571] b) 망막 정맥 폐색 (RVO) 또는 중심성 장액 망막증의 현재 증거 또는 이전의 이력
 - [0572] c) 연구 1일차에 앞서 1개월 전에 진단된 녹내장.
 - [0573] d) 녹내장에 대한 의료 요법을 진행 중.
 - [0574] e) 황반 변성에 대한 이전의 안구내 주사 또는 레이저 치료.
 - [0575] f) 각막 결함, 각막 궤양화, 각막염, 원뿔각막, 각막 이식의 이력, 또는 안과의 소견 상, 항-FGFR2 항체 치료에 위험을 끼칠 수 있는 다른 공지된 각막의 이상.
 - [0576] g) 각각 EGFR 또는 ALK TKI를 받은 적이 없는, 엑손 19 또는 21 EGFR 돌연변이 또는 ALK 증폭을 갖는 NSCLC 환자 (파트 1A 단독).
 - [0577] h) 항-HER2 표적 요법을 받은 적이 없는, HER2 과발현을 갖는 위 및 유방암 환자.
 - [0578] i) 주요 수술 과정은 항-FGFR2 항체 투여 28일 전에는 허용되지 않는다. 모든 경우에 환자는 치료 투여 전에 충분히 회복되고 안정되어야 한다.

- [0579] j) 임신 중이거나 수유중인 암컷; 잠재적인 임신가능성이 있는 여성은 연구하는 동안 임신을 고려하지 말아야 한다.
- [0580] k) 임상 연구와 양립 불가능한 임의의 심각한 또는 불안정한 부수적인 전신 장애의 존재 (예를 들어, 활성 감염, 동맥 혈전증, 및 증상 폐 색전증을 포함하는 약물 남용, 정신과 장애, 또는 조절되지 않는 병발성 질병).
- [0581] 1) 연구 참여와 관련된 위험을 증가시키거나 또는 연구 결과의 해석에 방해가 될 수 있는 다른 조건, 및 조사자의 소견 상, 환자가 연구에 참여하기 부적절하게 만드는 다른 조건의 존재.
- [0582] 7) 폴리소르베이트를 포함하는 항-FGFR2 항체 제형의 성분에 대한 공지된 알러지 또는 과민증.
- [0583] 8) 하기를 제외한 이전 악성종양의 이력:
- [0584] a) 치료적으로 처치된 비-흑색종 피부암 또는
- [0585] b) 재발의 증거없이 5년 이상 전에 치료적으로 처치된 고형 종양 또는
- [0586] c) 조사자의 소견 상, 연구 치료 효과의 예측에 영향을 미치지 않을 다른 악성종양의 이력.
- [0587] 9) 파트 1B 및 2 (용량 확장)에서, FGF-FGFR 경로의 임의의 선택적 억제제 (예를 들어, AZD4547, BGJ398, JNJ-42756493, BAY1179470)를 이용한 전처리.
- [0588] 이러한 포함 또는 제외 기준에 따른 포기는 인정되지 않는다.
- [0589] 파트 2는 하기 연구 A, C, D, E, 및 F를 포함할 것이다. 집단 A는 적어도 10%의 종양 막 염색이 IHC 3+ 로 정의된 강한 FGFR2b 과발현을 갖는 위암에 걸린 약 30명의 환자를 포함한다. 코호트 C는 IHC = 0 으로 정의된 FGFR2b 과발현을 나타내지 않는 약 10 내지 30명의 위암 환자를 포함할 것이다. 집단 D-F도 포함될 수 있다. 코호트 D는 IHC 2+ $\geq$ 10% 및/또는 IHC 3+ $<$ 10% 종양 막 염색으로 정의된 중간 정도의 FGFR2b 과발현을 나타내는 약 30명의 위암에 걸린 환자를 포함할 것이다. 코호트 E는 IHC 1+ 및/또는 IHC 2+ $<$ 10% 종양 막 염색으로 정의된 낮은 FGFR2b 과발현을 나타내는 약 30명의 위암에 걸린 환자를 포함할 것이다. 코호트 F는 시험된 각 종양 유형 별 약 30명의 비-위 고형 종양 환자를 포함할 것이다. 방광암 환자에 대하여는, 2개의 하위그룹이 있다. 하위그룹 1은 FGFR2b에 대하여 10 내지 19의 H 스코어, 하위그룹 2는 FGFR2b에 대하여 20 이상의 H 스코어를 갖는다.
- [0590] 연구 약물: 항-FGFR2 항체는 연구 부위에 투여하기 위해 정맥주사 백(bag) 내 희석을 위한 멸균 바이알에 공급된다. 파트 1A에서, 환자는 2주 간격으로 항-FGFR2 항체의 2회 용량을 투여받는다. 이것이 제1 사이클이 끝날 때까지 질환 진행 없이 용인되는 경우, 환자는 연장된 치료 기간 중에 연구를 계속할 자격이 있고, 질환 진행 또는 연구 취소를 위한 다른 원인이 발생할 때까지 2주 마다 항-FGFR2 항체를 투여받는다.
- [0591] 용량 조정: 스폰서에 의한 동의 및 이와함께 검토 시 파트 1B 또는 2 중 임의의 환자 또는 파트 1A 중 DLT 기간을 지난 치료 상의 환자에 대해 용량 감소가 허용될 수 있다. 환자는 유해 또는 기타 사례에 대해 최대 2회 연속적인 용량 (투약 사이 최대 6주)을 뺄 수 있는데; 유해 또는 기타 사례에 대해 6주 이상 투약을 추가로 누락하면 연구 후원자가 허용하지 않는 한 이 환자는 본 연구로부터 제외해야 한다. 파트 1 (A 및 B) 및 파트 2에서의 각각의 환자를 위한 개시 용량보다 큰 환자-내부 용량 단계적 확대는 허용되지 않는다. 환자의 용량이 더 이상 관련없는 이유로 감소되는 경우, 본래 배정된 용량에 대한 용량 단계적 확대는 후원자에 의해 논의 및 승인 후 발생할 수 있다.
- [0592] 동시 약물치료: 지지 요법 (예를 들어, 항-구토제; 통증 대조군에 대한 진통제)은 조사자의 재량 및 기관 절차에 따라 사용될 수 있다. 조절 자극제는 지시된 경우에 사용할 수 있다. 임의의 종류의 수반되는 항암 요법은 만성 유지 요법, 예컨대 유방 또는 전립선암에 대한 항체형성 호르몬 방출 호르몬(LHRH)-조절제를 제외하고는 허용되지 않는데, 이는 환자가 이들 제제들과 접하는 경우, 및 1) 계속된 사용으로 종양 측정에서 추가로 감소될 거 같지 않은 경우, 및 2) 환자용 표준 요법으로 간주되는 경우에 계속될 수 있다.
- [0593] 인출: 임의의 하기 적용과 같은 경우, 환자는 프로토콜-처방된 요법을 중단해야 한다:
- [0594] ● 환자 또는 그의 법정 대리인의 요청에 의한 동의 철회;
- [0595] ● 환자의 질환의 진행. 격리된 질환 진행에도 불구하고 임상적인 혜택을 받고 있는 환자는 의료 모니터와의 논의 후에 연구를 계속할 수 있다;

- [0596] ● 환자에게 허용될 수 없는 안전성 위험을 제거하는 임의의 사례;
- [0597] ● 임상 상태의 평가에 상당한 영향을 미치는 동반 질병;
- [0598] ● 연구 중 임의의 시간에서 양성의 임신 테스트;
- [0599] ● 후원자 또는 그의 대리인의 특정 요청 시 (예를 들어, 환자의 안전성을 이유로 연구가 종료되는 경우).
- [0600] 약동학적 평가: 파트 1A 및 1B에 등록된 환자는 사이클 1의 1일차, 2일차, 4일차 및 8일차 동안 혈청 항-FGFR2 항체 농도의 측정용 혈액 샘플링을 갖는다. 또한, 혈액 샘플은 사이클 1의 15일차의 주입 전 및 끝날 때 둘 모두, 사이클 2 내지 5의 1일차 및 사이클 5로부터 시작하는 모든 다른 사이클의 1일차 뿐만 아니라 치료가 끝날 때 수집되었다. 파트 2의 환자에 대해, 사이클 1의 혈액 샘플이 1일차 주입 전 및 끝날 때 둘 모두, 및 8일차에 수집되었다. 혈액 샘플을, 각 주입 이전 그리고 종료점 둘 모두에서, 뿐만 아니라 FGFR2 증폭의 존재 또는 부재 하에서의 FGFR2b 과발현 종양을 갖는 선택된 위암 환자 중 PK를 탐색하는 치료의 종료점에서, 제5주기로부터 개시된 매 제1일, 및 제1주기 제15일 및 제2-5주기 제1일에 수집한다. 표준 PK 파라미터는 혈청 항-FGFR2 항체 농도-시간 데이터에 근거하여 결정된다.
- [0601] 면역원성: 본 연구에서의 모든 환자는 항-FGFR2 항체에 대항하는 항체의 측정을 위해 사이클 1 내지 5 및 사이클 5 이후 모든 사이클의 1일차 투약 전에 수집된 혈액 샘플을 갖는다.
- [0602] 효능 평가: 효능 측정은 임상 시험 및 적절한 이미지형성 기술, 바람직하게는 RECIST 당 슬라이스 두께가 적절한 가슴, 복부, 및 골반의 전산화 단층 촬영법 (CT) 스캔으로 구성되는 종양 평가를 포함하고; 필요에 따라, 다른 평가 (자기 공명 영상 [MRI]), X-레이, 양전자 방출 단층촬영 (PET), 및 초음파가 수행될 수 있다. 종양 평가는 선별검사로 수행되며, 첫 번째 용량으로부터 6주 마다 24주 동안, 그 이후로는 대략 12주 마다 수행된다. 일단 초기 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)이 기록되면, 확인 스캔은 4 내지 6 주 후에 수행되어야 한다.
- [0603] 안전성 평가: 안전성 측정은 AE, 혈액학, 임상 화학, 소변 검사, 활력 징후, 체중, 수반되는 약물/절차, ECOG 성능 상태, 표적화된 신체 검사, ECG, 안과/망막 검사, 및 항-FGFR2 항체 용량 변형을 포함한다.
- [0604] 본 연구를 위해 계획된 총 등록자는 대략 100 내지 130명의 환자이고: 대략 20 내지 30명의 환자가 파트 1A에 등록되었다. 파트 1B에, 최대 30명의 위암에 걸린 환자가 등록된다. 파트 2에 대해, 탐구 활성화는 하기 중 하나 이상의 등록에 의해 검사된다.
- [0605] ● 코호트 A: FGFR2b 과발현 (IHC 3+) 및 *FGFR2* 증폭 (2 이상($\geq$) 비율의 FISH) 둘 모두를 갖는 위암을 갖는 대략 30명의 환자;
- [0606] ● 코호트 B: FGFR2 선택에 대한 예측의 중요성을 특징짓는데 도움이 되는, *FGFR2* 증폭의 부재 하 (FISH 비 = 1), FGFR2b 과발현 (IHC 3+)을 나타내는 대략 30명의 위암에 걸린 환자.
- [0607] ● 코호트 C: IHC = 0 내지 2+ 로 정의된 FGFR2b 과발현을 나타내지 않는 약 10 내지 30명의 위암 환자.
- [0608] ● 코호트 D: IHC 2+ $\geq$ 10% 및/또는 IHC 3+ <10% 종양 막 염색으로 정의된 중간 정도의 FGFR2b 과발현을 나타내는 약 30명의 위암에 걸린 환자.
- [0609] ● 코호트 E: IHC 1+ 및/또는 IHC 2+ <10% 종양 막 염색으로 정의된 낮은 FGFR2b 과발현을 나타내는 약 30명의 위암에 걸린 환자.
- [0610] ● 코호트 F: 시험된 각 종양 유형 별 약 30명의 비-위 고형 종양 환자. 방광암 환자에 대하여는, 2개의 하위그룹이 있다. 하위그룹 1은 FGFR2b에 대하여 10 내지 19의 H 스코어, 하위그룹 2는 FGFR2b에 대하여 20 이상의 H 스코어를 갖는다.
- [0611] **실시예 6: 항-FGFR2 항체를 갖는 비뇨기 방광암 환자의 치료**
- [0612] 이러한 실시예는 하기의 중쇄 및 경쇄 HVR을 포함하는 탈포코실화된 FGFR2 항체를 갖는 혈뇨를 1차 의료진에게 제시 후, 2014년 7월 방광암으로 진단되었던 상기 연구 (참고: 실시예 5) 중 등록된 76세 남성의 치료를 기술한다: 서열 번호: 6-11 (실시예 5에 기재된 연구의). 상기 환자는 진단 방광경 검사 및 조직 검사를 받고, 그 후에 1차 종양의 절제 수술을 받았다. 그 환자는 T2, N2, M0 의 단계를 거침 - 근육 벽을 관통하는 종양 및 6개의 샘플링된 림프절 중 3개가 양성임 - 환자를 단계 4의 대상체로 만든. 그 환자는 보조요법에서 젬시타빈 및 시스플라틴 (SOC)의 4 사이클을 투여받았다. 보조 화학요법의 완료 약 6개월 후인 2015년 3월에, 상기 환자는 정기

적 검진으로 PET 및 CT를 수행하였다. CT에서는 골반 및 후복막에 다중 확장된 림프절을 보여준 반면, PET에서는 이들이 대사적으로 활성을 나타내고, 재발성, 전이성 비뇨기 방광암 (UBC)과 일치하는 것이 확인되었다. 상기 환자에게 대략 2주마다 한번씩 3 mg/kg의 용량의 항-FGFR2 항체를 투여하기 시작했다. 다음으로 크기 및 전 반적인 선병증을 위한 최대 림프절이 추적되었다. 2015년 4월에 첫 선별검사 및 최초 항-FGFR2의 투약 후, 최대 림프절은 18x12mm이었다. 6주 후, 측정된 최대 노드는 15x11mm, 및 12주 후, 9x7mm의 크기였으므로, 약 2분의 1로 줄어들었다. 2014년 8월에 주목할 만한 선병증이 관찰되지 않았다. 이후의 재-선별검사에서 주목할 만한 림프선종은 확인되지 않았고, 2015년 11월에 수행된 PET에서 비정상 대사성 활성은 나타나지 않았다. 상기 환자는 현재 항-FGFR2 항체 요법을 계속하고 있다.

[0613] **실시예 7: FGFR2b 과발현에 대한 비뇨기 방광암 샘플의 면역조직화학 분석.**

[0614] 방광암 집단에서 FGFR2b 과발현의 빈도를 평가하기 위해, 면역조직화학 (IHC)이 사용되었다. 면역조직화학 (IHC)은 GAL-FR21의 릫과 가변 영역을 포함하는 류린 αFGFR2b 항체를 이용하여 정상 방광 및 기록보관 (achival) 요상피 암 (UC) 샘플에서 수행되었다 (참고: 미국 특허 번호 8,101,723 B2). 원발성 및 전이성, 전체 박편 또는 조직 마이크로어레이 형식인 422 포르말린-고정 파라핀-포매된 UC 박편이 염색되고, 발색 기질을 이용하여 검출되었다. 막성 종양 세포 염색 강도를 0-3의 규모에서 스코어링하였으며, 여기서 스코어 "0" 은 반응성이 관찰되지 않거나, 또는 종양 세포에 10% 미만의 막성 반응성만이 있는 경우에 주어지고; 스코어 "1+" 은 종양 세포의 적어도 10%에서 희미하거나 겨우 인지가능할 정도의 막성 반응성이 있는 경우, 또는 상기 세포가 그 막의 일부에서만 반응성이 있는 경우에 주어지고; 스코어 "2+" 는 종양 세포의 적어도 10%에서 약하거나 중간 정도로 완전한, 기저측 또는 측면 막성 반응성이 있는 경우에 주어지고; 및 스코어 "3+" 은 종양 세포의 적어도 10%에서 강한 완전한 기저측 또는 측면 막성 반응성이 있는 경우에 주어진다. 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 막성 반응성을 갖는 종양을 본 실험에서 양성으로 간주했다.

[0615] 정상 방광은 이행 상피의 약한 염색을 나타낸다 (< 1+). 그러나, 422 기록보관 원발성 UC 샘플의 IHC 분석에 의하면, FGFR2b가 샘플의 10% 초과에서 적어도 1+의 발현 강도로 과발현된 것으로 나타났다.

[0616] 더욱이, 수술 절제로부터 항-FGFR2-반응성 방광암 환자 (실시예 6 참조)의 원발성 종양 샘플은 FPR2-D 항체를 이용한 15% 2+ IHC 염색 및 35% 1+ 염색을 나타내었다. 이것은 위암 환자로부터의 이전 데이터와 대조적으로, 3+ 염색을 갖는 환자 종양 샘플이 선택되었고, 객관적인 반응을 보였다. 항-FGFR2 항체에 대한 이 환자의 반응 (실시예 6 참조) 및 UC 샘플에서의 양성 IHC 염색은 방광암이 항-FGFR2 항체 치료에 대해 민감할 수 있는 추가적 징후임을 집합적으로 시사한다.

[0617] **실시예 8: 진행형 고형 종양을 갖는 환자에서 니볼루맙과 병용한 항-FGFR2 항체의 개방-표지 제1상 연구**

[0618] 2-부분, 개방-표지, 다중중심, 용량 증량 및 용량 확장 연구는 하기를 평가하기 위하여 수행될 것이다: 안정성, 내성, 약동학 (PK), 약력학 (PD), 및 하기의 중쇄 및 경쇄 HVR을 포함하는 탈푸코실화 FGFR2 항체의 예비 효능: 서열 번호: 6-11 진행성 고형 종양을 갖는 환자에서 니볼루맙과의 조합으로. 본 연구의 각 부분은 3개의 기간으로 구성된다. 선별검사 (최대 28 일), 치료, 및 후속조치 (최대 100 일). 항-FGFR2 항체 및 니볼루맙은 각각 14 일 치료 주기의 1일차에 주어진다. 항-FGFR2 항체가 30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여되고, 그 다음 30분간 휴식, 및 그 다음 니볼루맙이 30분에 걸쳐 IV 주입으로 투여된다. 제안된 주입 속도에서 어느 약물이든 주입하는 동안 등급 3 이상의 주입 반응이 관찰되는 경우, 그 주입 속도는 본 연구의 지속기간 동안 모든 현재 및 차후의 환자에 대해 60분 연장된다. 본 연구의 치료 및 추적 기간이 완료된 다음, 모든 환자는 생존을 위해 추적된다.

[0619] 본 연구는 파트 1 용량 단계적 확대 및 파트 2 용량 확장을 포함한다. 파트 1은 위 또는 위식도 접합부 암 (위암으로 집합적으로 지칭됨)을 갖는 환자에서 니볼루맙과 병용한 항-FGFR2 항체의 2개 계획된 투여 코호트로 구성된다. 표현형 특성규명은 이 연구의 용량 단계적 확대 부분에 대한 연구에 요구되지 않지만, 후향적으로 수행된다. 상기 표현형 특성규명은 비제한적으로 면역조직화학 (IHC)에 의해 FGFR2b 및 PD-L1의 발현을 위한 분석을 포함한다. 각 환자는 용량-제한 독성 (DLT 관찰 기간)의 발생 및 안정성 평가를 위하여 28일 동안 (또는 2개 14-일 주기의 종료 시에) 관찰될 것이다. 파트 1에 등록된 임의의 환자에게 지연된 DLT가 최초 발생하는 경우 (연구 약물 투여 후 4 내지 6주 사이에 발생하는 임의의 AE로서 정의됨), 모든 진행 중 및 차후의 DLT 기간은 파트 1에 등록된 모든 나머지 및 차후의 환자에 대해 42일 (또는 14일 주기 3회 완료 후)로 확대된다. 추가의 치료는 14일 주기로 2주 마다 투여된 후에 임상적으로 지시된 바에 따라 수행될 수 있다 (연장된 치료 기간).

[0620] 파트 2는 진행성 위암에 걸린 환자의 2개의 확장 집단으로 구성된다. 본 연구의 파트 2에 등록할 경우, 인증된 검정을 이용한 FGFR2b 발현의 예상 IHC 분석이 요구된다. 제공된 다른 적격성 기준이 충족되는 경우, IHC에 의

해 종양이 FGFR2b에 대해 양성인 환자는 등록이 허용된다. 본 연구의 파트 2에서의 2개의 집단은 환자의 종양에서의 FGFR2b에 대한 IHC-양성율의 수준에 의해 정의된다. 집단 2a는 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 강도로 종양이 염색된 환자를 포함한다. 집단 2b는 종양 세포의 적어도 10%에서 3+의 강도로 종양이 염색된 환자를 포함한다. 각각 이들 집단의 개방은 후원자의 재량에 따른다. 본 연구의 파트 2 용량 확장 부분은 개방-표지이다. 모든 적격성 기준을 충족하는 환자는 파트 1에서 수득된 데이터의 평가 후에 선택된 권고된 용량 (RD)에서 3 mg/kg의 니볼루맵과 조합된 항-FGFR2 항체를 이용하여 14일 주기로 매 2주 마다 치료된다. 환자는 본 연구의 파트 1 또는 파트 2 중 어느 하나에 등록되나, 둘 모두에 등록되지는 않는다.

- [0621] 파트 1에서, 2개의 용량 코호트가 각각의 코호트에 등록된, 6명의 위암 환자의 최소치로 예상된다. 계획된 용량 수준은 하기와 같다; 제1 환자는 용량 수준 1에 등록된다:
- [0622] 투여량 수준 -1: 6 mg/kg 항-FGFR2 항체 + 3 mg/kg 니볼루맵 (q2w)
- [0623] 투여량 수준 1: 10 mg/kg 항-FGFR2 항체 + 3 mg/kg 니볼루맵 (q2w)
- [0624] 투여량 수준 2: 15 mg/kg 항-FGFR2 항체 + 3 mg/kg 니볼루맵 (q2w)
- [0625] 모든 용량 단계적 확대 결정은 DLT의 평가, 전반적인 안전성 및 내성을 기반으로 하고, 각각의 집단에 등록된 마지막 대상체의 처방된 DLT 관찰 기간이 완료된 후에 이루어질 것이다. 용량 단계적 확대 결정은 후원자 및 조사자들로 구성되는, 집단 검토 위원회 (CRC)에 의해 합의된다. 안전성 및 PK 파라미터의 검토는 최적의 표적 노출에 도달하도록 대안적인 용량 수준을 갖는 집단을 추가하는 결정을 알릴 수 있다. 용량 수준 1은 항-FGFR2 항체의 낮은 용량의 검사가 요구되는 용량 수준 1에서 DLT가 관찰되는 경우에만 조사된다. 1 미만의 DLT 관측치를 갖는 최고 용량 수준은 권고된 2단계 용량 (RP2D)으로 간주된다. 추가의 8명의 환자는 RP2D의 확인 이후에 본 연구의 파트 1에 등록된다. 따라서, 파트 1에는 대략 20명의 환자가 등록된다.
- [0626] DLT 관찰 기간이 완료되면, 파트 1의 환자는 사이클 2의 1일차에 시작하는 선택적인 연장 치료 기간에 참여할 수 있다. 항-FGFR2 항체는, 질환 진행, 비허용가능한 독성, 환자 또는 의료진의 중단 요구, 사망, 또는 연구의 종료까지 4-주 주기로 매 2주간 동일한 용량 수준으로 니볼루맵과 병용하여 투여되도록 계속될 것이다.
- [0627] 니볼루맵과 병용한 항-FGFR2 항체의 안정성 및 효능을 추가로 특성화하기 위하여, 파트 2는 코호트 당 20명의 환자로, 2개 코호트 내 대략적으로 40명의 진행성 위암 환자를 등록할 것이다. 이들 2개의 집단은 FGFR2b에 대한 종양의 IHC 양성율 정도가 상이하다. 중심 검토에 의해 종양 세포의 적어도 10%에서 1+ 또는 2+의 스코어를 나타내는 종양 (낮은 또는 중간 정도의 과발현)을 갖는 환자는 집단 2A에 배치되고; 종양 세포의 적어도 10%에서 3+ 등급의 종양을 갖는 환자는 집단 2B에 등록된다. 파트 2의 등록은, 전반적인 안전성 및 내성에 기반하여 권고된 용량 (RD)이 CRC에 의해 확인된 경우에 시작된다. RD는 파트 1에서 확인된 MTD와 같거나 같지 않을 수 있다. 항-FGFR2 항체는, 질환 진행, 비허용가능한 독성, 환자 또는 의료진의 중단 요구, 사망, 또는 연구의 종료까지 4-주 주기로 매 2주간 RD로 니볼루맵과 병용하여 투여될 것이다.
- [0628] 최초 20명의 환자의 등록 및 평가 후에 추가 탐색의 가치가 있을 정도의 충분한 활성이 관찰되는 경우, 집단 당 또 다른 20명의 환자에 대해 등록이 개방된다. 각 코호트의 개시 및 상기 코호트 중 하나에 대한 20명 환자의 첨가는 스폰서의 재량으로 수행될 것이다.
- [0629] 파트 2에 등록된 환자는 인증된 면역조직화학 (IHC) 검정을 이용하여 PD-L1 발현에 대해 후향적으로 시험된 그의 종양 조직 (기록보관 및/또는 최근)을 갖는다. 원발성 종양 부위 또는 전이성 부위에서의 생체 검사는 선택된 종양 마커의 면역성 침투 및 발현을 조사하기 위하여 치료 전 및 치료 중에 (실행가능한 것으로) 수득될 수 있다. 저항의 기전을 이해하기 위하여 선택적인 생체 검사로부터 치료 중 또는 치료 후에 반응 및/또는 진행하는 종양을 수득할 수 있다.
- [0630] 항-FGFR2 항체에 대한 용량 감소는, 프로토콜에 설명된 지침에 따라, 파트 1의 DLT 기간을 초과하는 치료 중인 환자, 또는 파트 2의 임의의 환자에게 허용될 수 있다.
- [0631] 북미 및 유럽에서 온 최대 대략 60명의 대상체가 본 연구에 등록될 계획이다. 파트 1 용량 단계적 확대에서 20명의 환자를 포함하고, 파트 2 용량 확장에서 대략 40 명의 환자를 포함한다.
- [0632] 포함 기준
- [0633] 파트 1 또는 파트 2에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 **모두** 충족해야 한다:
- [0634] 1. 임의의 연구-구체적인 평가에 앞서 임상시험심사위원회/독립윤리위원회(Institutional Review

Board/Independent Ethics Committee)-승인된 피험자 동의서의 이해 및 서명

- [0635] 2. 적어도 3개월의 기대 수명
- [0636] 3. 0 내지 1의 ECOG 성능 상태
- [0637] 4. 피험자 동의서에 서명할 당시 18세 이상의 나이
- [0638] 5. 성능동 환자 (즉, 12개월 연속 무월경에 의해 정의된 폐경을 겪지 않았거나 영구적인 불임 시술을 받은 임신 가능성이 있는 여성 및 영구 불임 수술을 받지 않은 남성들) 중에서, 항-FGFR2 항체의 마지막 투약 후 6개월까지 물리적 차단 방법 (콘돔, 여성용 피임기구, 또는 자궁경부/볼트캡(vault cap))이 되어야 하는 피임의 2가지 효과적인 방법을 기꺼이 사용할 의지가 있는 자. 다른 효과적인 피임의 형태는 적어도 선발 6개월 전에 영구적 불임 시술 (자궁절제술 및/또는 양측 난소절제술, 또는 수술에 의한 양측 난관결찰술, 또는 정관절제술)을 하는 것이다. 임신 가능성이 있는 여성 환자는 연구 전 최소 90일 동안 안정적인 경구 피임약 요법 또는 자궁내 또는 임플란트 장치를 이용하거나, 생활 방식으로써 성관계를 삼가야 한다.
- [0639] 6. 하기와 같은 실험실 값에 의해 확인된 적절한 혈액학 및 생물학적 기능,:
- [0640] a) 골수 기능
- [0641] ● $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$
- [0642] ● 혈소판 $>100 \times 10^9/L$
- [0643] ● g. 헤모글로빈 $\geq 9g/dl$
- [0644] b) 간 기능
- [0645] 아스파르테이트 아미노기 전달효소 (AST) 및 알라닌 아미노기 전달효소 (ALT) $\leq 3 \times$ 정상인 상한치 (ULN); 간 전이인 경우에는, $\leq 5 \times$ ULN
- [0646] ● 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0647] c) 신장 기능
- [0648] ● 혈청 크레아티닌 $\leq 1.5 \times$ ULN
- [0649] 7. 국소적 재발성 또는 전이성인, 그리고 표준 치료 후 진행되었거나 또는 표준 치료에 적합하지 않은, 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 위 또는 위식도 암;
- [0650] 파트 1 (용량-증량)에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 또한 충족해야 한다:
- [0651] 7. 측정가능한 또는 평가가능한 질환
- [0652] 파트 2 (용량-확장)에 등록된 환자는 하기 포함 기준을 또한 충족해야 한다:
- [0653] 8. RECIST 버전 1.1에 의해 정의된 측정가능한 질환
- [0654] 9. 인증된 IHC 검정에 의해 측정된 FGFR2b 발현에 대해 양성인 종양
- [0655] 10. PD-L1 발현의 후향적 측정에 대한 종양 조직 (기록보관 또는 최근)
- [0656] 제외 기준
- [0657] 임의의 하기와 같은 기준에 해당하는 경우, 파트 1 또는 파트 2의 환자의 등록이 제외된다:
- [0658] 1. 비치료 또는 증상 중추신경계 (CNS) 전이. 무증상 CNS 전이를 갖는 환자는 적어도 4주 동안 임상적으로 안정적이고, CNS 질환과 관련된 증상의 관리를 위한 조정, 예컨대 수술, 방사선 또는 임의의 코르티코스테로이드 요법을 필요로 하지 않는 경우에 자격이 제공된다.
- [0659] 2. 하기 중 어느 하나를 포함하는 손상된 심장 기능 또는 임상적으로 상당한 심장 질환:
- [0660] o 항-FGFR2 항체의 제1 계획된 투약 6개월 이하($\leq$) 이전의 유변성 협심증
- [0661] o 항-FGFR2 항체의 제1 계획된 투약 6개월 이하($\leq$) 이전의 급성 심근경색증

- [0662] 3. 470msec 초과(>)의 QTc 분절
- [0663] 4. 공지된 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 1 또는 2 또는 공지된 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)에 대한 양성 판정 이력
- [0664] 5. 급성 또는 만성 감염을 포함하는 B형 간염 바이러스 표면 항원 (HBsAg) 또는 검출가능한 C형 간염 바이러스 리보핵산 (HCV RNA)에 대한 양성 판정
- [0665] 6. 활성 결핵(TB)의 선별검사 (퀀티페론 시험) 또는 증거로부터 잠재적 결핵 (TB)에 대한 양성 판정
- [0666] 7. 증상 간질성 폐 질환 또는 염증성 폐렴
- [0667] 8. 활성이거나, 공지되어 있거나, 또는 의심되는 자가면역 질환. 전신 치료를 요구하지 않는 제1형 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 호르몬 대체만 필요한 갑상선 기능 저하증, 피부 장애 (예컨대 백반증, 건선, 또는 탈모증), 또는 외부 유발제의 부재 시에 재발하지 않을 것으로 예상되는 질환을 갖는 환자는 등록이 허용된다.
- [0668] 9. 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 임의의 조절되지 않는 염증성 GI 질환
- [0669] 10. 항-약물 항체, 중증 알러지성, 과민성, 또는 이전의 생물 제제에 대한 다른 주입-관련된 반응의 이력
- [0670] 11. 전신 약물, 예컨대 스테로이드 또는 흡수된 국소 스테로이드의 면역 억제성 용량 (1일 용량 >10mg/1일, 프레드니손 또는 동종물 매일)은 중양-관련된 AE 치료의 경우를 제외하고 연구 약물을 투여하기 적어도 2주 전에 투약 중단되어야 한다. 코르티코스테로이드 (흡입 또는 국소 스테로이드 및 부신 대체 스테로이드 용량 >10mg/1일 프레드니손 동종물) 또는 활성 자가면역 질환의 부재 하에서 2주간의 치료가 허용되는 다른 면역 억제성 약물 중 어느 하나로 만성 전신 치료를 필요로 하는 질병을 가진 환자 (신경아교종 환자를 제외).
- [0671] 12. 연구 약물 투여 후 4주 이내의 감염성 질환의 예방을 위한 비-중양학 백신 요법 (예를 들어, HPV 백신). 불활성화된 계절성 인플루엔자 백신은 치료 전 및 요법 중에 무제한으로 환자에게 주어질 수 있다. 감염성 질환 (즉, 진폐증, 수두, 등)에 대한 살아있는 바이러스를 함유하는 인플루엔자 백신 또는 다른 임상적으로 지시된 예방접종이 허용될 수 있지만, 후원자의 의료 모니터에 의해 논의되어야 하고, 백신의 투여 전후에 연구 약물 세정 기간을 필요로 할 수 있다.
- [0672] 13. 임의의 항암 요법을 이용한 치료 또는 제1 용량의 연구 약물을 투여하기 전 14일 이내(≤)에 수사 약물을 이용한 또 다른 치료 임상 연구에 참여.
- [0673] 14. NCI CTCAE 등급 1 초과(>)의 치료 전부터 부작용 진행 중.
- [0674] 15. 항-HER2 표적 요법을 받은 적이 없는, HER2 과발현을 갖는 위암 환자.
- [0675] 16. 주요 수술 과정은 FPA144 투여 전 28일 이내에는 허용되지 않는다. 모든 경우에 환자는 치료 투여 전에 충분히 회복되고 안정되어야 한다.
- [0676] 17. 임신 중이거나 수유중인 암컷; 잠재적인 임신가능성이 있는 여성은 연구하는 동안 임신을 고려하지 말아야 한다.
- [0677] 18. 임상 연구와 양립 불가능한 임의의 심각한 또는 불안정한 부수적인 전신 장애의 존재 (예를 들어, 활성 감염, 동맥 혈전증, 및 증상 폐 색전증을 포함하는 약물 남용, 정신과 장애, 또는 조절되지 않는 병발성 질병).
- [0678] 19. 연구 참여와 관련된 위험을 증가시키거나 또는 연구 결과의 해석에 방해가 될 수 있는 다른 조건, 및 조사자의 소견 상, 환자가 연구에 참여하기 부적절하게 만드는 다른 조건의 존재.
- [0679] 20. 폴리소르베이트를 포함하는 항-FGFR2 항체 또는 니블루맙 제형의 성분에 대한 공지된 알러지 또는 과민증.
- [0680] 21. FGF-FGFR 경로의 임의의 선택적 억제제 (예를 들어, AZD4547, BGJ398, JNJ-42756493, BAY1179470)를 이용한 전처리
- [0681] 22. 하기를 제외한 이전 악성종양의 이력:
- [0682] a) 치료적으로 처치된 비-흑색종 피부암 또는
- [0683] b) 재발의 증거없이 5년 이상 전에 치료적으로 처치된 고형 종양 또는
- [0684] c) 조사자의 소견 상, 연구 치료 효과의 계속에 영향을 미치지 않을 다른 악성종양의 이력.

- [0685] 약동학적 분석을 위해, 모든 환자로부터 혈액 샘플이 수집된다. 표준 PK 파라미터는 항-FGFR2 항체 농도-시간 데이터에 근거하여 예측될 것이다. 혈액 샘플은 또한 항-FGFR2 항체 및 니볼루맙에 대한 항-약물 항체 (ADA)를 검정하기 위해 수집된다.
- [0686] 효능 측정은 임상 시험 및 적절한 이미지형성 기술, 바람직하게는 RECIST 1.1 당 슬라이스 두께가 적절한 가슴, 복부, 및 골반의 전산화 단층 촬영법 (CT) 스캔으로 구성되는 종양 평가를 포함하는 종양 측정을 포함하며; 필요에 따라, 다른 평가 (자기 공명 영상 [MRI]), X-레이, 양전자 방출 단층촬영 (PET), 및 초음파가 수행될 수 있다. 종양 평가는 선별검사로 수행되며, 첫 번째 용량으로부터 6주 마다 24주 동안, 그 이후로는 대략 12주 마다 수행될 것이다. 일단 초기 완전한 반응 (CR) 또는 부분적인 반응 (PR)이 기록되면, 확인 스캔은 4 내지 6 주 후에 수행되어야 한다.
- [0687] 실행 가능한 의무적인 종양 생체 검사는 파트 2의 모든 환자에 대해 치료 전에 그리고 치료 중 15일 또는 29일에 수행된다. 각 시점에서의 실행성은 조사자에 의해 평가되고, 환자 안전성에 대한 고려가 포함되어야 한다. 환자는 또한 문서화된 종양 반응에 대한 선택적인 치료 중 생체 검사 및/또는 후원자와의 논의 후에 문서화된 종양 진행에 대한 선택적인 치료 후 생체 검사를 수행할 수 있다.
- [0688] 최대 대략 60명의 대상체의 샘플 크기는 파트 1 및 파트 2 중 치료 아암 중 아암 당 20명의 환자 중 용량 증량에 대한 연구 설계를 기반으로 한다. 본 연구의 파트 2에서의 각 개별 팔이 사이먼 2단계 설계를 진행한다. PD-L1 발현에 대해서는 선택되지 않고, 진행성 위암에 대한 단일요법으로서 니볼루맙의 관찰된 반응 속도는 12%로 추정되고; 항-FGFR2 항체에 대한 ORR은 종양에서 관찰된 FGFR2b의 발현 수준에 따라 달라질 수 있다. 집단 2A의 경우, 항-FGFR2 항체에 대한 추정된 ORR은 0%이다. 집단 2B의 경우, 항-FGFR2 항체 단일요법에 대한 ORR은 30%이다. 이와 같이, 집단 2A는 최초 20명의 환자 중에서 2개 미만의 응답이 관찰된 경우, 20명의 환자 확장은 등록되지 않는다. 집단 2B의 경우, 등록된 최초 20명의 환자 중에서 6명 미만의 환자가 객관적인 반응을 보이는 경우, 20명의 환자 확장은 개방되지 않는다.
- [0689] **서열 표**

[0690] 하기 표는 본 명세서에서 언급된 특정 서열의 리스트를 제공한다.

서열 ID. 번호	기재사항	서열
1	성숙 인간 FGFR2-IIIb	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYCSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKHSGINSS NAEVLALFNV TEADAGEYIC KVSNIYGQAN QSAWLTVLPK QQAPGREKEI TASP DYLEIA IYCIGVFLIA CMVVTVILCR MKNITTKKPDF SSQPAVHKLT KRIPLRRQVT VSAESSSSMN SNTPLVRITT RLSTADTPM LAGVSEYELP EDPKWEFPRD KLTGKPLGE GCFGQVMAE AVGIDKDKPK EAVTVAVKML KDDATEKDSL DLVSEMEMMK MIGKHKNIN LLGACTQDGP LYVIVEYASK GNLREYLRAR RPPGMEYSYD INRVPEEQMT FKDLVSCTYQ LARGMEYLAS QKCIHRDLAA RNVLVTENNV MKIADFGLAR DINNIDYYKK TTNGRLPVKW MAPEALFDRV YTHQSDVWSF GVLMEIFTL GGSPYPGIPV EELFKLLKEG HRMDKPANCT NELYMMMRDC WHAVPSQRPT FKQLVEDLDR ILTLTNEEY LDLSQPLEQY SPSYPDTRSS CSSGDDSVFS PDPMPYEPCL PQYPHINGSV KT
2	α FGFR2b 경쇄; Asn297은 굵게, 그리고 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQGTLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
3	α FGFR2b 경쇄	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCKASQGVV NDVAWYQQKP GKAPKLLIYS ASYRYTGVPV RFSGSGSGTD FTFTISSLP EDIATYYCQQ HSTTPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP

[0691]

		SDEQLKSGTA SVVCLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDQSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
4	α FGFR2b 중쇄 가변 영역	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQGLV TVSS
5	α FGFR2b 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASVGDRTV ITCKASQGVV NDVAWYQQK PKAPKLLIYS ASYRYTGVPS RFGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ HSTTPYTFGQ GTKLEIK
6	α FGFR2b 경쇄 (HC) HVR1	TYNVH
7	α FGFR2b HC HVR2	SIYPDNGDTS YNQNFKG
8	α FGFR2b HC HVR3	GDFAY
9	α FGFR2b 경쇄 (LC) HVR1	KASQGVSNDA A
10	α FGFR2b LC HVR2	SASYRYT
11	α FGFR2b LC HVR3	QQHSTTPYT
12	α FGFR2b N297Q 중쇄; N297Q 접 돌연변이는 굵게, 그리고 밑줄로 표시됨	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYIFT TYNVHWVRQA PGQGLEWIGS IYPDNGDTSY NQNFKGRATI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FAYWGQGLV TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK RVEPKSCDKT HTCPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE <u>EQYQ</u> STYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
13	성숙 인간	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV

[0692]

	FGFR2-IIIc	RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGS I NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVT FEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLEIAI YCIGVFLIAC MVTVLICRM KNTTKKPDFS SQPAVHKLTK RIPLRRQTV SAESSSSMNS NTPLVRITTR LSSTADTPML AGVSEYELPE DPKWEFPRDK LTLGKPLGEG CFGQVMAEA VGIDKDKPKE AVTVAVKMLK DDATEKDLSD LVSEMEMMKM IGKHKNINL LGACTQDGPL YVIVEYASKG NLREYLRRAR PPGMEYSYDI NRVPEEQMTF KDLVSCYQL ARGMEYLASQ KCIHRDLAAR NVLVTENNVN KIADFGLARD INNIDYYKKT TNGRLPVKWM APEALFDRVY THQSDVWSFG VLMWEIFTLG GSPYGP IVE ELFKLLKEGH RMDKPANCTN ELYMMMRDCW HAVPSQRPTF KQLVEDLDRI LTLTNEEYL DLSQPLEQYS PSYPDTRSSC SSGDDSVFSP DPMPEPCLP QYPHINGSVK T
14	FGFR2 ECD	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGS I NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVT FEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLE
15	FGFR2 ECD Δ3	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGS I NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVT FEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPD
16	FGFR2 ECD	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR

[0693]

	Δ 4	DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASP
17	FGFR2 ECD Δ 5	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT AS
18	FGFR2 ECD Δ 8	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEI
19	FGFR2 ECD Δ 9	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKE
20	FGFR2 ECD Δ 10	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA

[0694]

		GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREK
21	FGFR2 ECD Δ 14	RPSFSLVED TtlePEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAP
22	FGFR2 ECD Δ 15	RPSFSLVED TtlePEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PA
23	FGFR2 ECD Δ 16	RPSFSLVED TtlePEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL P
24	FGFR2 ECD Δ 17	RPSFSLVED TtlePEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVP SDKGNYT CVVENEYGSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL

[0695]

25	Fc C237S	EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTTP VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
26	Fc	ERKCCVECPP CPAPPVAGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVQFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQFNST FRVSVLTVV HQDWLNGKEY KCKVSNKGLP APIEKTISK KGQPREPQVY TLPSPREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTTPMLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK
27	Fc	ESKYGPPCPS CPAPEFLGGP SVFLFPPKPK DTLMISRTPE VTCVVVDVSQ EDPEVQFNWY VDGEVHNAKT TKPREEQFNS TYRVSVSLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKGL PSSIEKTISK AKGQPREPQV YTLPPSQEEM TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL DSDGSFFLYS RLTVDKSRWQ EGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSLGK
28	FGFR2(111-118)	DDEDDTDG
29	FGFR1(105-112)	EDDDDDDD
30	R2(111-118)가 R1(105-112)로 대체된 FGFR2 ECD	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS G EDDDDDDD A EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGS I NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLE
31	R2(111-118)가 R1(105-112) + Fc로 대체된 FGFR2 ECD	RPSFSLVED TTLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS G EDDDDDDD A EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPMTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPSDKGNYT CVVENEYGS I NHTYHLDVVE

[0696]

		RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPDYLE EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYCKKVS KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
32	FGFR2 ECD Δ3 + GS 링커 + Fc (또한 FGFR2ECD(텔 타3)-GS 링커-Fc 및 FGFR2-Fc로 블리워집)	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS GDEDDTDGA EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPDCKGNYT CVVENEYSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPD GS EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYCKKVS KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
33	R2(111- 118)가 R1(105- 112)로 대체된 FGFR2 ECD Δ3	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS G EDDDDDD A EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPDCKGNYT CVVENEYSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPD
34	R2(111- 118)가 R1(105-112) + GS 링커 + Fc로 대체된 FGFR2 ECD Δ3	RPSFSLVED TLEPEEPPT KYQISQPEVY VAAPGESLEV RCLKDAAVI SWTKDGVHLG PNNRTVLIGE YLQIKGATPR DSGLYACTAS RTVDSETWYF MVNVTDAISS G EDDDDDD A EDFVSENSNN KRAPYWTNTE KMEKRLHAVP AANTVKFRCP AGGNPMPTMR WLKNGKEFKQ EHRIGGYKVR NQHWSLIMES VVPDCKGNYT CVVENEYSI NHTYHLDVVE RSPHRPILQA GLPANASTVV GGDVEFVCKV YSDAQPHIQW

[0697]

	(또한 FGFR2ECD(FGF R2(111- 118):FGFR1(1 05-112): 델타3)-GS 링커-Fc 및 R2(111- 118):R1(105- 112)로 불리워짐)	IKHVEKNGSK YGPDGLPYLK VLKAAGVNTT DKEIEVLYIR NVTFEDAGEY TCLAGNSIGI SFHSAWLTVL PAPGREKEIT ASPD GS EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSRD ELTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTPP VLDSDGSFLL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	인간 PD-1 전구체 (신호 서열 있음) UniProtKB/Sw iss-Prot: Q15116.3, 01-OCT-2014	MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTVL PNGRDFHMSV VRARRNDST YLCGATSLAP KAKIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPPEPPV CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
36	인간 PD-1 (성숙, 신호 서열 없음)	PGWFLDSPDR PWNPTTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRTVL PNGRDFHMSV VRARRNDST YLCGATSLAP KAKIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPPEPPV CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL
37	인간 PD-L1 전구체 (신호 서열 있음) UniProtKB/Sw iss-Prot: Q9NZQ7.1, 01-OCT-2014	MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTPKDLYV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLVQVHSS YRQARLLKD QLSLGNALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVSTLRLN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAEVLPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMDVK KCGIQDTNSK KQSDTHLEET
38	인간 PD-L1 (성숙, 신호 서열 없음)	FT VTPKDLYV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLVQVHSS YRQARLLKD QLSLGNALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPTSE HELTCQAEY PKAEVIWTSS

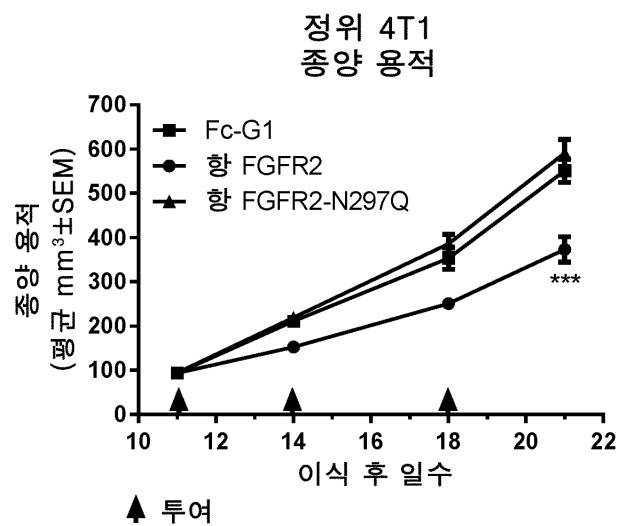
[0698]

		DHQLSGKTT TNSKREEKL FNVSTLRIN TITNEIFYCT FRRLDPEENH TAEIVPELP LAHPPNERTH LVILGAILLC LGVALTFIFR LRKGRMDVK KCGIQDTSNK KQSDTHLEET
39	항-FGFR2 Gal-FR22 중쇄 가변 영역	QVQLKQSGPG LVQPSQSLSI TCTVSGFSLT SFGVHWVRQS PGKGLEWLGW IWSGGSTDYN ADFRSRLSIS KDNSKSQIFF KMNSLQPDDT IAYCANFYFG YDDYVMDYWG QGTSVTVSS
40	항-FGFR2 Gal-FR22 중쇄 CDR1	SFGVH
41	항-FGFR2 Gal-FR22 중쇄 CDR2	VIWSGGSTDYNADFRS
42	항-FGFR2 Gal-FR22 중쇄 CDR3	FYYGYDDYVMDY
43	항-FGFR2 Gal-FR22 경쇄 가변 영역	DIQMTQSPSS LSASLGGRVT ITCKASQDIK NYIAWYQHKP GKSPRLLIHY TSTLQPGVPS RFSGSGSGRD YSFSISNLEP EDIATYYCLQ YDDDLVYMFEGG GTKLDIK
44	항-FGFR2 Gal-FR22 경쇄 CDR1	KASQDIKNYIA
45	항-FGFR2 Gal-FR22 경쇄 CDR2	YTSTLQP
46	항-FGFR2 Gal-FR22 경쇄 CDR3	LQYDDLVM

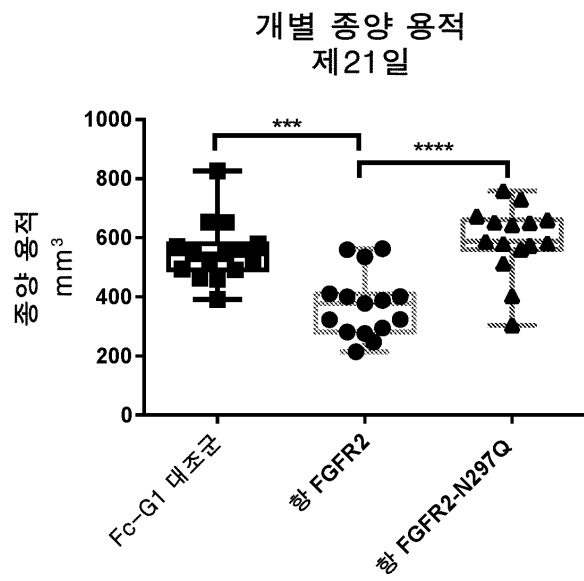
[0699]

도면

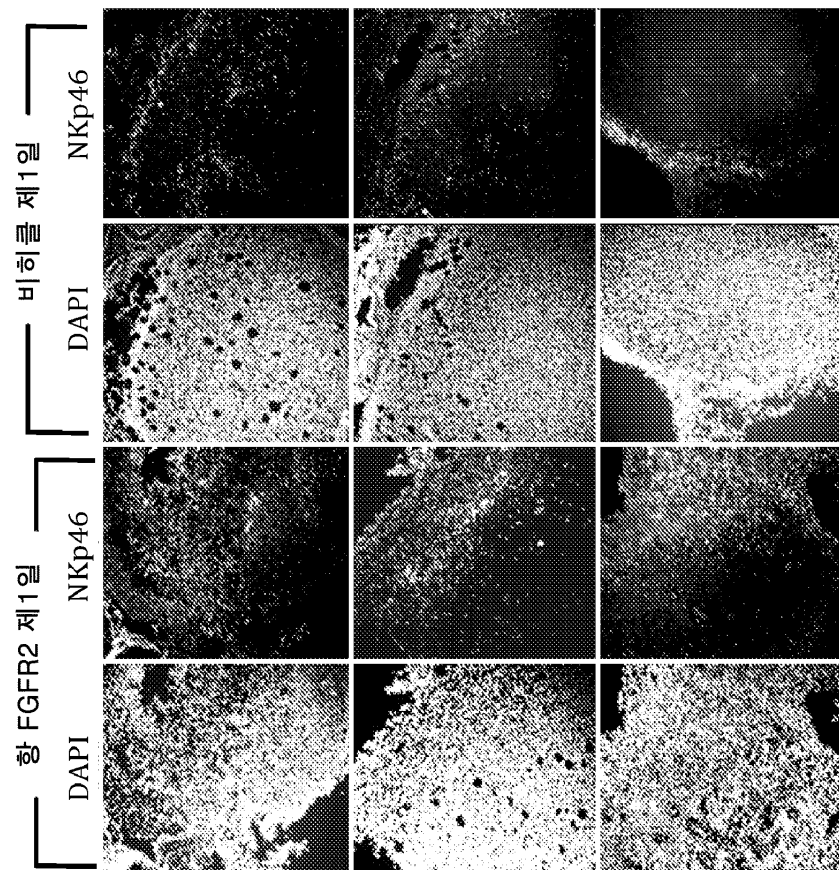
도면1a



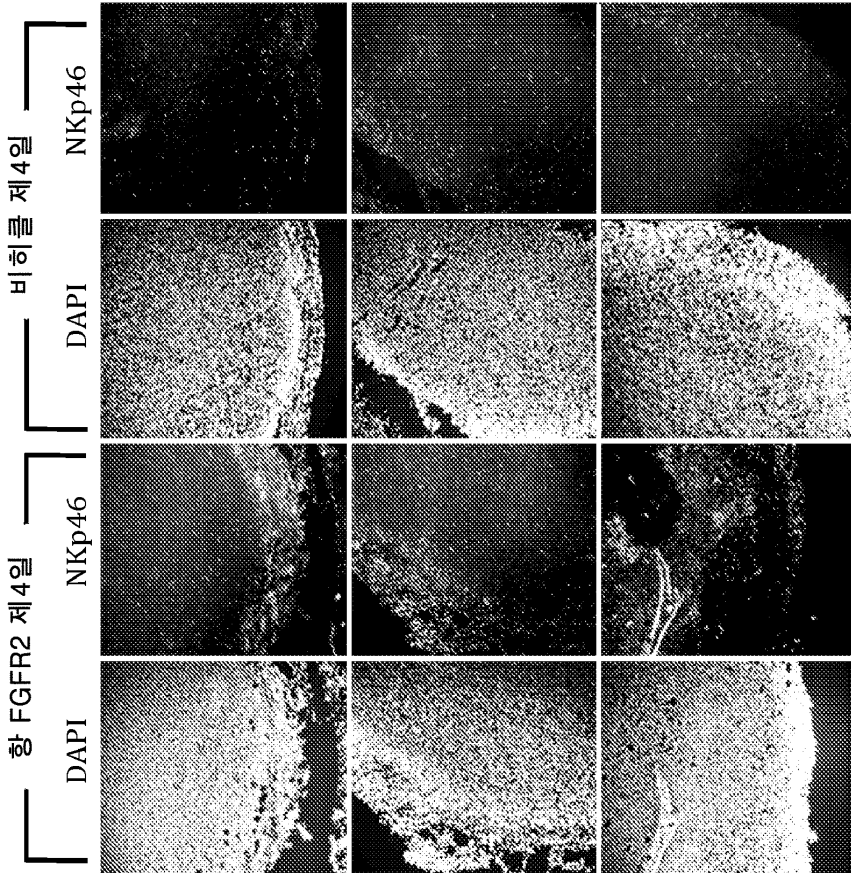
도면1b



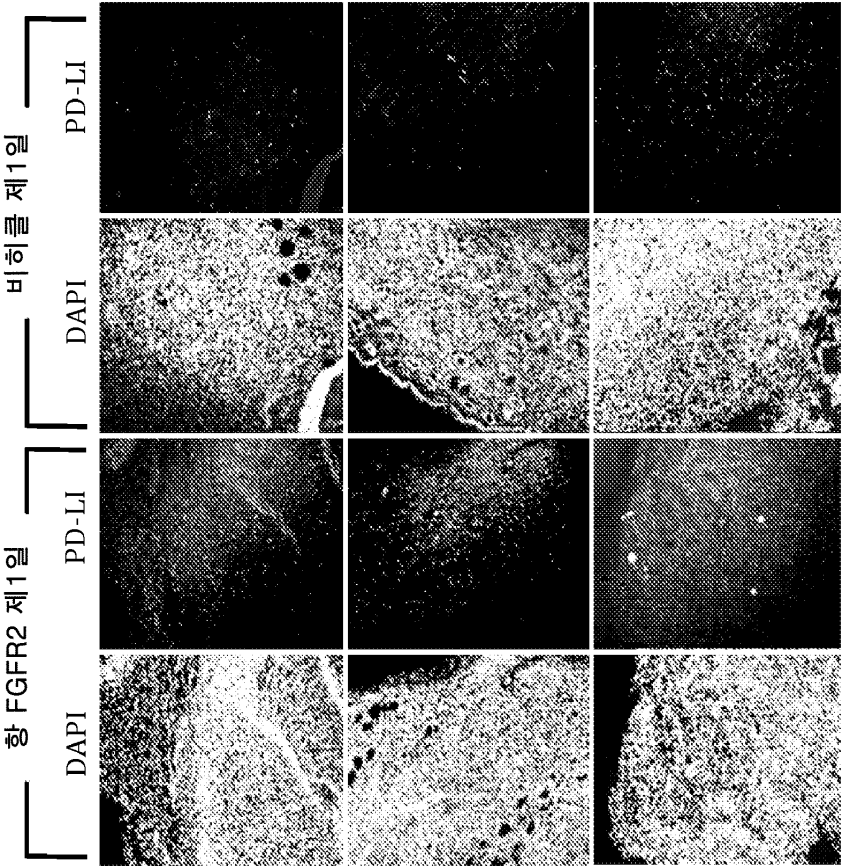
도면2a



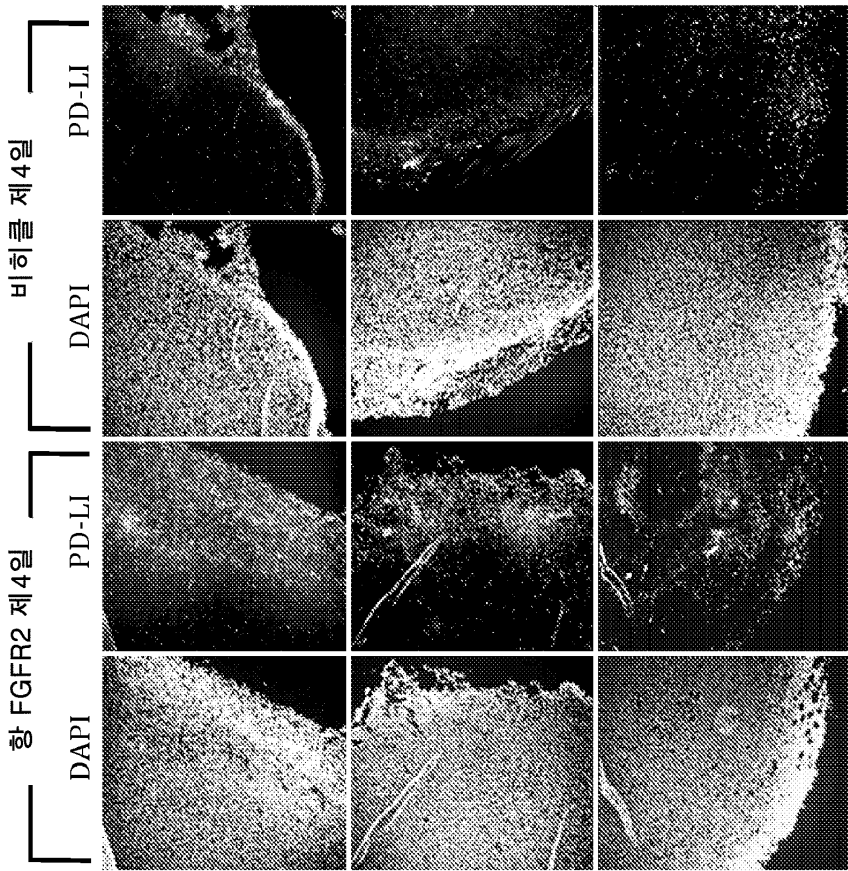
도면2b



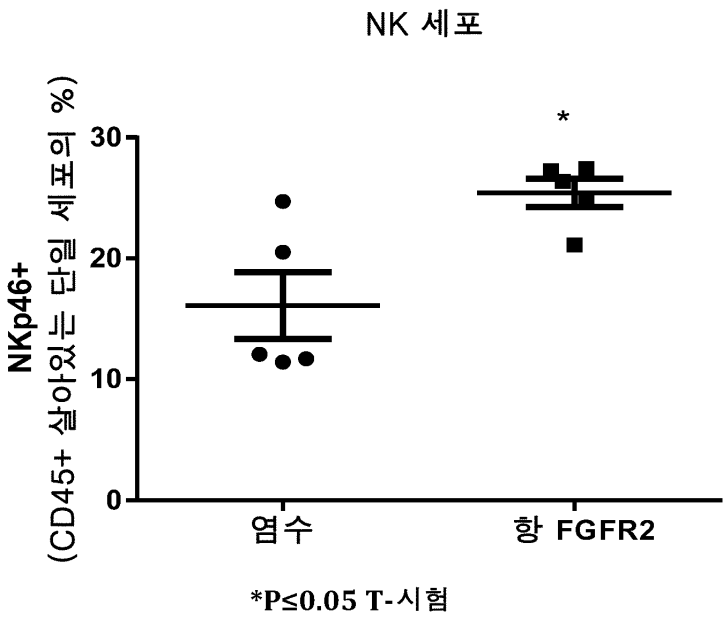
도면2c



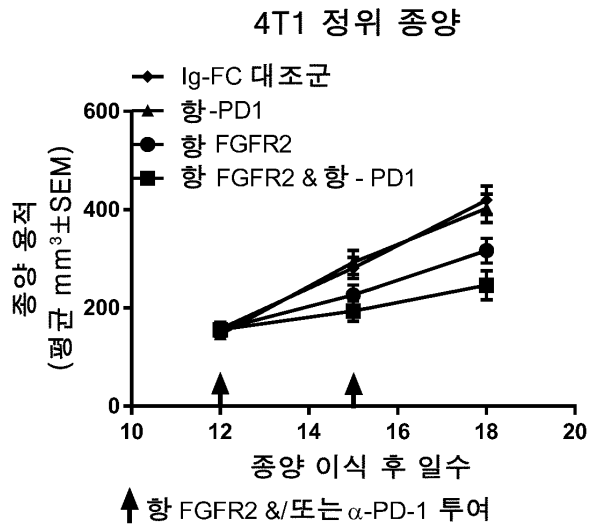
도면2d



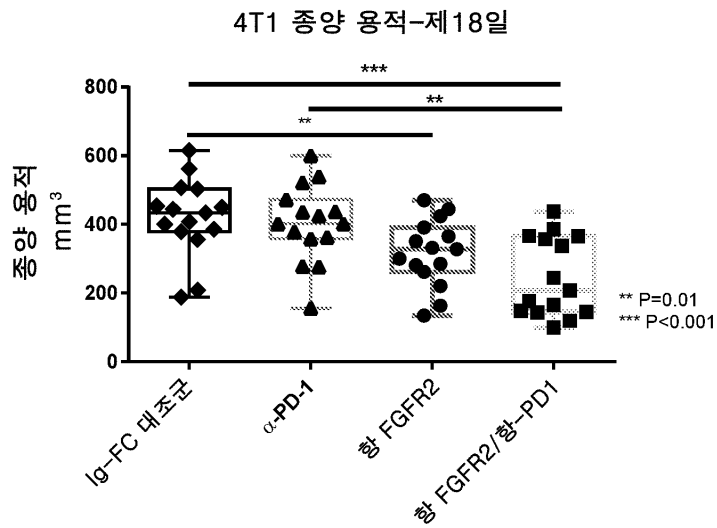
도면3



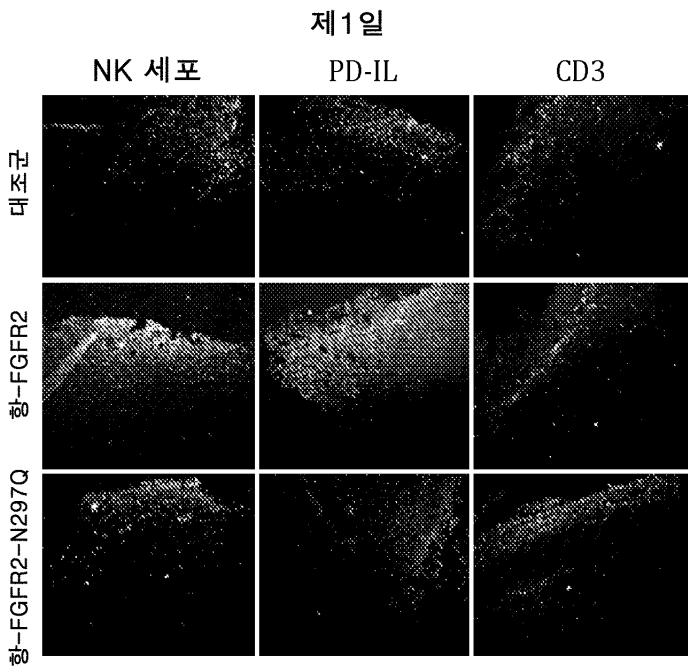
도면4a



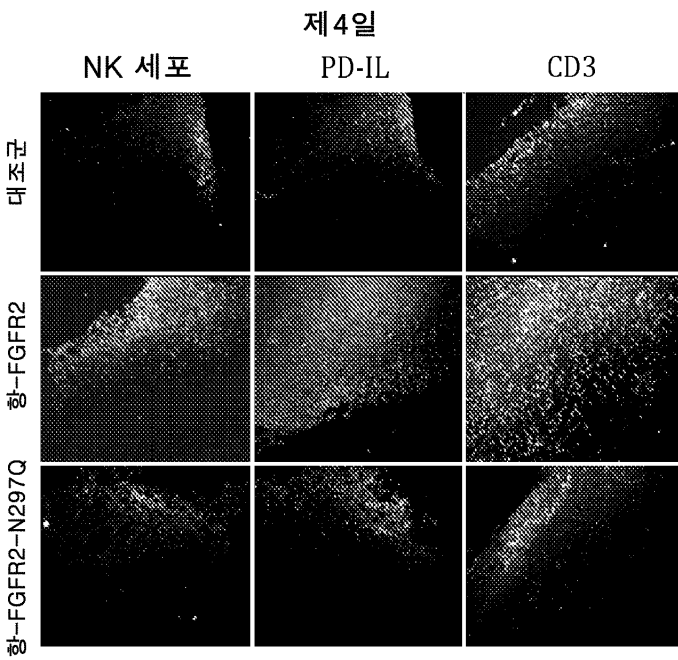
도면4b



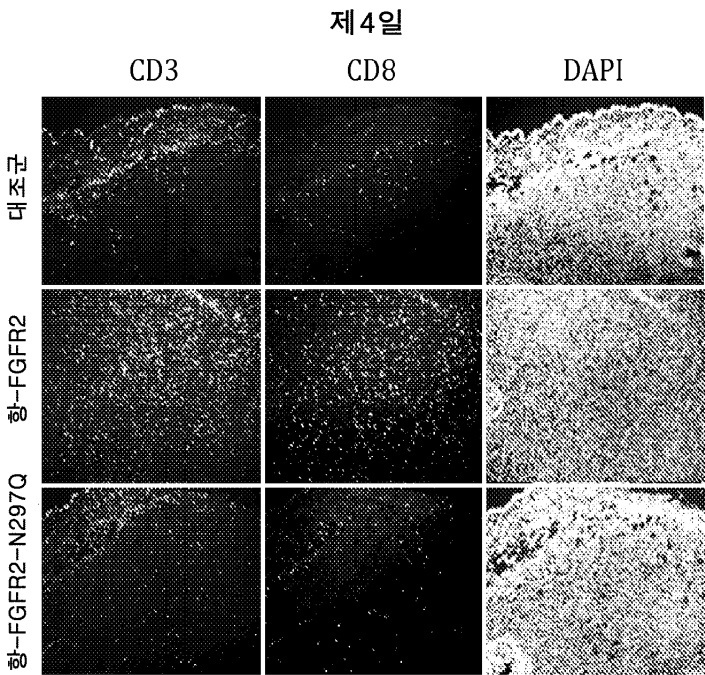
도면5a



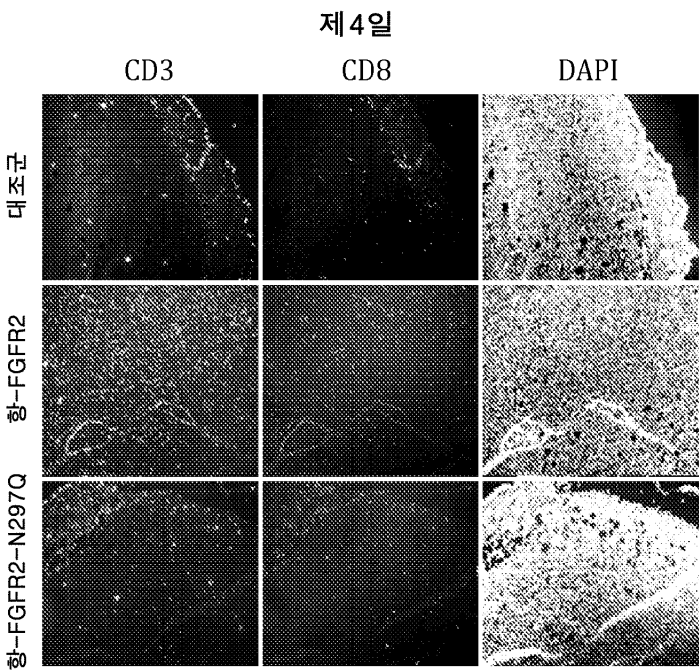
도면5b



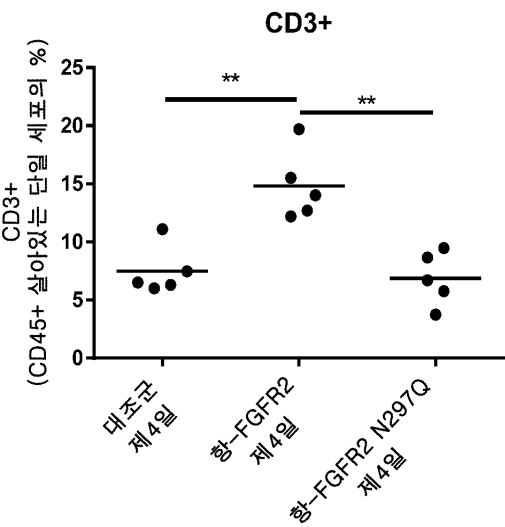
도면6a



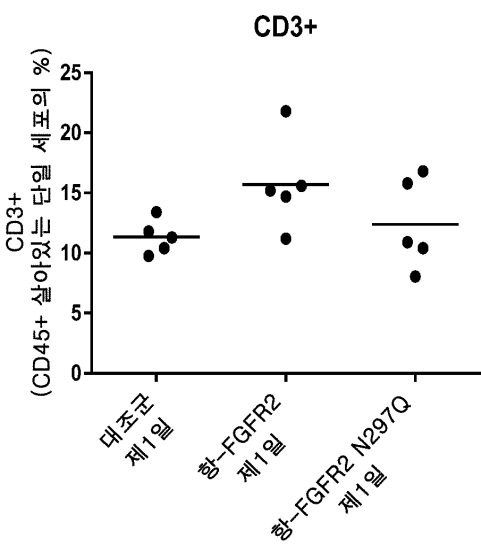
도면6b



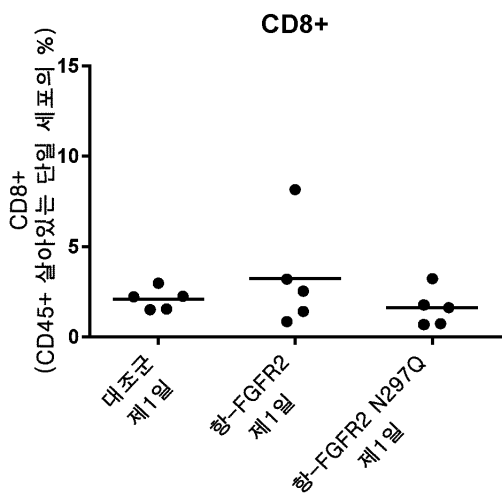
도면7a



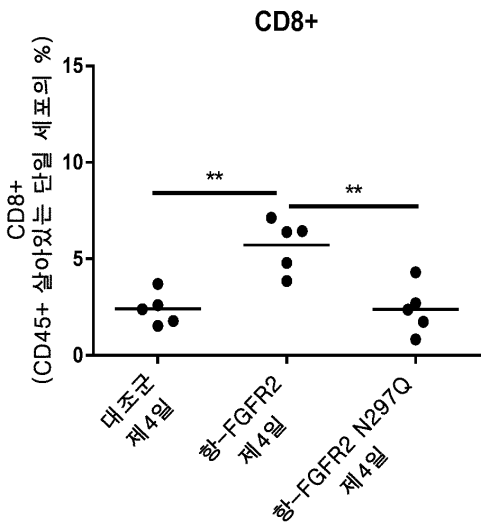
도면7b



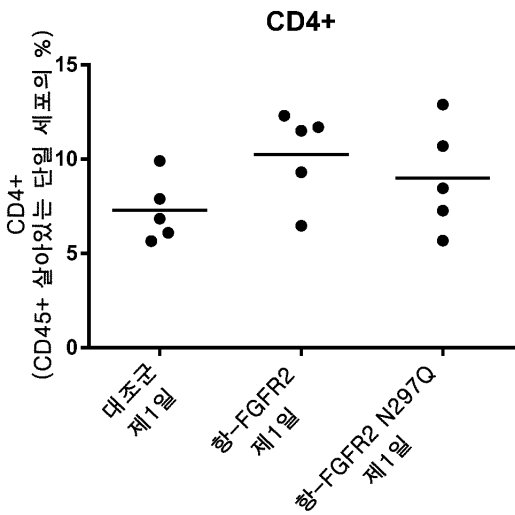
도면8a



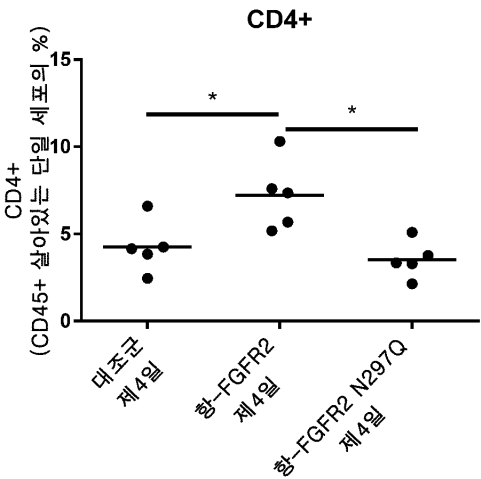
도면8b



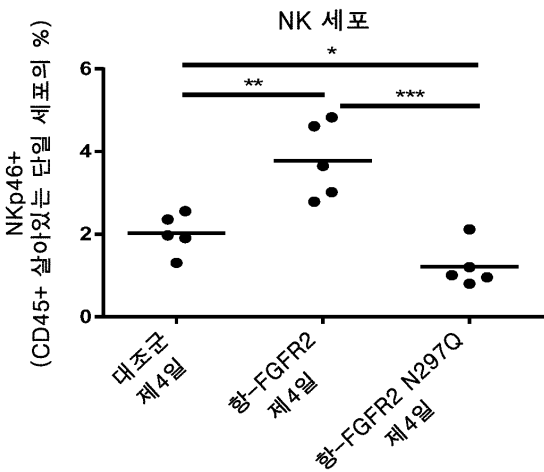
도면9a



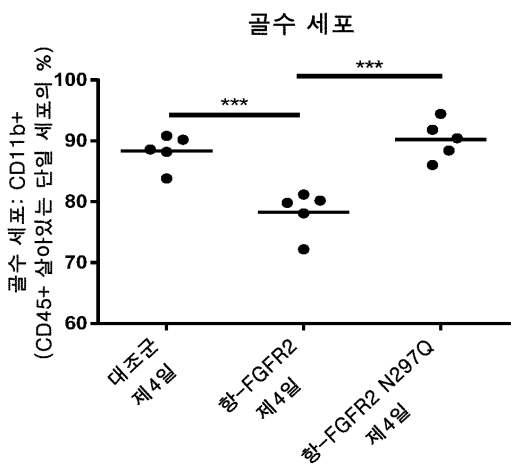
도면9b



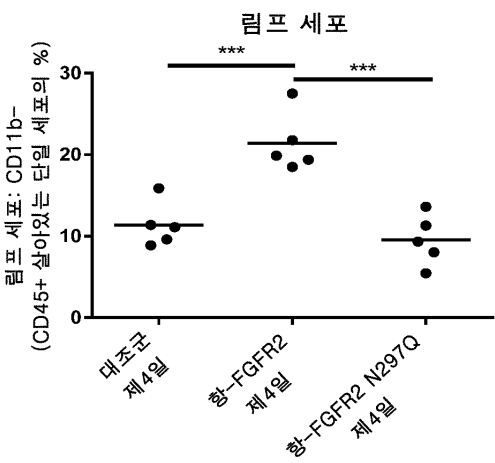
도면10a



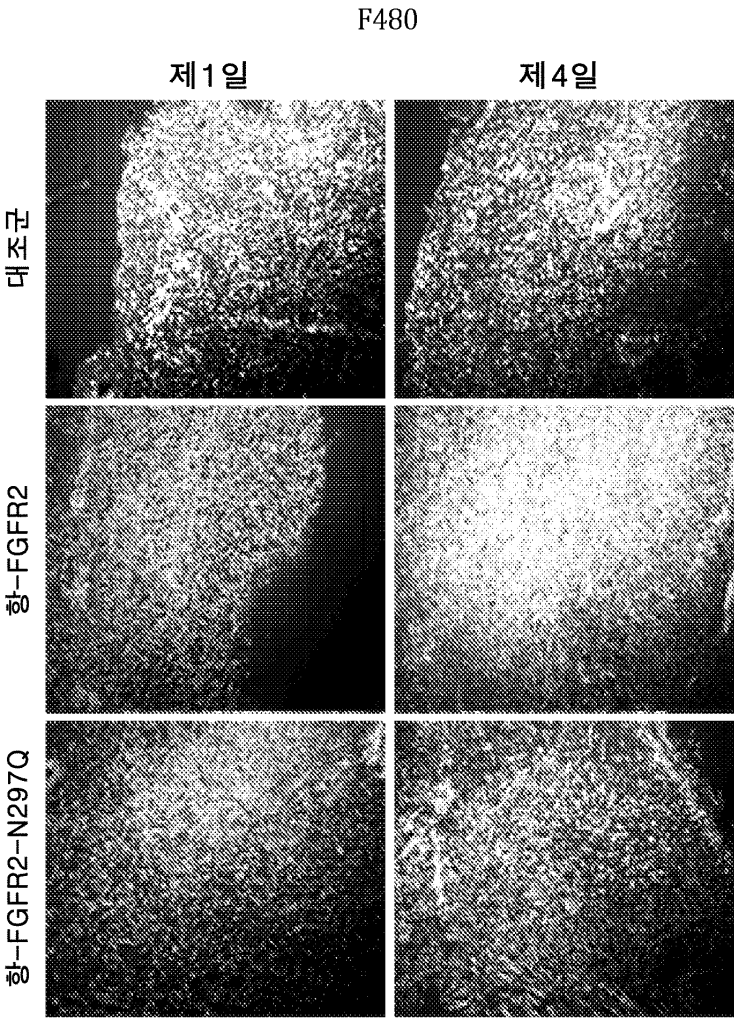
도면10b



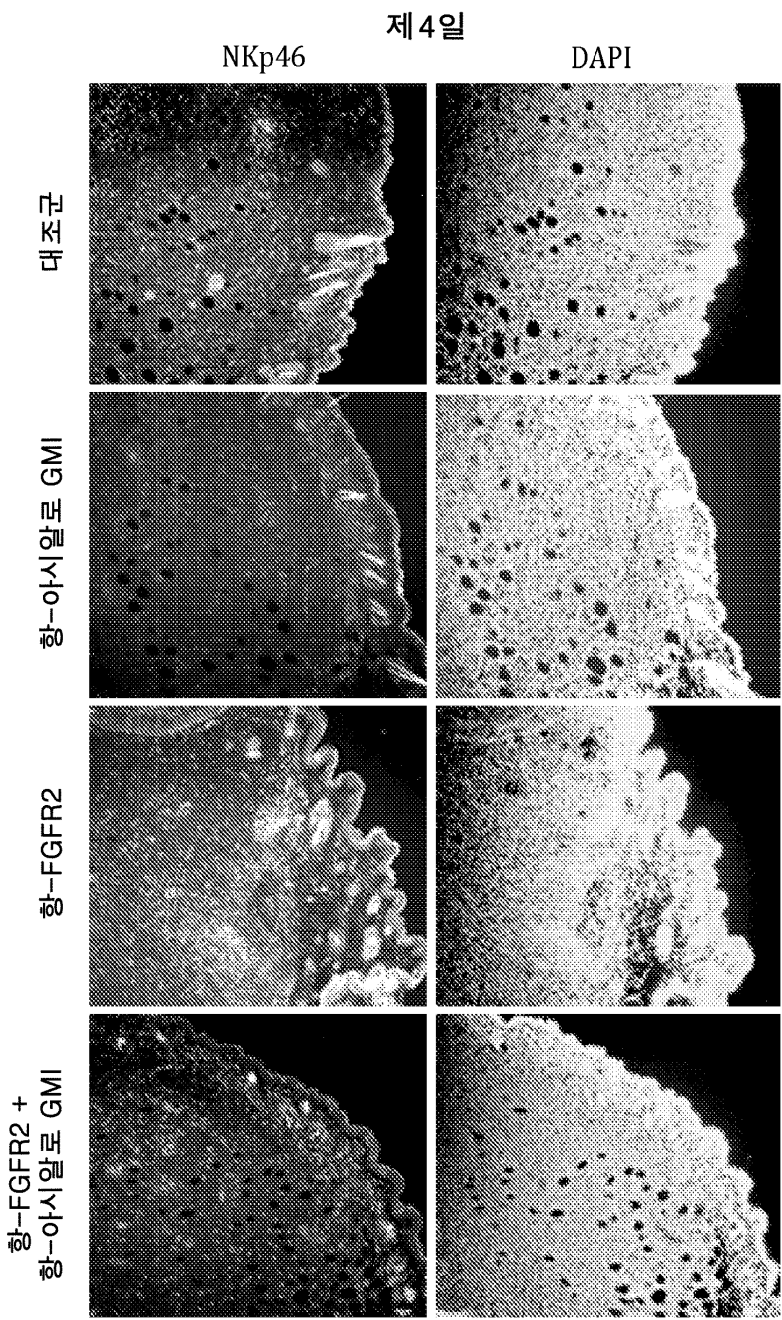
도면10c



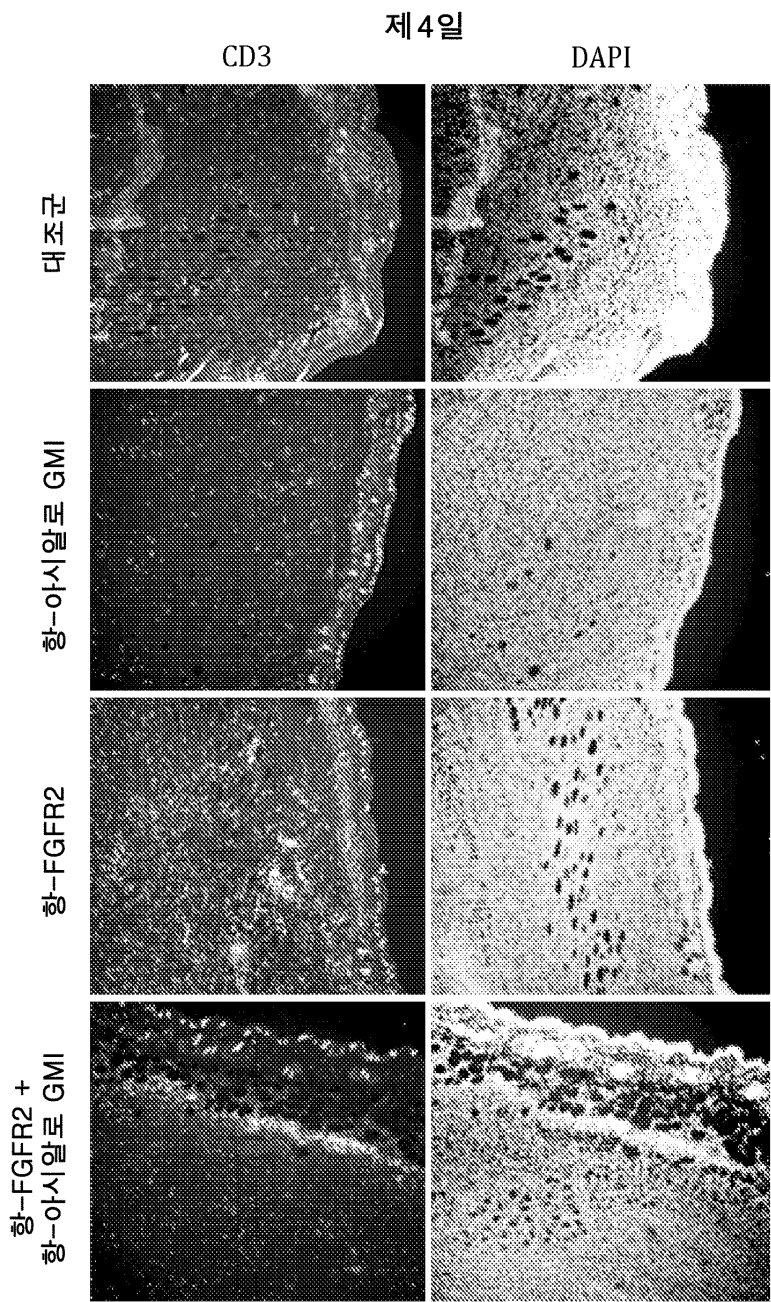
도면11



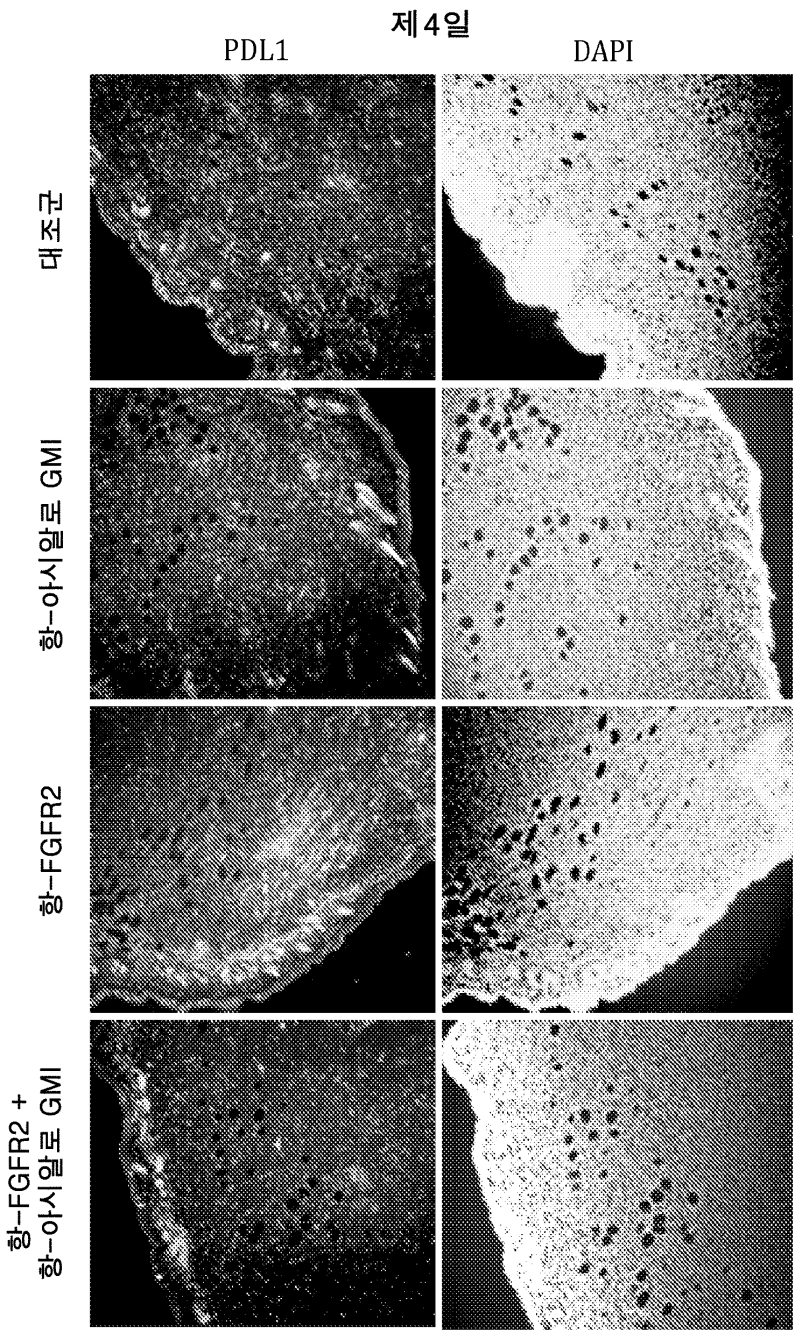
도면12



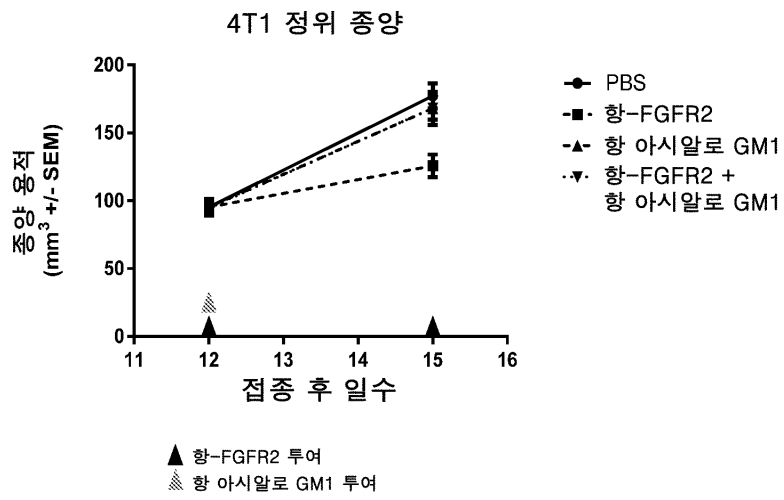
도면13



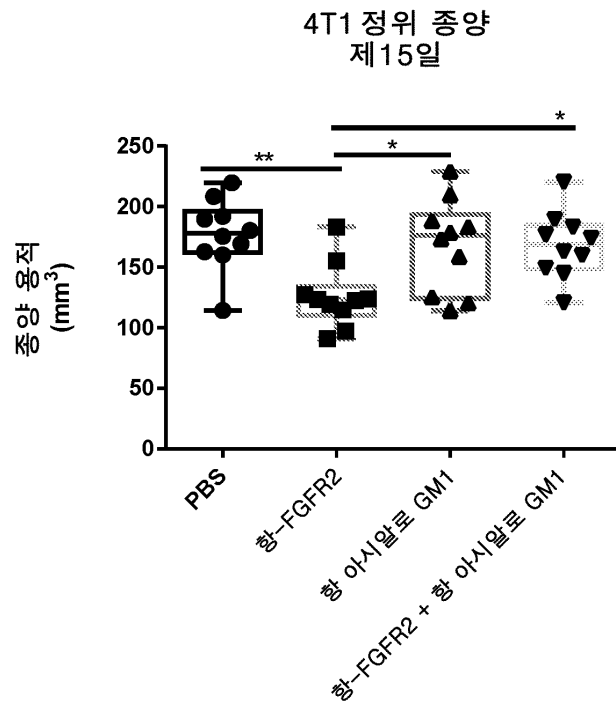
도면14



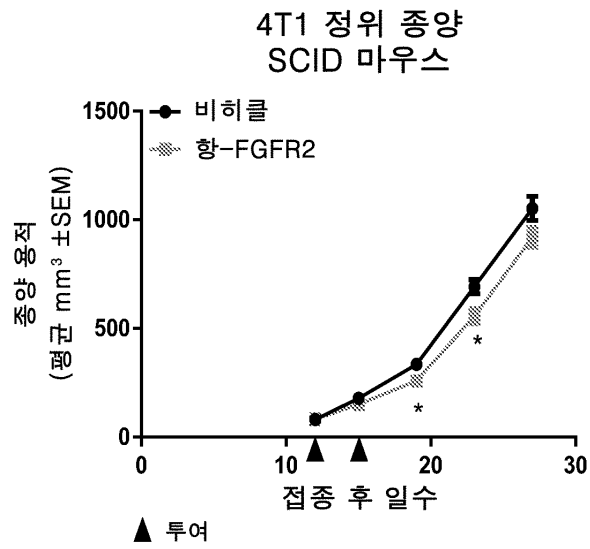
도면15a



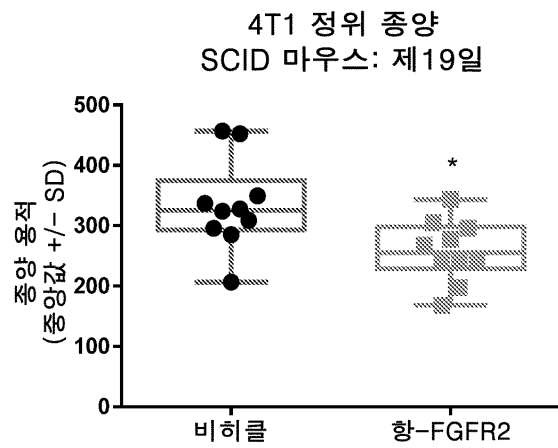
도면15b



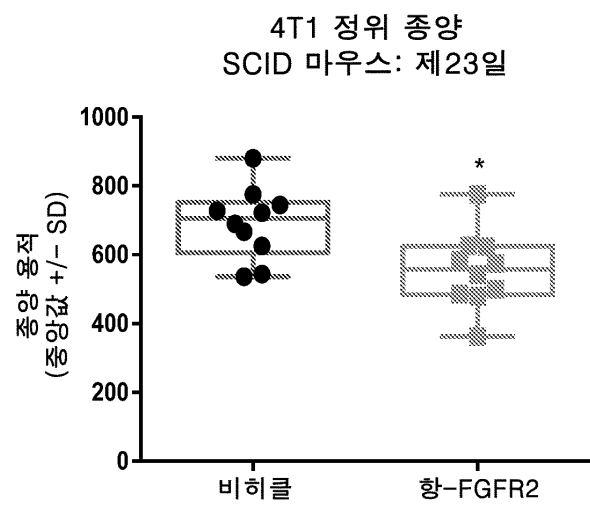
도면16a



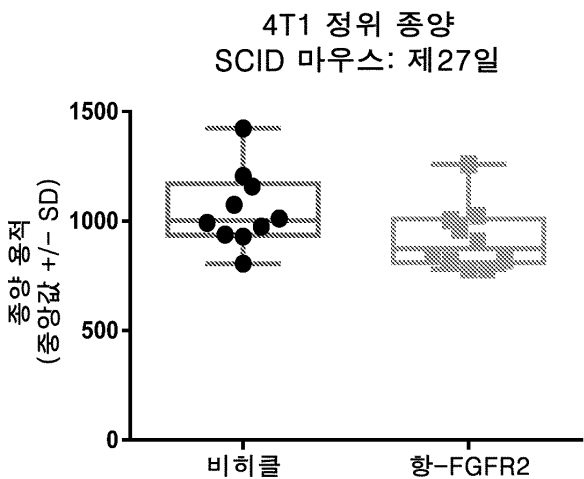
도면16b



도면16c



도면16d



서열목록

- <110> FIVE PRIME THERAPEUTICS, INC.
- <120> FGFR2 INHIBITORS ALONE OR IN COMBINATION WITH IMMUNE STIMULATING AGENTS IN CANCER TREATMENT
- <130> 01134-0046-00PCT
- <150> US 62/258,731
- <151> 2015-11-23
- <150> US 62/314,174
- <151> 2016-03-28
- <150> US 62/379,094
- <151> 2016-08-24
- <160> 46
- <170> KoPatentIn 3.0
- <210> 1
- <211> 801
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens
- <220><221> MISC_FEATURE
- <223> Mature human FGFR2-IIIb
- <400> 1

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

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

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

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

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

260 265 270
 Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu
 275 280 285
 Lys Val Leu Lys His Ser Gly Ile Asn Ser Ser Asn Ala Glu Val Leu
 290 295 300
 Ala Leu Phe Asn Val Thr Glu Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Ile Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Tyr Ile Gly Gln Ala Asn Gln Ser Ala Trp Leu Thr Val
 325 330 335
 Leu Pro Lys Gln Gln Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser
 340 345 350
 Pro Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile
 355 360 365
 Ala Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Asn Thr Thr
 370 375 380
 Lys Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His Lys Leu Thr Lys
 385 390 395 400
 Arg Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser
 405 410 415
 Ser Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser
 420 425 430
 Ser Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu
 435 440 445
 Pro Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly
 450 455 460
 Lys Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala
 465 470 475 480
 Val Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val Thr Val Ala Val
 485 490 495
 Lys Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val
 500 505 510

Ser Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile

515 520 525

Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val

530 535 540

Glu Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Arg Ala Arg Arg

545 550 555 560

Pro Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg Val Pro Glu Glu

565 570 575

Gln Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg

580 585 590

Gly Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala

595 600 605

Ala Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met Lys Ile Ala Asp

610 615 620

Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr

625 630 635 640

Thr Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe

645 650 655

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

660 665 670

Met Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro

675 680 685

Val Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys

690 695 700

Pro Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp

705 710 715 720

His Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp

725 730 735

Leu Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu

740 745 750

Ser Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser

755 760 765
Ser Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro

770 775 780
Tyr Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys
785 790 795 800
Thr

<210> 2

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b heavy chain

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (294)..(294)

<223> Asn297

<400> 2

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

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

Asn Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
115 120 125

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
130 135 140

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
145 150 155 160

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
180 185 190

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

Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

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

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
260 265 270

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

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

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

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 3

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b light chain

<400> 3

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

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Gly Val Ser Asn Asp

20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Thr Thr Pro Tyr

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 4

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b heavy chain variable region

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ser Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b light chain variable region

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Ser Thr Thr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b heavy chain (HC) HVR1

<400> 6

Thr Tyr Asn Val His

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b HC HVR2

<400> 7

Ser Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b HC HVR3

<400> 8

Gly Asp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b light chain (LC) HVR1

<400> 9

Lys Ala Ser Gln Gly Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> anti-FGFR2b LC HVR2

<400> 10

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 11

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> anti-FGFR2b LC HVR3
 <400> 11
 Gln Gln His Ser Thr Thr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 12
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> anti-FGFR2b N297Q heavy chain
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (294)..(294)
 <223> N297Q
 <400> 12
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Ser Ile Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
 115 120 125
 Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

130 135 140
 Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu

 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu

 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr

 180 185 190
 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val

 195 200 205
 Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

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

 245 250 255
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 260 265 270
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

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

 325 330 335
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

 340 345 350
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 385 390 395 400
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

405 410 415
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440

<210> 13

<211> 800

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Mature human FGFR2-IIIc

<400> 13

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
 20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val
 35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
 50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
 65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr
 85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp
 100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn
 115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130	135	140	
Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala			
145	150	155	160
Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu			
	165	170	175
Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His			
	180	185	190
Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His			
210	215	220	
Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val			
	245	250	255
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His			
260	265	270	
Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu			
275	280	285	
Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu			
290	295	300	
Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr			
305	310	315	320
Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu			
	325	330	335
Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro			
340	345	350	
Asp Tyr Leu Glu Ile Ala Ile Tyr Cys Ile Gly Val Phe Leu Ile Ala			
355	360	365	
Cys Met Val Val Thr Val Ile Leu Cys Arg Met Lys Asn Thr Thr Lys			
370	375	380	

Lys Pro Asp Phe Ser Ser Gln Pro Ala Val His Lys Leu Thr Lys Arg
385 390 395 400

Ile Pro Leu Arg Arg Gln Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Ser Ser Ser
405 410 415

Met Asn Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Thr Thr Arg Leu Ser Ser
420 425 430

Thr Ala Asp Thr Pro Met Leu Ala Gly Val Ser Glu Tyr Glu Leu Pro
435 440 445

Glu Asp Pro Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp Lys Leu Thr Leu Gly Lys
450 455 460

Pro Leu Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Val
465 470 475 480

Gly Ile Asp Lys Asp Lys Pro Lys Glu Ala Val Thr Val Ala Val Lys
485 490 495

Met Leu Lys Asp Asp Ala Thr Glu Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser
500 505 510

Glu Met Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn
515 520 525

Leu Leu Gly Ala Cys Thr Gln Asp Gly Pro Leu Tyr Val Ile Val Glu
530 535 540

Tyr Ala Ser Lys Gly Asn Leu Arg Glu Tyr Leu Arg Ala Arg Arg Pro
545 550 555 560

Pro Gly Met Glu Tyr Ser Tyr Asp Ile Asn Arg Val Pro Glu Glu Gln
565 570 575

Met Thr Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Thr Tyr Gln Leu Ala Arg Gly
580 585 590

Met Glu Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala
595 600 605

Arg Asn Val Leu Val Thr Glu Asn Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe
610 615 620

Gly Leu Ala Arg Asp Ile Asn Asn Ile Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr

625 630 635 640
 Asn Gly Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp
 645 650 655

 Arg Val Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Met
 660 665 670
 Trp Glu Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val
 675 680 685
 Glu Glu Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro
 690 695 700
 Ala Asn Cys Thr Asn Glu Leu Tyr Met Met Met Arg Asp Cys Trp His
 705 710 715 720

 Ala Val Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu
 725 730 735
 Asp Arg Ile Leu Thr Leu Thr Thr Asn Glu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
 740 745 750
 Gln Pro Leu Glu Gln Tyr Ser Pro Ser Tyr Pro Asp Thr Arg Ser Ser
 755 760 765
 Cys Ser Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ser Pro Asp Pro Met Pro Tyr
 770 775 780

 Glu Pro Cys Leu Pro Gln Tyr Pro His Ile Asn Gly Ser Val Lys Thr
 785 790 795 800

 <210> 14
 <211> 356
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> FGFR2 ECD
 <400> 14
 Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala

20	25	30	
Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val			
35	40	45	
Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr			
50	55	60	
Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp			
65	70	75	80
Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr			
85	90	95	
Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp			
100	105	110	
Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn			
115	120	125	
Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg			
130	135	140	
Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala			
145	150	155	160
Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu			
165	170	175	
Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His			
180	185	190	
Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His			
210	215	220	
Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val			
245	250	255	
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His			
260	265	270	

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu
275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu
290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr
305 310 315 320

Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu
325 330 335

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

Asp Tyr Leu Glu
355

<210> 15

<211> 353

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-3

<400> 15

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
1 5 10 15

Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val
35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr
85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100	105	110	
Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn			
115	120	125	
Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg			
130	135	140	
Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala			
145	150	155	160
Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu			
165	170	175	
Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His			
180	185	190	
Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His			
210	215	220	
Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val			
245	250	255	
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His			
260	265	270	
Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu			
275	280	285	
Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu			
290	295	300	
Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr			
305	310	315	320
Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu			
325	330	335	
Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro			
340	345	350	

Asp

<210> 16

<211> 352

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-4

<400> 16

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp

65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr

195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His

210 215 220

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly

225 230 235 240

Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val

245 250 255

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His

260 265 270

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu

275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu

290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320

Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu

325 330 335

Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro

340 345 350

<210> 17

<211> 351

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-5

<400> 17

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20	25	30	
Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val			
35	40	45	
Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr			
50	55	60	
Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp			
65	70	75	80
Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr			
85	90	95	
Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp			
100	105	110	
Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn			
115	120	125	
Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg			
130	135	140	
Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala			
145	150	155	160
Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu			
165	170	175	
Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His			
180	185	190	
Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His			
210	215	220	
Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val			
245	250	255	
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His			
260	265	270	

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

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

<210> 18

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-8

<400> 18

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
1 5 10 15
Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val
35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr
85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp
100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125
 Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg
 130 135 140
 Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala
 145 150 155 160

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

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

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

<210> 19

<211

> 347

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-9

<400> 19

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp

65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr

195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His

210 215 220
 Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly
 225 230 235 240
 Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val

245 250 255
 Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His
 260 265 270
 Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu
 275 280 285
 Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu
 290 295 300
 Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320
 Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu
 325 330 335
 Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu
 340 345

<210> 20

<211> 346

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-10

<400> 20

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
 1 5 10 15

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

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn
115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala
145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr
195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His
210 215 220

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly
225 230 235 240

Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val

245 250 255

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His
260 265 270

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu

275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu

290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320
Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu
325 330 335

Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys

340 345

<210> 21

<211> 342

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-14

<400> 21

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp

65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr

195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His

210 215 220

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly

225 230 235 240

Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val

245 250 255

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His

260 265 270

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu

275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu

290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320

Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu

325 330 335

Thr Val Leu Pro Ala Pro

340

<210> 22

<211> 341

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-15

<400> 22

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

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

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

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

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

245 250 255
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His

260 265 270
Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu

275 280 285
Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu

290 295 300
Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320
Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu

325 330 335
Thr Val Leu Pro Ala

340

<210> 23

<211> 340

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-16

<400> 23

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45
Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp

65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110

Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr

195 200 205

Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His

210 215 220

Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly

225 230 235 240

Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val

245 250 255

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His

260 265 270

Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu

275 280 285

Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu

290 295 300

Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr

305 310 315 320

Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu

325 330 335

Thr Val Leu Pro

340

<210> 24

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2 ECD delta-17

<400> 24

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15
Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala

20 25 30
Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45
Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

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

65 70 75 80
Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95
Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Asp Asp

100 105 110
Glu Asp Asp Thr Asp Gly Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125
Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140
Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160
Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175
Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180 185 190

Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr

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

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

325 330 335
 Thr Val Leu

<210> 25

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc C237S

<400> 25

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

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

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

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

225 230

<210> 26

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc

<400> 26

Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val

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

 50 55 60
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
 100 105 110
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

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

 180 185 190
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 195 200 205
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220
 Ser Pro Gly Lys
 225
 <210> 27
 <211> 229
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fc

<400> 27

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

20 25 30
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45
Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50 55 60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

65 70 75 80
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

85 90 95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

100 105 110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

115 120 125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

130 135 140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

145 150 155 160
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

165 170 175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu

180 185 190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

195 200 205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys

225

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR2(111-118)

<400> 28

Asp Asp Glu Asp Asp Thr Asp Gly

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> FGFR1(105-112)

<400> 29

Glu Asp Asp Asp Asp Asp Asp Asp

1 5

<210> 30

<211> 356

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FGFR2 ECD with R2(111-118) replaced by R1(105-112)

<400> 30

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60
 Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
 65 70 75 80
 Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr
 85 90 95

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

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

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

 Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu
 290 295 300

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

Asp Tyr Leu Glu
 355

<210> 31

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FGFR2 ECD with R2(111-118) replaced by R1(105-112) + Fc

<400> 31

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu
 1 5 10 15
 Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
 20 25 30
 Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

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

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

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

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

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

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

 355 360 365
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 370 375 380
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

385 390 395 400
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
 405 410 415
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

 420 425 430
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 435 440 445
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 450 455 460
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 465 470 475 480
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

 485 490 495
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 500 505 510
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 515 520 525
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 530 535 540
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

 545 550 555 560
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 565 570 575
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580 585
 <210> 32
 <211> 587
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> FGFR2 ECD delta-3 + GS linker + Fc
 <400> 32
 Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

 Pro Pro Thr Lys Tyr Gln Ile Ser Gln Pro Glu Val Tyr Val Ala Ala
 20 25 30
 Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val
 35 40 45
 Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
 50 55 60
 Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
 65 70 75 80

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

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

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

Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His
 260 265 270

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

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

 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 405 410 415
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 420 425 430
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 435 440 445
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 450 455 460

 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 465 470 475 480
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 485 490 495
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

500 505 510
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
515 520 525

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
530 535 540
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
545 550 555 560
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
565 570 575
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
580 585

<210> 33

<211> 353

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FGFR2 ECD delta-3 with R2(111-118) replaced by R1(105-112)

<400> 33

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

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr
50 55 60
Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp
65 70 75 80
Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr
85 90 95
Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Glu Asp
100 105 110

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

 Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His
 180 185 190
 Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr
 195 200 205
 Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His
 210 215 220
 Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly
 225 230 235 240

 Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val
 245 250 255
 Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His
 260 265 270
 Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu
 275 280 285
 Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu
 290 295 300

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

<210> 34

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> FGFR2 ECD delta-3 with R2(111-118) replaced by R1(105-112) + GS

linker + Fc (also called FGFR2ECD(FGFR2(111-118):FGFR1(105-112):

delta3)-GS linker-Fc and R2(111-118):R1(105-112))

<400> 34

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Val Glu Asp Thr Thr Leu Glu Pro Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Glu Ser Leu Glu Val Arg Cys Leu Leu Lys Asp Ala Ala Val

35 40 45

Ile Ser Trp Thr Lys Asp Gly Val His Leu Gly Pro Asn Asn Arg Thr

50 55 60

Val Leu Ile Gly Glu Tyr Leu Gln Ile Lys Gly Ala Thr Pro Arg Asp

65 70 75 80

Ser Gly Leu Tyr Ala Cys Thr Ala Ser Arg Thr Val Asp Ser Glu Thr

85 90 95

Trp Tyr Phe Met Val Asn Val Thr Asp Ala Ile Ser Ser Gly Glu Asp

100 105 110

Asp Asp Asp Asp Asp Asp Ala Glu Asp Phe Val Ser Glu Asn Ser Asn

115 120 125

Asn Lys Arg Ala Pro Tyr Trp Thr Asn Thr Glu Lys Met Glu Lys Arg

130 135 140

Leu His Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Lys Phe Arg Cys Pro Ala

145 150 155 160

Gly Gly Asn Pro Met Pro Thr Met Arg Trp Leu Lys Asn Gly Lys Glu

165 170 175

Phe Lys Gln Glu His Arg Ile Gly Gly Tyr Lys Val Arg Asn Gln His

180	185	190	
Trp Ser Leu Ile Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Lys Gly Asn Tyr			
195	200	205	
Thr Cys Val Val Glu Asn Glu Tyr Gly Ser Ile Asn His Thr Tyr His			
210	215	220	
Leu Asp Val Val Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln Ala Gly			
225	230	235	240
Leu Pro Ala Asn Ala Ser Thr Val Val Gly Gly Asp Val Glu Phe Val			
245	250	255	
Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Ile Lys His			
260	265	270	
Val Glu Lys Asn Gly Ser Lys Tyr Gly Pro Asp Gly Leu Pro Tyr Leu			
275	280	285	
Lys Val Leu Lys Ala Ala Gly Val Asn Thr Thr Asp Lys Glu Ile Glu			
290	295	300	
Val Leu Tyr Ile Arg Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu Tyr Thr			
305	310	315	320
Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Ile Ser Phe His Ser Ala Trp Leu			
325	330	335	
Thr Val Leu Pro Ala Pro Gly Arg Glu Lys Glu Ile Thr Ala Ser Pro			
340	345	350	
Asp Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro			
355	360	365	
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
370	375	380	
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
385	390	395	400
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn			
405	410	415	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
420	425	430	

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 435 440 445
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 450 455 460
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 465 470 475 480
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
 485 490 495

 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 500 505 510
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 515 520 525
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 530 535 540
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 545 550 555 560

 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 565 570 575
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 580 585

 <210> 35
 <211> 288
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> human PD-1 precursor (with signal sequence)
 <400> 35

 Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
 1 5 10 15
 Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

 20 25 30
 Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp

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

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

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

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

 275 280 285

<210> 36

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human PD-1 (mature, without signal sequence)

<400> 36

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser

145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala

165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp

180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe

195 200 205
Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser

225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 37

<211> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human PD-L1 precursor (with signal sequence)

<400> 37

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu

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

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

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser

165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn

180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr

195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu

210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His

225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr

245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys

260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu

275 280 285

Glu Thr

290

<210> 38

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> human PD-L1 (mature, without signal sequence)

<400> 38

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

1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu

20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln

35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg

50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala

65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys

85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val

100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro

115 120 125

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

130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr

180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile

195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val

210 215 220

Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe Ile

225 230 235 240

Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly Ile

245 250 255

Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu Thr

260 265 270

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 heavy chain variable region

<400> 39

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe

20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Asp Phe Arg

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Ile Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Pro Asp Asp Thr Ile Ala Tyr Cys Ala Asn

85 90 95

Phe Tyr Tyr Gly Tyr Asp Asp Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 heavy chain CDR1

<400> 40

Ser Phe Gly Val His

1 5

<210> 41

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 heavy chain CDR2

<400> 41

Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Asp Phe Arg Ser

1 5 10 15

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 heavy chain CDR3

<400> 42

Phe Tyr Tyr Gly Tyr Asp Asp Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 light chain variable region

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ser Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asp Asp Leu Tyr

85

90

95

Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Ile Lys

100

105

<210> 44

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 light chain CDR1

<400> 44

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr Ile Ala

1

5

10

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 light chain CDR2

<400> 45

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro

1

5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-FGFR2 Gal-FR22 light chain CDR3

<400> 46

Leu Gln Tyr Asp Asp Leu Tyr Met

1

5