



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0012631
(43) 공개일자 2025년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 5/103 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6803 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2024-7042419
(22) 출원일자(국제) 2023년05월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2023/055316
(87) 국제공개번호 WO 2023/228095
국제공개일자 2023년11월30일
(30) 우선권주장
63/345,286 2022년05월24일 미국(US)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오구 니혼바시 혼쵸 3-5-1
(72) 발명자
맥러드 로버트
미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에
어리 로드 211 다이이찌 산쿄 인코포레이티드 씨
/오
묘바타케 유스케
미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에
어리 로드 211 다이이찌 산쿄 인코포레이티드 씨
/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

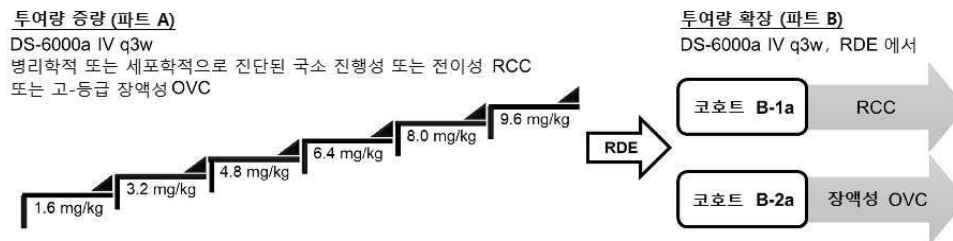
전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 항-CDH6 항체-약물 접합체의 투약

(57) 요약

본 발명은 항체-약물 접합체(ADC)의 약학 제제, 투여 요법 및 투여 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, ADC는 항암제, 예컨대 토포이소머라제 I 억제제에 링커를 통해 연결된 항-캐드헤린-6(CDH6) 항체로 구성된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 5/1008 (2013.01)

(72) 발명자

이시자카 도모미치

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

니시야 유미

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

사이토 지에미

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

스즈키 히로카즈

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

나가세 쇼타로

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

크라베이로 투이 부

미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에 어리 로드 211 다이이치 산쿄 인코포레이티드 씨/오

수브라마니안 쿨란다얀

미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에 어리 로드 211 다이이치 산쿄 인코포레이티드 씨/오

린 제

미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에 어리 로드 211 다이이치 산쿄 인코포레이티드 씨/오

아사노 다이코

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

켈레르만 우르타두 펠리페

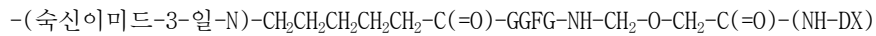
미국 07920-2311 뉴저지주 배스킹 릿지 마운트 에 어리 로드 211 다이이치 산쿄 인코포레이티드 씨/오

명세서

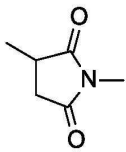
청구범위

청구항 1

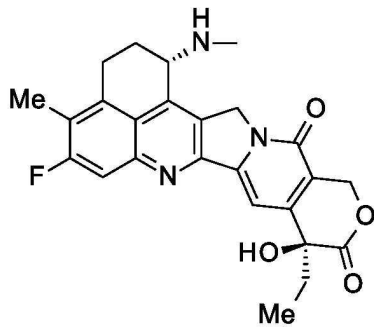
암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체로서, 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는, 항-CDH6 항체-약물 접합체:



식 중 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:



이는 위의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:



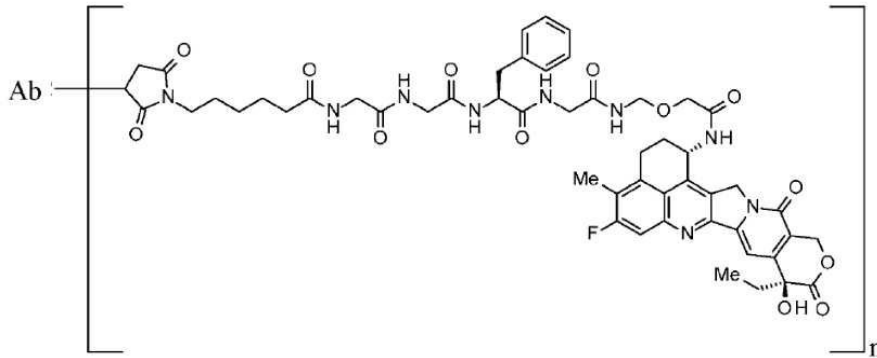
식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체-약물 접합체.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 항체-약물 접합체:



식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체-약물 접합체.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 항체-약물 접합체.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결여된 항체-약물 접합체.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 항체-약물 접합체.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 항체-약물 접합체.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 12

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 13

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 14

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 15

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 16

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 17

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 18

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 19

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 20

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 21

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 22

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 23

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 24

제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 증피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히펠-린다우 (von Hippel-Lindau) 병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체-약물 접합체.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종인 항체-약물 접합체.

청구항 28

제 26 항에 있어서, 암이 난소암인 항체-약물 접합체.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 난소암이 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 항체-약물 접합체.

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 전이성인 항체-약물 접합체.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관 신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 항체-약물 접합체.

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역

체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력이 있는 항체-약물 접합체.

청구항 35

제 32 항에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 항체-약물 접합체.

청구항 36

제 35 항에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 타산을 포함하는 항체-약물 접합체.

청구항 37

제 1 항 내지 제 36 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 항체-약물 접합체.

청구항 38

제 37 항에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 항체-약물 접합체.

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 항체-약물 접합체.

청구항 40

제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 전에 암의 재발을 나타내는 항체-약물 접합체.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 항체-약물 접합체.

청구항 42

제 40 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 항체-약물 접합체.

청구항 43

제 40 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 항체-약물 접합체.

청구항 44

제 40 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 항체-약물 접합체.

청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 20% 인 항체-약물 접합체.

청구항 46

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 30% 인 항체-약물 접합체.

청구항 47

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5 개월인 항체-약물 접합체.

청구항 48

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5.5 개월인 항체-약물 접합체.

청구항 49

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 단일요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 50

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 ADC 가 제 2 약물과 함께 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 제 2 약물의 이전, 이후 또는 동시에 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 52

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 유지 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 53

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 보조 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 54

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 후 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 55

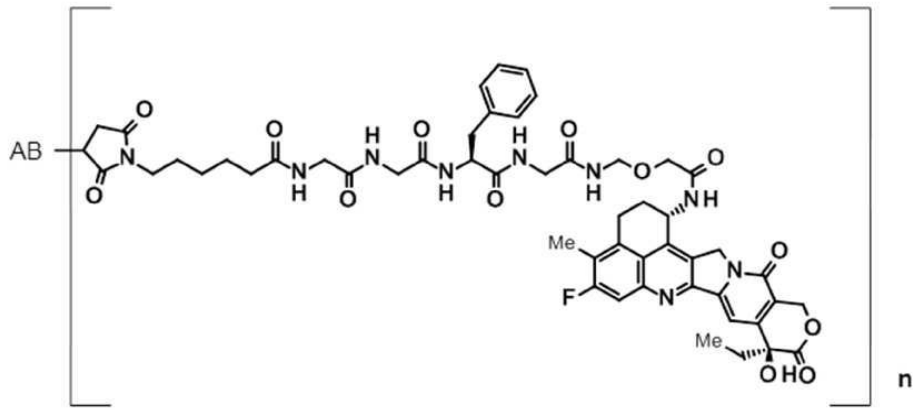
제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 신보조 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 56

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 전 투여되는 항체-약물 접합체.

청구항 57

암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체로서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 항-CDH6 항체-약물 접합체:



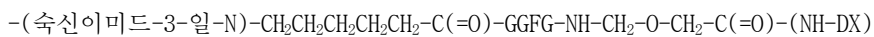
여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술프히드릴 기를 통해 링커에 연결되고; 항-CDH6 항체-약물 접합체는 그의 염 또는 항-CDH6 항체-약물 접합체 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

청구항 58

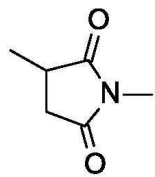
유효 성분으로 제 1 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물.

청구항 59

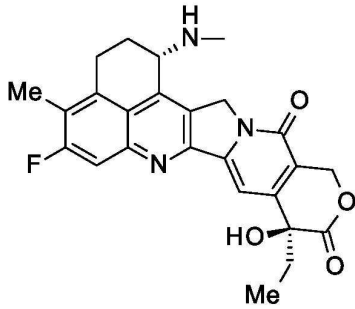
대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법으로서, 암을 가진 대상체에게 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법:



식 중 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:



이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:



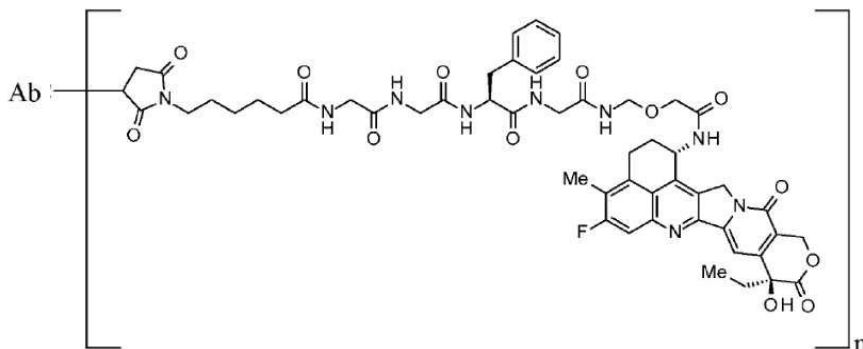
식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 61

제 59 항 또는 제 60 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 방법:



식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

청구항 62

제 59 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

청구항 63

제 59 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 방법.

청구항 64

제 59 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결합된 방법.

청구항 65

제 59 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 방법.

청구항 66

제 59 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 방법.

청구항 67

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 68

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 69

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 70

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 71

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 72

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 73

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 74

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 75

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 76

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대

상체에게 투여되는 방법.

청구항 77

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대 상체에게 투여되는 방법.

청구항 78

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대 상체에게 투여되는 방법.

청구항 79

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대 상체에게 투여되는 방법.

청구항 80

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대 상체에게 투여되는 방법.

청구항 81

제 59 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.

청구항 82

제 59 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 방법.

청구항 83

제 59 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 방법.

청구항 84

제 59 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피 종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히펠-린다우병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 85

제 84 항에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종인 방법.

청구항 86

제 84 항에 있어서, 암이 난소암인 방법.

청구항 87

제 86 항에 있어서, 난소암이 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 88

제 59 항 내지 제 87 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 전이성인 항체-약물 접합체.

청구항 89

제 59 항 내지 제 88 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 방법.

청구항 90

제 89 항에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 방법.

청구항 91

제 90 항에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관 신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 방법.

청구항 92

제 59 항 내지 제 91 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력이 있는 방법.

청구항 93

제 90 항에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 방법.

청구항 94

제 93 항에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 타산을 포함하는 방법.

청구항 95

제 59 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 방법.

청구항 96

제 95 항에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 방법.

청구항 97

제 59 항 내지 제 96 항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 방법.

청구항 98

제 59 항 내지 제 97 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 전에 암의 재발을 나타내는 방법.

청구항 99

제 98 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 방법.

청구항 100

제 98 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 방법.

청구항 101

제 98 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 방법.

청구항 102

제 98 항에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 방법.

청구항 103

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 20% 인 방법.

청구항 104

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 30% 인 방법.

청구항 105

제 59 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5 개월인 방법.

청구항 106

제 59 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5.5 개월인 방법.

청구항 107

제 59 항 내지 제 106 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 단일요법으로서 투여되는 방법.

청구항 108

제 59 항 내지 제 106 항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에 ADC 가 제 2 약물과 함께 투여되는 방법.

청구항 109

제 108 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 제 2 약물의 이전, 이후 또는 동시에 투여되는 방법.

청구항 110

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 유지 요법으로서 투여되는 방법.

청구항 111

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 보조 요법으로서 투여되는 방법.

청구항 112

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 후 투여되는 방법.

청구항 113

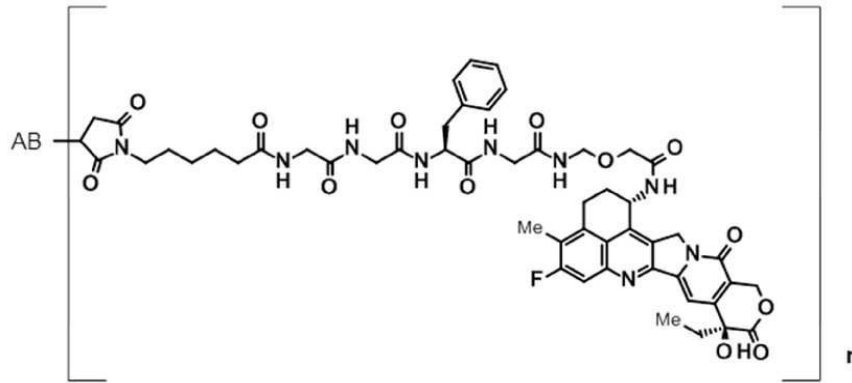
제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 신보조 요법으로서 투여되는 방법.

청구항 114

제 59 항 내지 제 102 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 전 투여되는 방법.

청구항 115

대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법으로서, 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 암을 가진 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술폰히드릴 기를 통해 링커에 연결되고; 항-CDH6 항체-약물 접합체는 그의 염 또는 항-CDH6 항체-약물 접합체 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

청구항 116

제 59 항 내지 제 115 항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물로 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 서열 목록에 관한 진술

[0002] 본 출원은 XML 형식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 2023 년 5 월 23 일에 생성된 상기 XML 카피의 이름은 098065-0328.xml 이며 크기는 118 kb 이다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 항체-약물 접합체 (ADC) 의 약학 제제, 투여 요법 및 투여 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, ADC 는 엑사테칸의 유도체와 같은 토포이소머라제 I 억제제에 링커를 통해 연결된 항-캐드헤린-6 (CDH6) 항체로 구성된다.

배경 기술

[0005] 카드헤린은 세포막 표면에 존재하는 당단백질로, 칼슘 이온 의존적으로 N-말단 세포외 도메인이 결합함으로써 세포간 접촉 분자로서, 또는 세포간 상호 작용을 담당하는 신호 분자로서 기능한다. 카드헤린 슈퍼 패밀리에 속한 클래식 카드헤린은 5 개의 세포외 도메인 (EC 도메인), 1 개의 막관통 영역, 및 세포내 도메인으로 구성되는 1 회 막관통 단백질이다. 클래식 카드헤린은 아미노산 서열의 상동성에 따라, E-카드헤린 및 N-카드헤린으로 대표되는 타입 I 패밀리에 속하고, 및 타입 II 패밀리에 속한다.

[0006] 카드헤린 6 (Cadherin-6, CDH6) 은 타입 II 카드헤린 패밀리에 속하는, 790 아미노산으로 구성되는 1 회 막관통 단백질이고, N-말단 세포외 및 C-말단 세포내 도메인을 갖는다. 인간 CDH6 유전자는 1995년에 처음으로 클로닝되었고 (비특허문헌 1), 그것의 서열은, 예를 들어, NM_004932 및 NP_004923 (NCBI) 의 액세스 번호에 의해 참조 가능하다.

[0007] CDH6 은 발생기에 있어서 뇌나 신장에서 특이적으로 발현되고, 중추 신경계의 회로 형성 (비특허문헌 2 및 3) 및 신장의 네프론 발생 (비특허문헌 4 및 5) 에 중요한 역할을 담당하는 것이 보고되고 있다. 성인의 정

상 조직에서 CDH6 의 발현은 신노세관이나 담관 상피 세포 등에 국한되어 있다.

[0008] 한편, 성인의 몇 가지 암에 있어서, 종양부에서 특이적으로 CDH6 이 과발현되는 것이 알려져 있다. 인간 신세포 암종, 특히 신염 명세포 암종에서 CDH6 발현과 예후 불량과의 상관 및 종양 마커로서의 이용 가능성이 보고되고 있다 (비특허문헌 6 및 7). 인간 난소암에서도 CDH6 의 과발현이 보고되고 있다 (비특허문헌 8).

인간 갑상선암의 상피-간엽 전이에 CDH6 이 관여한다는 보고도 있다 (비특허문헌 9). 또, CDH6 은, 인간 담관암 및 인간 소세포 폐암에서도 발현하고 있는 것이 보고되고 있다 (비특허문헌 12 및 13).

[0009] 암은 사망 원인의 상위를 차지한다. 암 환자 수는 인구의 고령화와 함께 증가하는 것이 예상되고 있지만, 여전히 치료 요구는 충분히 채워지지 않았다. 종래의 화학 요법제는 그 선택성의 낮음에서 종양 세포 뿐만 아니라 정상 세포에 대해서도 독성을 가지는 것에 의한 부작용; 및 충분한 약제량을 투여할 수 없음으로써 약제의 효과를 충분히 얻을 수 없는 것이 문제가 되고 있다. 이 때문에 최근에는, 암세포에 특징적인 변이나 과발현을 나타내는 분자, 또는 세포의 암화에 관여하는 특정한 분자를 표적으로 한 보다 선택성이 높은 분자 표적약이나 항체 의약의 개발이 이루어지고 있다.

[0010] 항체는 혈중 안정성이 높고, 표적 항원에 특이적으로 결합한다. 이러한 이유로, 부작용의 경감이 기대되어 있고, 암세포 표면에 과발현하고 있는 분자에 대한 항체 의약이 다수 개발되고 있다. 항체의 항원 특이적인 결합능을 이용한 기술의 하나로서, 항체-약물 접합체 (Antibody-Drug Conjugate; ADC) 를 들 수 있다. ADC 는 암세포 표면에 발현하고 있는 항원에 결합하여 그 결합에 의해 항원을 세포내에 내재화할 수 있는 항체에 세포 독성 활성을 갖는 약물을 결합시킨 것이다. ADC 는 암세포에 효율적으로 약물을 전달할 수 있음으로써, 암세포내에 약물을 축적시켜 암세포를 사멸시키는 것을 기대할 수 있다 (비특허문헌 10 및 특허문헌 1 및 2). ADC 로서, 예를 들어, 항-CD30 모노클로날 항체에 모노메틸 아우리스타틴 E 를 결합시킨 애드세트리스 (Adcetris) (™) (브렌투시맵 베도틴) 가 호지킨 림프종과 미분화 대세포 림프종의 치료약으로서 인가되고 있다. 또, 항-HER2 모노클로날 항체에 엠탄신을 결합시킨 캐싸일라 (Kadcyla) (™) (트라스투주맵 엠탄신) 가 HER2-양성의 진행 또는 재발 유방암의 치료에 사용되고 있다.

[0011] 항종양약으로서의 ADC 에 적합한 표적 항원의 특징으로는, 항원이 암세포 표면에서 특이적으로 과발현하지만 정상 세포에서는 저발현 또는 발현하고 있지 않은 것, 항원이 세포내에 내재화할 수 있는 것, 항원이 세포 표면으로부터 분비되지 않는 것 등을 들 수 있다. 항체의 내재화 능력은 표적 항원과 항체 둘의 특성에 따라 다르다. 표적의 분자 구조로부터 내재화에 적합한 항원 결합 부위를 추정하거나, 항체의 결합 강도나 물성 등으로부터 내재화능이 높은 항체를 추측하거나 하는 것은 곤란하다. 이 때문에, 표적 항원에 대하여 높은 내재화능을 갖는 항체를 취득하는 것은 유효성이 높은 ADC 를 개발하는 데에 있어서 중요한 과제가 되고 있다 (비특허문헌 11).

[0012] CDH6 을 표적으로 한 ADC 로는, CDH6 의 EC 도메인 5 (EC5) 에 특이적으로 결합하는 항-CDH6 항체에 DM4 를 결합시킨 ADC 가 알려져 있다 (특허문헌 3, 비특허문헌 14 및 15). CDH6 의 EC 도메인 3 (EC3) 에 특이적으로 결합하는 항-CDH6 항체에 콘주게이션된 엑사테칸의 유도체를 포함하는 ADC 가 알려져 있다 (특허문헌 4 및 5).

선행기술문헌

특허문헌

[0013] (특허문헌 0001) 특허 문헌 1: W02014/057687
(특허문헌 0002) 특허 문헌 2: US2016/0297890
(특허문헌 0003) 특허 문헌 3: W02016/024195
(특허문헌 0004) 특허 문헌 4: W02018/212136
(특허문헌 0005) 특허 문헌 5: W02023/042097

비특허문헌

[0014] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Shimoyama Y, et al., Cancer Research, 2206-2211, 55, May 15, 1995

- (비특허문헌 0002) 비특허문헌 2: Inoue T, et al., Developmental Biology, 183-194, 1997
- (비특허문헌 0003) 비특허문헌 3: Osterhout J A, et al., Neuron, 632-639, 71, Aug 25, 2011
- (비특허문헌 0004) 비특허문헌 4: Cho E A, et al., Development, 803-812, 125, 1998
- (비특허문헌 0005) 비특허문헌 5: Mah S P, et al., Developmental Biology, 38-53, 223, 2000
- (비특허문헌 0006) 비특허문헌 6: Paul R, et al., Cancer Research, 2741-2748, July 1, 57, 1997
- (비특허문헌 0007) 비특허문헌 7: Shimazui T, et al., Cancer, 963-968, 101(5), Sep.1, 2004
- (비특허문헌 0008) 비특허문헌 8: Koebel M, et al., PLoS Medicine, 1749-1760, 5(12), e232, Dec.2008
- (비특허문헌 0009) 비특허문헌 9: Gugnoni M, et al., Oncogene, 667-677, 36, 2017
- (비특허문헌 0010) 비특허문헌 10: Polakis P., Pharmacological Reviews, 3-19, 68, 2016
- (비특허문헌 0011) 비특허문헌 11: Peters C, et al., Bioscience Reports, 1-20, 35, 2015
- (비특허문헌 0012) 비특허문헌 12: Goeppert B, et al., Epigenetics, 780-790, 11(11), 2016
- (비특허문헌 0013) 비특허문헌 13: Yokoi S, et al., American Journal of Pathology, 207-216, 161, 1, 2002
- (비특허문헌 0014) 비특허문헌 14: Bialucha et al., Cancer Discovery, 1030-1045, 7, 9, 2017.
- (비특허문헌 0015) 비특허문헌 15: Schoeffski et al., Oncology Research and Treatment, 547-556, 44, 10, 2021.

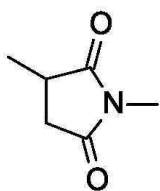
발명의 내용

해결하려는 과제

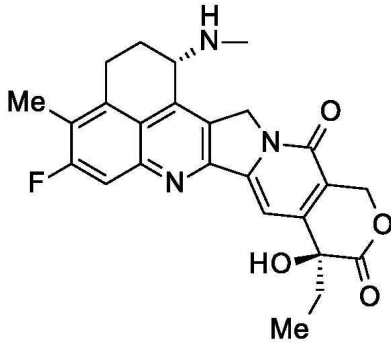
- [0015] 본 발명은 특정 투여 요법에 따라 특정 항-CDH6 항체-약물 컨주게이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법 및 투여 요법에 따라 암을 치료하는 데 사용하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 특정 항-CDH6 항체-약물 컨주게이트를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 신장 세포 암종 또는 난소암을 치료하는 방법 및 항-CDH6 항체-약물 컨주게이트를 포함하는, 신장 세포 암종 또는 난소암을 치료하는 데 사용하기 위한 약학 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명은 다음의 양상을 포함한다:
- [0017] [1] 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체로서, 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 항-CDH6 항체-약물 접합체:
- [0018] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- [0019] 식 중 -(숙신이미드-3-일-N)- 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:



- [0020]
- [0021] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:



[0022]

[0023]

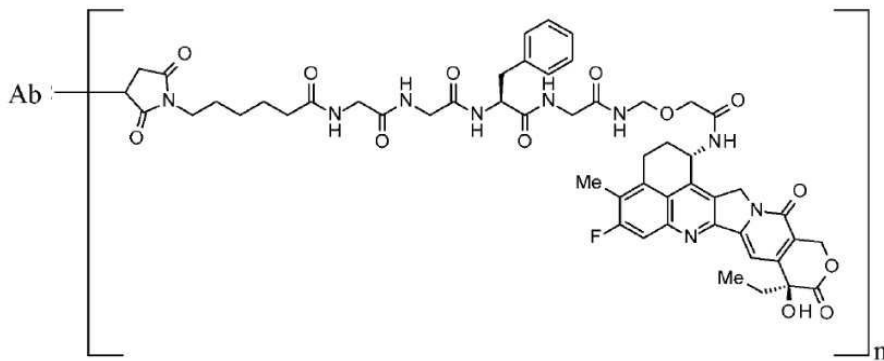
식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0024]

[2] [1] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체-약물 접합체.

[0025]

[3] [1] 또는 [2] 에 있어서, 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 항체-약물 접합체:



[0026]

[0027]

식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0028]

[4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체-약물 접합체.

[0029]

[5] [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 항체-약물 접합체.

[0030]

[6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결여된 항체-약물 접합체.

[0031]

[7] [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 항체-약물 접합체.

[0032]

[8] [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 항체-약물 접합체.

- [0033] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0034] [10] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0035] [11] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0036] [12] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0037] [13] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0038] [14] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0039] [15] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0040] [16] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0041] [17] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0042] [18] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0043] [19] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0044] [20] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0045] [21] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0046] [22] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0047] [23] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0048] [24] [1] 내지 [23] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0049] [25] [1] 내지 [24] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0050] [26] [1] 내지 [25] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 증피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히펠-린다우병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체-약물 접합체.
- [0051] [27] [26] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종인 항체-약물 접합체.

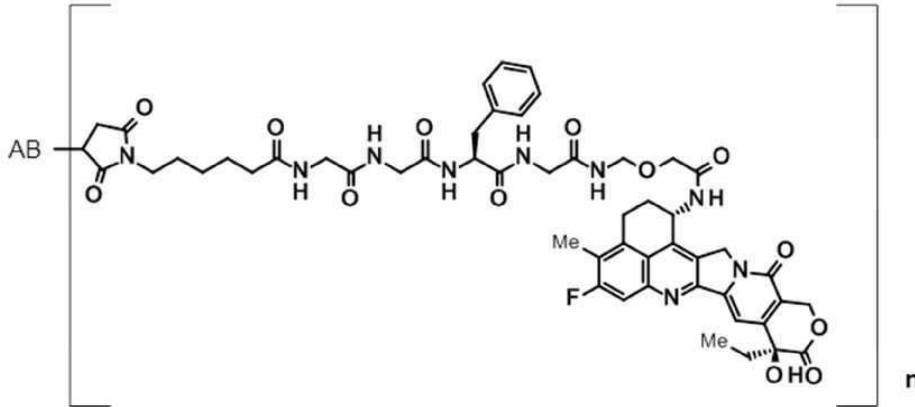
- [0052] [28] [26] 에 있어서, 암이 난소암인 항체-약물 접합체.
- [0053] [29] [28] 에 있어서, 난소암이 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 항체-약물 접합체.
- [0054] [30] [1] 내지 [29] 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성인 항체-약물 접합체.
- [0055] [31] [1] 내지 [30] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.
- [0056] [32] [31] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.
- [0057] [33] [32] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 항체-약물 접합체.
- [0058] [34] [1] 내지 [33] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력이 있는 항체-약물 접합체.
- [0059] [35] [32] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 항체-약물 접합체.
- [0060] [36] [35] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 탁산을 포함하는 항체-약물 접합체.
- [0061] [37] [1] 내지 [36] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 항체-약물 접합체.
- [0062] [38] [37] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 항체-약물 접합체.
- [0063] [39] [1] 내지 [38] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 항체-약물 접합체.
- [0064] [40] [1] 내지 [39] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 전에 암의 재발을 나타내는 항체-약물 접합체.
- [0065] [41] [40] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 항체-약물 접합체.
- [0066] [42] [40] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 탁산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 항체-약물 접합체.
- [0067] [43] [40] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 항체-약물 접합체.
- [0068] [44] [40] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 탁산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 항체-약물 접합체.
- [0069] [45] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 20% 인 항체-약물 접합체.
- [0070] [46] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 30% 인 항체-약물 접합체.
- [0071] [47] [1] 내지 [46] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5 개월인 항체-약물 접합체.
- [0072] [48] [1] 내지 [46] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5.5 개월인 항체-약물 접합체.
- [0073] [49] [1] 내지 [48] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단일요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0074] [50] [1] 내지 [48] 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 항체-약물 접합체가 제 2 약물과 함께 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0075] [51] [50] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 제 2 약물의 이전, 이후 또는 동시에 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0076] [52] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 유지 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0077] [53] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 보조 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0078] [54] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 후 투여되는 항체-약물 접합

체.

[0079] [55] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 신보조 요법으로서 투여되는 항체-약물 접합체.

[0080] [56] [1] 내지 [44] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 전 투여되는 항체-약물 접합체.

[0081] [57] 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체로서, 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 항-CDH6 항체-약물 접합체:



[0082]

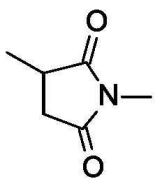
[0083] 여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술포하이드릴 기를 통해 링커에 연결되고; 항-CDH6 항체-약물 접합체는 그의 염 또는 항-CDH6 항체-약물 접합체 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

[0084] [58] 유효 성분으로서 [1] 내지 [57] 중 어느 하나에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용 가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물.

[0085] [59] 대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법으로서, 암을 가진 대상체에게 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법:

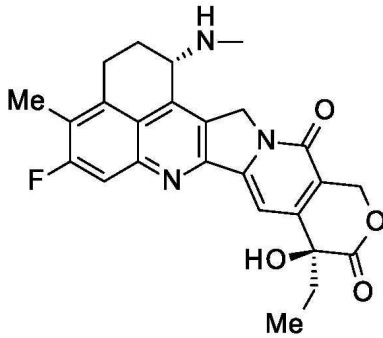
[0086] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

[0087] 식 중 -(숙신이미드-3-일-N)- 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:



[0088]

[0089] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:



[0090]

[0091]

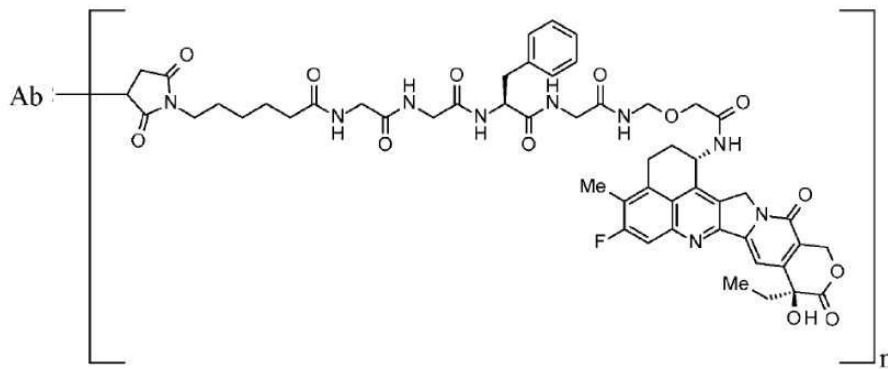
식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0092]

[60] [59] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

[0093]

[61] [59] 또는 [60] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 방법:



[0094]

[0095]

식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0096]

[62] [59] 내지 [61] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

[0097]

[63] [59] 내지 [62] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 방법.

[0098]

[64] [59] 내지 [63] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결여된 방법.

[0099]

[65] [59] 내지 [64] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 방법.

[0100]

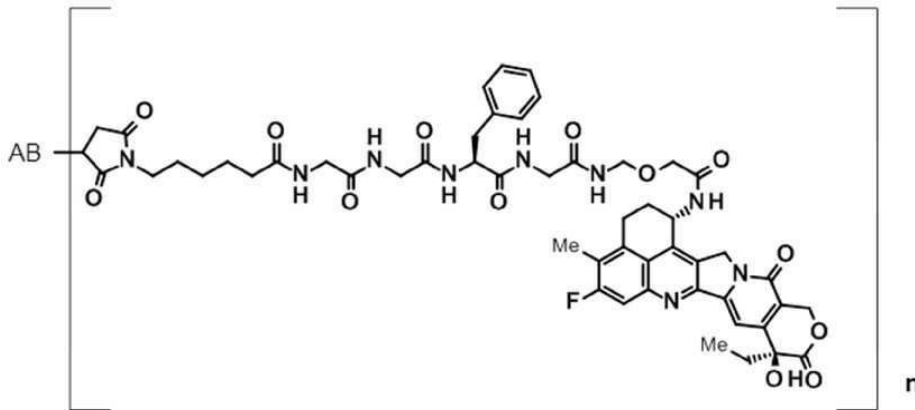
[66] [59] 내지 [65] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 방법.

- [0101] [67] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0102] [68] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0103] [69] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0104] [70] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0105] [71] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0106] [72] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0107] [73] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0108] [74] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0109] [75] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0110] [76] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0111] [77] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0112] [78] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0113] [79] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0114] [80] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0115] [81] [59] 내지 [66] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0116] [82] [59] 내지 [81] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 방법.
- [0117] [83] [59] 내지 [82] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 방법.
- [0118] [84] [59] 내지 [83] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히펠-린다우병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0119] [85] [84] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종인 방법.
- [0120] [86] [84] 에 있어서, 암이 난소암인 방법.

- [0121] [87] [86] 에 있어서, 난소암이 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.
- [0122] [88] [59] 내지 [87] 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성인 항체-약물 접합체.
- [0123] [89] [59] 내지 [88] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 방법.
- [0124] [90] [89] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 방법.
- [0125] [91] [90] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 방법.
- [0126] [92] [59] 내지 [91] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력이 있는 방법.
- [0127] [93] [90] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 방법.
- [0128] [94] [93] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 타산을 포함하는 방법.
- [0129] [95] [59] 내지 [94] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 방법.
- [0130] [96] [95] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 방법.
- [0131] [97] [59] 내지 [96] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 방법.
- [0132] [98] [59] 내지 [97] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 전에 암의 재발을 나타내는 방법.
- [0133] [99] [98] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 방법.
- [0134] [100] [98] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 방법.
- [0135] [101] [98] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 방법.
- [0136] [102] [98] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 방법.
- [0137] [103] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 20% 인 방법.
- [0138] [104] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 30% 인 방법.
- [0139] [105] [59] 내지 [104] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5 개월인 방법.
- [0140] [106] [59] 내지 [104] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5.5 개월인 방법.
- [0141] [107] [59] 내지 [106] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단일요법으로서 투여되는 방법.
- [0142] [108] [59] 내지 [106] 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 항체-약물 접합체가 제 2 약물과 함께 투여되는 방법.
- [0143] [109] [108] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 제 2 약물의 이전, 이후 또는 동시에 투여되는 방법.
- [0144] [110] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 유지 요법으로서 투여되는 방법.
- [0145] [111] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 보조 요법으로서 투여되는 방법.
- [0146] [112] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 후 투여되는 방법.
- [0147] [113] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 신보조 요법으로서 투여되는 방법.

[0148] [114] [59] 내지 [102] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 전 투여되는 방법.

[0149] [115] 대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법으로서, 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 암을 가진 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법:



[0150]

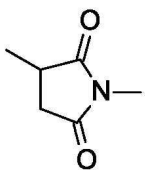
[0151] 여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술프히드릴 기를 통해 링커에 연결되고; 항-CDH6 항체-약물 접합체는 그의 염 또는 항-CDH6 항체-약물 접합체 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

[0152] [116] [59] 내지 [115] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물로 투여되는 방법.

[0153] [117] 암의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조에서의 항-CDH6 항체-약물 접합체의 용도로서, 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 용도:

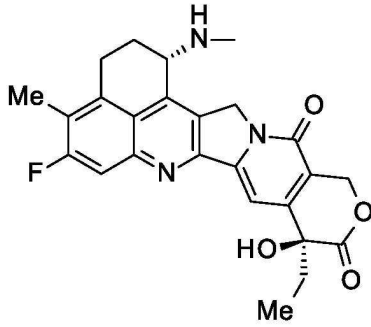
[0154] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

[0155] 식 중 -(숙신이미드-3-일-N)- 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:



[0156]

[0157] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:



[0158]

[0159]

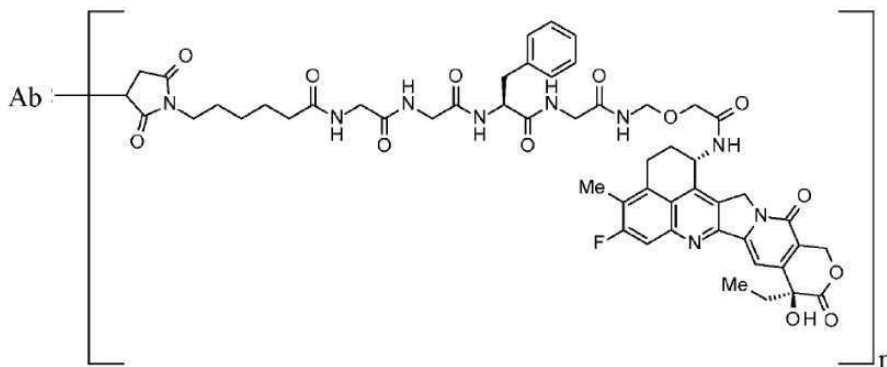
식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0160]

[118] [117] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 용도.

[0161]

[119] [117] 또는 [118] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 용도:



[0162]

[0163]

식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0164]

[120] [117] 내지 [119] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 용도.

[0165]

[121] [117] 내지 [120] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루탐산 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 용도.

[0166]

[122] [117] 내지 [121] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결합된 용도.

[0167]

[123] [117] 내지 [122] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 용도.

[0168]

[124] [117] 내지 [123] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 용도.

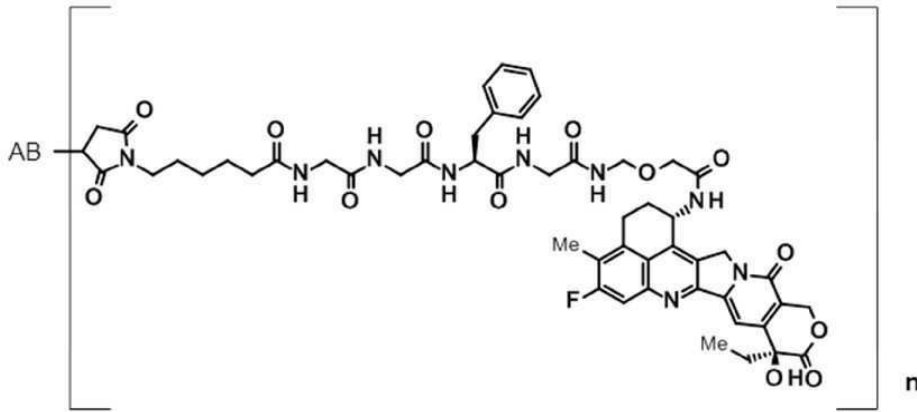
- [0169] [125] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0170] [126] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0171] [127] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0172] [128] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0173] [129] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0174] [130] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0175] [131] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0176] [132] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0177] [133] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0178] [134] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0179] [135] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0180] [136] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0181] [137] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0182] [138] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0183] [139] [117] 내지 [124] 중 어느 하나에 있어서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0184] [140] [117] 내지 [139] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 용도.
- [0185] [141] [117] 내지 [140] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 용도.
- [0186] [142] [117] 내지 [141] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히펠-린다우병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.
- [0187] [143] [142] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종인 용도.
- [0188] [144] [142] 에 있어서, 암이 난소암인 용도.

- [0189] [145] [144] 에 있어서, 난소암이 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 용도.
- [0190] [146] [117] 내지 [145] 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성인 용도.
- [0191] [147] [117] 내지 [146] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 용도.
- [0192] [148] [147] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 용도.
- [0193] [149] [148] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 용도.
- [0194] [150] [117] 내지 [149] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력이 있는 용도.
- [0195] [151] [148] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 용도.
- [0196] [152] [151] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 탁산을 포함하는 용도.
- [0197] [153] [117] 내지 [152] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 용도.
- [0198] [154] [153] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 용도.
- [0199] [155] [117] 내지 [154] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 용도.
- [0200] [156] [117] 내지 [155] 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 항체-약물 접합체의 투여 전에 암의 재발을 나타내는 용도.
- [0201] [157] [156] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 용도.
- [0202] [158] [156] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 탁산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생하는 용도.
- [0203] [159] [156] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 용도.
- [0204] [160] [156] 에 있어서, 암의 재발은 백금계 약물과 탁산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생하는 용도.
- [0205] [161] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 20% 인 용도.
- [0206] [162] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 객관적 반응율이 적어도 약 30% 인 용도.
- [0207] [163] [117] 내지 [162] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5 개월인 용도.
- [0208] [164] [117] 내지 [162] 중 어느 하나에 있어서, 대상체의 무진행 생존이 항체-약물 접합체의 투여 후 적어도 5.5 개월인 용도.
- [0209] [165] [117] 내지 [164] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 단일요법으로서 투여되는 용도.
- [0210] [166] [117] 내지 [164] 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 항체-약물 접합체가 제 2 약물과 함께 투여되는 용도.
- [0211] [167] [166] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 제 2 약물의 이전, 이후 또는 동시에 투여되는 용도.
- [0212] [168] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 유지 요법으로서 투여되는 용도.
- [0213] [169] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 보조 요법으로서 투여되는 용도.
- [0214] [170] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 후 투여되는 용도.

[0215] [171] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 신보조 요법으로서 투여되는 용도.

[0216] [172] [117] 내지 [160] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 종양의 수술 절제 전 투여되는 용도.

[0217] [173] 암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 항-CDH6 항체-약물 접합체의 용도로서, 항-CDH6 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 용도:



[0218]

[0219] 여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술폰히드릴 기를 통해 링커에 연결되고; 항-CDH6 항체-약물 접합체는 그의 염 또는 항-CDH6 항체-약물 접합체 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

[0220] [174] [117] 내지 [173] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물로 투여되는 용도.

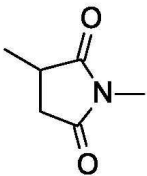
[0221] 본 발명은 또한 본 발명의 하기 양상을 포함한다:

[0222] [1A] 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체로서, 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 것을 특징으로 하는, 항-TROP2 항체-약물 접합체:

[0223] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

[0224] 식 중 -(숙신이미드-3-일-N)- 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:

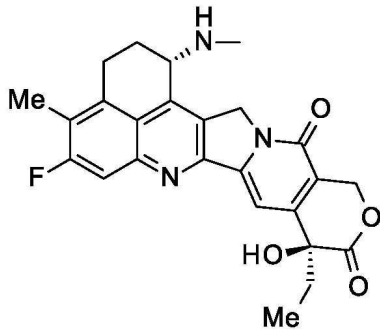
[0225] [화학식 1]



[0226]

[0227] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:

[0228] [화학식 2]



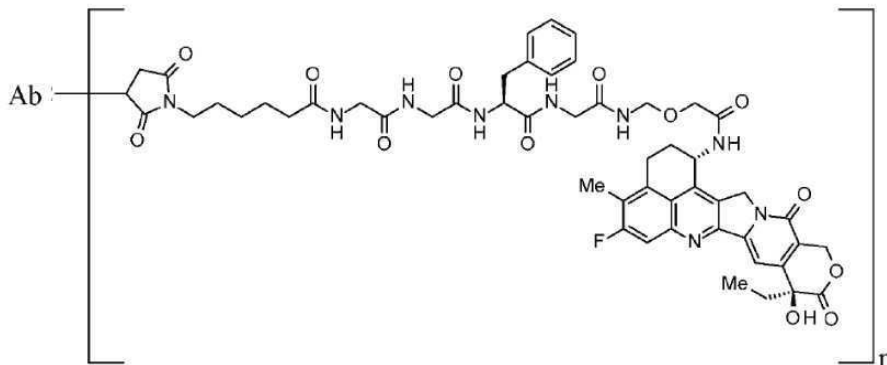
[0229]

[0230] 식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0231] [2A] [1A] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체-약물 접합체.

[0232] [3A] [1A] 또는 [2A] 에 있어서, 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 항체-약물 접합체:

[0233] [화학식 3]



[0234]

[0235] 식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0236] [4A] [1A] 내지 [3A] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체-약물 접합체.

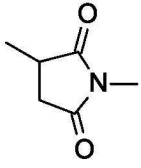
[0237] [5A] [1A] 내지 [4A] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 항체-약물 접합체.

[0238] [6A] [1A] 내지 [5A] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결여된 항체-약물 접합체.

[0239] [7A] [1A] 내지 [6A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 항체-약물 접합체.

- [0240] [8A] [1A] 내지 [7A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 항체-약물 접합체.
- [0241] [9A] [1A] 내지 [8A] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0242] [10A] [1A] 내지 [9A] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0243] [11A] [1A] 내지 [9A] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0244] [12A] [1A] 내지 [9A] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0245] [13A] [1A] 내지 [9A] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0246] [14A] [1A] 내지 [13A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0247] [15A] [1A] 내지 [14A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 항체-약물 접합체.
- [0248] [16A] [1A] 내지 [15A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양 또는 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체-약물 접합체.
- [0249] [17A] [16A] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종인 항체-약물 접합체.
- [0250] [18A] [16A] 에 있어서, 암이 난소암인 항체-약물 접합체.
- [0251] [19A] [1A] 내지 [18A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.
- [0252] [20A] [19A] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 항체-약물 접합체.
- [0253] [21A] [20A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 항체-약물 접합체.
- [0254] [22A] [20A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 항체-약물 접합체.
- [0255] [23A] [22A] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 탄산을 포함하는 항체-약물 접합체.
- [0256] [24A] [1A] 내지 [23A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 항체-약물 접합체.
- [0257] [25A] [24A] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 항체-약물 접합체.
- [0258] [26A] [1A] 내지 [25A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 항체-약물 접합체.
- [0259] [27A] 유효 성분으로서 [1A] 내지 [26A] 중 어느 하나에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물.
- [0260] [28A] 대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법으로서, 암을 가진 대상체에게 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법:
- [0261] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
- [0262] 식 중 -(숙신이미드-3-일-N)- 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:

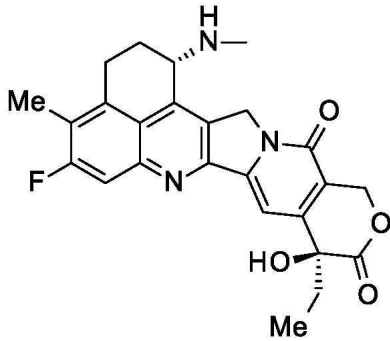
[0263] [화학식 4]



[0264]

[0265] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:

[0266] [화학식 5]



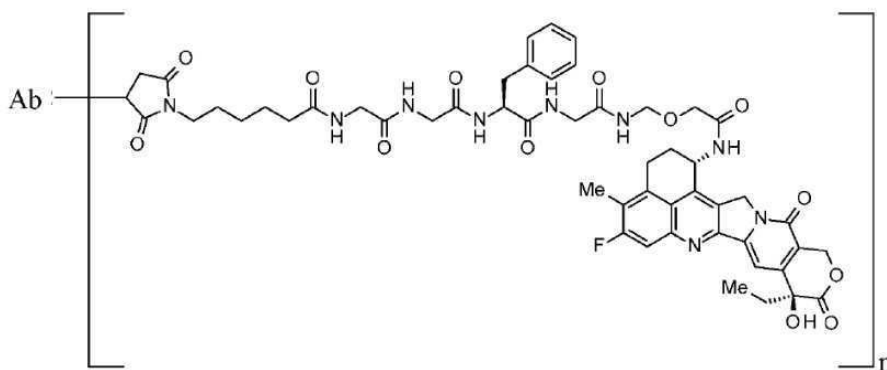
[0267]

[0268] 식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0269] [29A] [28A] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

[0270] [30A] [28A] 또는 [29A] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 방법:

[0271] [화학식 6]



[0272]

[0273] 식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0274] [31A] [28A] 내지 [30A] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 방법.

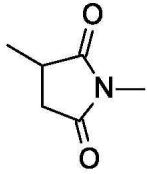
- [0275] [32A] [28A] 내지 [31A] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 방법.
- [0276] [33A] [28A] 내지 [32A] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결합된 방법.
- [0277] [34A] [28A] 내지 [33A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 방법.
- [0278] [35A] [28A] 내지 [33A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 방법.
- [0279] [36A] [28A] 내지 [35A] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0280] [37A] [28A] 내지 [35A] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0281] [38A] [28A] 내지 [35A] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0282] [39A] [28A] 내지 [35A] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0283] [40A] [28A] 내지 [35A] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 방법.
- [0284] [41A] [28A] 내지 [40A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 방법.
- [0285] [42A] [28A] 내지 [41A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 방법.
- [0286] [43A] [28A] 내지 [42A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양 또는 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.
- [0287] [44A] [43A] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종인 방법.
- [0288] [45A] [43A] 에 있어서, 암이 난소암인 방법.
- [0289] [46A] [28A] 내지 [45A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 방법.
- [0290] [47A] [46A] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 방법.
- [0291] [48A] [47A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 방법.
- [0292] [49A] [47A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 방법.
- [0293] [50A] [49A] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 탄산을 포함하는 방법.
- [0294] [51A] [28A] 내지 [50A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 방법.
- [0295] [52A] [51A] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 방법.
- [0296] [53A] [28A] 내지 [52A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 방법.
- [0297] [54A] [28A] 내지 [53A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물로 투여되는 방법.
- [0298] [55A] 암의 치료 또는 예방을 위한 의학의 제조에서의 항-CDH6 항체-약물 접합체의 용도로서, 항체-약물 접합체

는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함하고, 링커와 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내지는 용도:

[0299] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$

[0300] 식 중 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:

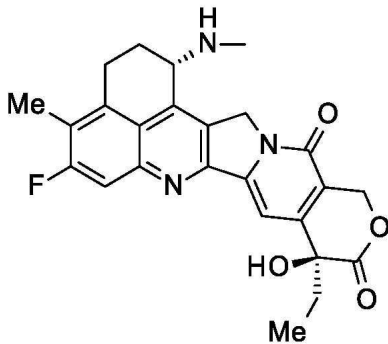
[0301] [화학식 7]



[0302]

[0303] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:

[0304] [화학식 8]



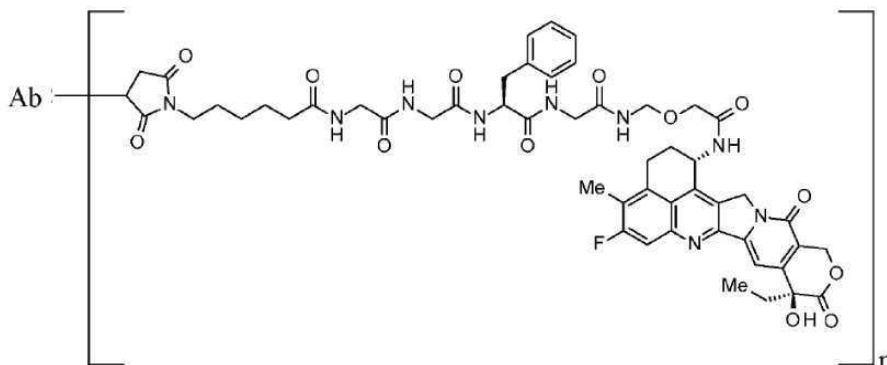
[0305]

[0306] 식 중, 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이고, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0307] [56A] [55A] 에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 용도.

[0308] [57A] [55A] 또는 [56A] 에 있어서, 항체-약물 접합체가 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는 용도:

[0309] [화학식 9]



[0310]

[0311] 식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접

합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

- [0312] [58A] [55A] 내지 [57A] 중 어느 하나에 있어서, 항체가 SEQ ID NO: 69 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 용도.
- [0313] [59A] [55A] 내지 [58A] 중 어느 하나에 있어서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 받은 용도.
- [0314] [60A] [55A] 내지 [59A] 중 어느 하나에 있어서, 항-CDH6 항체가 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결합된 용도.
- [0315] [61A] [55A] 내지 [60A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 2 내지 8 의 범위인 용도.
- [0316] [62A] [55A] 내지 [61A] 중 어느 하나에 있어서, 항체 당 접합된 항종양 화합물의 평균 단위 수가 7 내지 8 인 용도.
- [0317] [63A] [55A] 내지 [62A] 중 어느 하나에 있어서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0318] [64A] [55A] 내지 [63A] 중 어느 하나에 있어서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0319] [65A] [55A] 내지 [63A] 중 어느 하나에 있어서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0320] [66A] [55A] 내지 [63A] 중 어느 하나에 있어서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0321] [67A] [55A] 내지 [63A] 중 어느 하나에 있어서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여되는 용도.
- [0322] [68A] [55A] 내지 [67A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 정맥내 투여에 의해 투여되는 용도.
- [0323] [69A] [55A] 내지 [68A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 3 주마다 한번 투여되는 용도.
- [0324] [70A] [55A] 내지 [69A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양 또는 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.
- [0325] [71A] [70A] 에 있어서, 암이 신장 세포 암종인 용도.
- [0326] [72A] [70A] 에 있어서, 암이 난소암인 항체-약물 접합체.
- [0327] [73A] [55A] 내지 [72A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 저항성 또는 난치성인 용도.
- [0328] [74A] [73A] 에 있어서, 저항성 또는 난치성이 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성인 용도.
- [0329] [75A] [74A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 또는 VEGFR-TKI 인 용도.
- [0330] [76A] [74A] 에 있어서, 항암 약물이 백금계 화학치료제인 용도.
- [0331] [77A] [76A] 에 있어서, 백금계 화학요법제가 백금계 약물 및 탁산을 포함하는 용도.
- [0332] [78A] [55A] 내지 [77A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 CDH6-발현 암인 용도.
- [0333] [79A] [78A] 에 있어서, CDH6-발현 암이 CDH6-과발현 암인 용도.

[0334] [80A] [55A] 내지 [79A] 중 어느 하나에 있어서, 암이 수술불가능성 또는 재발성 암인 용도.

[0335] [81A] [55A] 내지 [80A] 중 어느 하나에 있어서, 항체-약물 접합체가 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물로 투여되는 용도.

[0336] 일부 양상에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체를 제공하며, 상기 항체-약물 접합체는 링커에 의해 연결된 항-CDH6 항체 및 항종양 화합물을 포함한다.

[0337] 일부 양상에서, 본 발명은 링커에 의해 연결된 항-CDH6 항체 및 항종양 화합물을 포함하는 항-CDH6 항체-약물 접합체를 암을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0338] 일부 양상에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 항-CDH6 항체-약물 접합체의 용도를 제공하며, 상기 항체-약물 접합체는 링커에 의해 연결된 항-CDH6 항체 및 항종양 화합물을 포함한다.

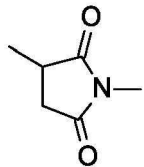
[0339] 일부 양상에서, 본 발명은 활성 성분으로서 항-CDH6 항체-약물 접합체를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물을 제공하며, 항-CDH6 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및 링커에 의해 연결된 항종양 화합물을 포함한다.

[0340] 일부 구현예에서, 링커 및 항종양 화합물은 하기 화학식으로 나타내진다:

[0341] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$

[0342] 식 중 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 은 하기 화학식으로 나타내지는 구조를 갖는다:

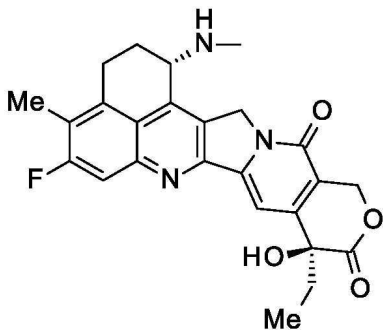
[0343] [화학식 10]



[0344]

[0345] 이는 이의 위치 3 에서 항체에 연결되어 있고, 위치 1 에서의 질소 원자 상에서 이 구조를 함유하는 링커 구조 내의 메틸렌 기에 연결되어 있고, (NH-DX) 는 하기 화학식으로 나타내지는 기를 나타낸다:

[0346] [화학식 11]



[0347]

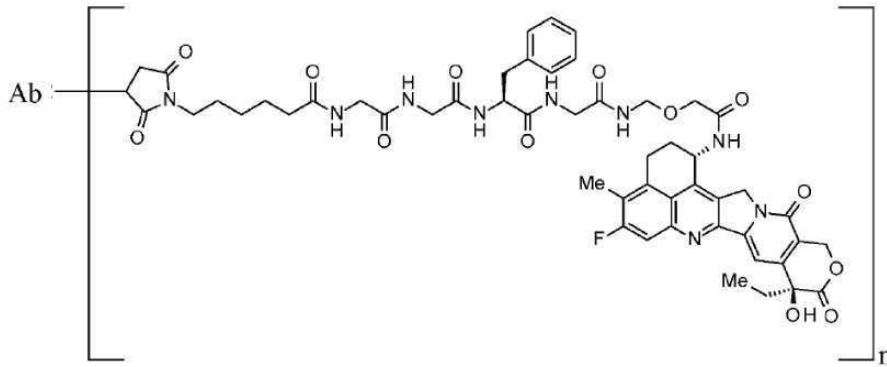
[0348] 식 중 위치 1 에서의 아미노기의 질소 원자는 연결 위치이다.

[0349] 일부 양상에서, 항-CDH6 항체는 그의 중쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 17 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 및 SEQ ID NO: 19 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3, 및 그의 경쇄 가변 영역에 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, SEQ ID NO: 13 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함한다.

[0350] 일부 양상에서, 항-CDH6 항체는 SEQ ID NO:71 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO:63 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0351] 일부 양상에서, 항체-약물 접합체는 하기 화학식으로 나타내어지는 구조를 갖는다:

[0352] [화학식 12]



[0353]

[0354] 식 중, Ab 는 SEQ ID NO: 71 을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 63 을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체이고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내며, 여기서 항체 당 접합된 선택된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 1 내지 10 의 범위이다.

[0355] 일부 양상에서, 항-CDH6 항체는 SEQ ID NO: 69 의 위치 20 내지 471 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 61 의 위치 21 내지 233 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0356] 일부 양상에서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 둘 이상의 수식을 받은 것이다.

[0357] 일부 양상에서, 항-CDH6 항체는 중쇄의 카르복실 말단에 리신 잔기가 결여된다.

[0358] 일부 양상에서, 항체와 결합하고 있는 선택된 약물-링커 구조의 1 항체당 평균 결합수는 1 내지 10 범위이다.
일부 양상에서, 항체와 결합하고 있는 선택된 약물-링커 구조의 1 항체당 평균 결합수는 2 내지 8 범위이다.
일부 양상에서, 항체와 결합하고 있는 선택된 약물-링커 구조의 1 항체당 평균 결합수는 5 내지 8 범위이다.
일부 양상에서, 항체와 결합하고 있는 선택된 약물-링커 구조의 1 항체당 평균 결합수는 7 내지 8 범위이다.

[0359] 일부 양상에서, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg 의 범위의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 3.2 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 4.8 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 5.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 5.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 8.0 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다. 일부 양상에서, 약 9.6 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다.

[0360] 일부 양상에서, 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 의 항체-약물 접합체의 투여량이 암이 있는 대상체에게 투여된다.

[0361] 일부 양상에서, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여된다.

- [0362] 일부 양상에서, 항체-약물 접합체는 매 3 주 1 회 투여된다.
- [0363] 일부 양상에서, 암은 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히켈-린다우병과 관련된 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 암은 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양 및 신경모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 암은 난소암이다. 일부 양상에서, 난소암은 상피 난소암, 나팔관암, 또는 원발성 복막암이다. 일부 양상에서, 난소암은 전이성이다. 일부 양상에서, 암은 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종 또는 유두상 신장 세포 암종이다. 추가의 양상에서, 암은 신장 세포 암종이다.
- [0364] 일부 양상에서, 암은 저항성 또는 난치성이다. 일부 양상에서, 저항성 또는 난치성은 항암 약물로의 치료로 인해 암에 의해 획득된 저항성 또는 난치성이다. 일부 양상에서, 항암제는 백금계 화학치료제, 화학치료제, 폴리 ADP-리보스 폴리머라제 (PARP) 억제제, 면역 체크포인트 억제제 (ICI), 혈관신생 억제제 또는 혈관 내피 성장 인자-티로신 키나제 억제제 (VEGFR-TKI) 이다. 일부 양상에서, 항암 약물은 백금계 화학치료제이다. 일부 양상에서, 하나 이상의 백금계 화학치료제는 백금계 약물 및 타산을 포함한다.
- [0365] 일부 양상에서, 대상체는 백금계 화학요법에 내성인 암을 갖는다. 일부 양상에서, 대상체는 ADC 의 투여 전에 암의 재발을 나타낸다. 일부 양상에서, 대상체는 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법에 저항성인 또는 내성인 암을 갖는다.
- [0366] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 내에 발생한다.
- [0367] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 또는 내에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 미만에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 내에 발생한다.
- [0368] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 후에 발생한다.
- [0369] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 또는 후에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 후 약 6 개월 후에 발생한다.
- [0370] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 미만에 또는 내에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 미만에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 내에 발생한다.
- [0371] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 미만에 또는 내에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 미만에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 내에 발생한다.
- [0372] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월에 또는 후에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월에 발생한다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 후에 발생한다.
- [0373] 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월에 또는 후에 발생한

다. 일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월에 발생한다.

일부 양상에서, 암의 재발은 백금계 약물과 타산을 포함하는 화학요법 섭생법 완료 6 개월 후에 발생한다.

[0374] 일부 양상에서, 대상체는 폴리 ADP-리보스 폴리머라제 (PARP) 억제제에 저항성 또는 난치성인 암을 갖는다. 일부 양상에서, 대상체는 면역 체크포인트 억제제 (ICI) 에 저항성 또는 난치성인 암을 갖는다. 일부 양상에서, 대상체는 혈관신생 억제제에 저항성 또는 난치성인 암을 갖는다. 일부 양상에서, 대상체는 혈관 내피 성장 인자 - 티로신 키나제 억제제 (VEGFR-TKI) 에 저항성 또는 난치성인 암을 갖는다.

[0375] 일부 양상에서, 대상체는 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 로 이루어진 군에서 선택된 1 개 또는 2 개 이상의 항암 약물로 치료한 이력을 갖는다.

[0376] 일부 양상에서, 암은 CDH6 을 발현하는 하나 이상의 종양을 포함한다. 일부 양상에서, CDH6-발현 암은 CDH6-과발현 암이다. 일부 양상에서, CDH6-과발현 암은 면역조직화학적 방법에서 CDH6 의 발현에 대해 높은 점수를 받은 암이다. 일부 양상에서, CDH6-과발현 암은 제 자리 혼성화 방법에서 CDH6 의 발현에 대해 높은 점수를 받은 암이다. 일부 양상에서, CDH6-과발현 암은 차세대 서열분석 방법에서 CDH6 의 발현에 대해 높은 점수를 받은 암이다.

[0377] 일부 양상에서, 암은 수술불가능 또는 재발성 암이다.

[0378] 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 20% 이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 30% 이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 40% 이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 50% 이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 60% 이다.

[0379] 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 5 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 5.5 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 5.6 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 5.8 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 6.0 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 7.0 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 7.9 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 8 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 9 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 10 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 11 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 12 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 13 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 약 13.9 개월이다.

[0380] 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 5 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 5.5 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 5.6 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 5.8 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 6.0 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 7.0 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 7.9 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 8 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 9 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 10 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 11 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 12 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 13 개월이다. 일부 양상에서, 치료학적 유효량의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 약 13.9 개월이다.

[0381] 일부 양상에서, ADC 가 대상체에 단일유법으로서 투여된다.

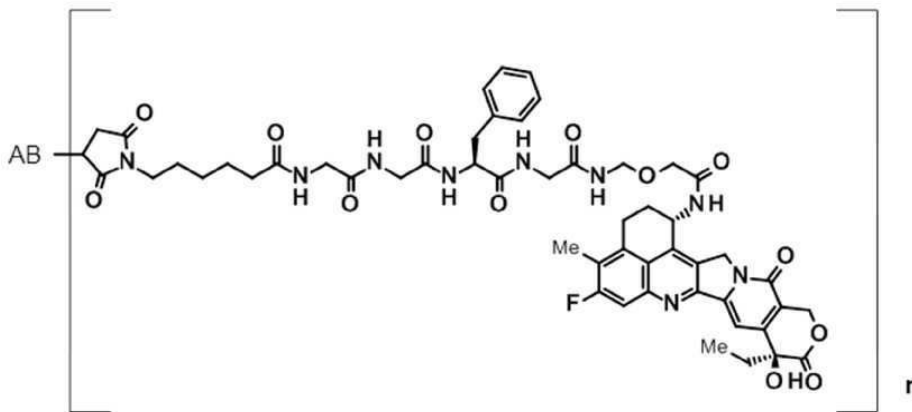
[0382] 일부 양상에서, 대상체에게 ADC 와 제 2 약물이 투여된다. 일부 양상에서, ADC 가 제 2 약물 전에 투여된다.
일부 양상에서, ADC 가 제 2 약물 후에 투여된다. 일부 양상에서, ADC 가 제 2 약물과 동시에 투여된다.

[0383] 일부 양상에서, ADC 가 대상체에 유지 요법으로서 투여된다.

[0384] 일부 양상에서, ADC 가 대상체에 보조 요법으로서 투여된다. 일부 양상에서, ADC 가 종양의 수술적 절제 후 대상체에 투여된다.

[0385] 일부 양상에서, ADC 가 대상체에 신보조 요법으로서 투여된다. 일부 양상에서, ADC 가 종양의 수술적 절제 전 대상체에 투여된다.

[0386] 일부 양상에서, 본 발명은 일반적으로 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 항-CDH6 항체-약물 접합체 (ADC) 에 관한 것이며, ADC 는 하기 화학식으로 나타내어지는 구조를 갖는다:



[0387]

[0388] 여기서 AB 는 항-CDH6 항체 또는 항체의 기능성 단편을 나타내고, n 은 항체 당 항체에 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수를 나타내고, 항체는 항체로부터 유래된 술포히드릴 기를 통해 링커에 연결되고; ADC 는 그의 염 또는 ADC 또는 염의 수화물이며, 항체 당 접합된 약물-링커 구조의 평균 단위 수는 7 내지 8 이며, 항체는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 중쇄 아미노산 서열 또는 이의 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산이 결실되어 있는 SEQ ID NO: 87 에 나타내는 아미노산 서열 유래의 아미노산 서열; 및 SEQ ID NO: 88 에 나타내는 경쇄 아미노산 서열을 포함하고, 항체-약물 접합체의 투여량은 1.6 mg/kg 내지 8.0 mg/kg 의 범위이고, 항체-약물 접합체는 정맥내 투여에 의해 투여되고, 항체-약물 접합체는 3 주마다 한번 투여된다.

[0389] 또한, 본원에서는 유효 성분으로 상기 양상 또는 구현에 중 어느 하나에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0390] 상기의 일반 설명 및 하기의 구체적인 설명은 예시적이고 설명적인 것이며 청구된 기재의 추가 설명을 제공하고 자 한다. 다른 목적, 장점 및 새로운 특성은 하기 도면의 간단한 설명 및 기재의 구체적인 설명을 통해서 당업자에게 쉽게 분명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0391] [도 1] 도 1 은 신장 세포 암종 (RCC) 및 난소암 (OVC) 을 치료하기 위한 1 상 연구 설계를 보여준다.

[도 2] 도 2 는 1 상 연구의 투여량 증량 파트에 대한 환자 인구통계 및 기준선 특성을 보여준다.

[도 3] 도 3 은 인과성에 관계 없이, 환자의 $\geq 10\%$ 에서 발생한 치료-응급 이상 반응 (TEAE) 을 갖는 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 환자의 수를 보여준다.

[도 4] 도 4 는 DS-6000a 와 관련된, 환자의 $\geq 10\%$ 에서 발생한 치료-응급 이상 반응 (TEAE) 을 갖는 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 환자의 수를 보여준다.

[도 5] 도 5 는 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 대상체 (n=24) 에 대한 종양 반응을 보여준다.

[도 6] 도 6 은 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 기준선으로부터 표적 병변의 합의 백분율 변화를 보여준다. 상단 패널은 모든 투여 그룹을 포함하는 스파이더 플롯을 보여준다. 하단 패널은 각 투여 그룹으로 나뉜 스파이더 플롯을 보여준다.

[도 7] 도 7 는 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 OVC 대상체 (n=17) 에 대한 CA-125 반응을 보여준다.

[도 8] 도 8 은 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 기준선으로부터 CA-125 의 백분율 변화를 보여준다. 상단 패널은 모든 투여 그룹을 포함하는 스파이더 플롯을 보여준다. 하단 패널은 각 투여 그룹으로 나뉜 스파이더 플롯을 보여준다.

[도 9] 도 9 는 3.2 mg/kg 의 DS-6000a 로 치료된 RCC 환자에서 표적 병변의 크기의 감소를 보여준다.

[도 10] 도 10 는 6.4 mg/kg 의 DS-6000a 로 치료된 OVC 환자에서 표적 병변의 크기의 감소를 보여준다.

[도 11] 도 11 은 1 상 연구의 투여량 증량 파트에서 기준선으로부터 최장 치수의 합의 최고 백분율 변화를 보여준다.

[도 12] 도 12 는 RCC 및 OVC 를 치료하기 위한 업데이트된 1 상 연구 설계를 보여준다.

[도 13] 도 13 은 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에 대한 환자 인구통계 및 기준선 특성을 보여준다.

[도 14] 도 14 는 인과성에 관계 없이, 환자의 $\geq 15\%$ 에서 발생한 TEAE 를 갖는 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 환자의 수를 보여준다.

[도 15] 도 15 는 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 기준선으로부터 최장 치수의 합의 최고 백분율 변화를 보여준다.

[도 16] 도 16 은 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 기준선으로부터 표적 병변의 합의 백분율 변화를 보여준다. 상단 패널은 모든 투여 그룹을 포함하는 스파이더 플롯을 보여준다. 하단 패널은 각 투여 그룹으로 나뉜 스파이더 플롯을 보여준다.

[도 17] 도 17 는 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체 (n=44) 에 대한 최고 전체 종양 반응을 보여준다.

[도 18] 도 18 은 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 기준선으로부터 CA-125 의 백분율 변화를 보여준다. 상단 패널은 모든 투여 그룹을 포함하는 스파이더 플롯을 보여준다. 하단 패널은 각 투여 그룹으로 나뉜 스파이더 플롯을 보여준다.

[도 19] 도 19 는 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 기준선으로부터 CA-125 의 최고 백분율 변화를 보여준다.

[도 20] 도 20 은 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 무진행 생존을 보여준다.

[도 21] 도 21 은 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 객관적 반응율을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0392] 이하, 기재된 방법 및 용도를 실시하기 위한 바람직한 구현예를 도면을 참조하면서 설명할 것이다. 또한, 이하에 설명하는 구현예는, 대표적인 구현예의 일례를 나타낸 것이고, 이들 예에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되는 일은 없을 것이다.

[0393] 방법은 설명된 특정 구현예에 제한되지 않으며, 따라서 변할 수 있다는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 전문용어는 오직 특정한 실시형태를 설명하려는 목적을 위한 것이고, 제한하려는 의도가 아니라는 것을 또한 이해해야 한다. 본 기술의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 한정될 것이다.

[0394] 달리 정의하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는, 당업자에게 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사한 또는 동일한 임의의 방법 및 물질이 또한 개시된 방법 및 용도의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 대표적인 예시적인 방법 및 물질은 이제 기술된다.

[0395] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명백히 다르게 지시하지 않는 한 그 범위의 상한 및 하한 사이의, 하한의 단위의 십분의 일에 이르는 각각의 개재 값 및 그 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 또는 개재 값이 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 더 작은 범위에 포

함될 수 있고, 또한 나타난 범위 내에서 임의의 구체적으로 배제된 제한을 조건으로 개시 내용에 포함된다. 언급된 범위가 한계 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 포함된 한계 중 하나 또는 둘 다를 배제한 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

- [0396] 명세서 및 청구항에서 사용시, 단수 형태 "한", "하나" 및 "그"는 내용에서 명확하게 달리 명시하지 않으면 단수 및 복수 인용을 포함한다.
- [0397] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"은 조성물 및 방법이 열거된 요소를 포함하지만 다른 것은 배제하지 않는다는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하는데 사용되는 경우 "~로 본질적으로 이루어지는"은 조성물 또는 방법에 임의의 필수적인 중요한 다른 요소를 배제하는 것을 의미할 것이다. "~로 이루어지는"은 청구된 조성물 및 실질적인 방법 단계에 대한 다른 구성성분의 미량 초과 요소 배제하는 것을 의미할 것이다. 이들 전환 용어 각각에 의해 정의되는 구현에는 본 개시물의 범주 내에 있다. 따라서, 방법 및 조성물이 추가의 단계 및 성분을 포함할 수 있거나 (포함하는), 대안적으로, 중요하지 않은 단계 또는 조성물을 포함하거나 (본질적으로 이루어지는), 또는 대안적으로, 오직 언급된 방법 단계 및 조성물을 의도하는 (이루어지는) 것으로 의도된다.
- [0398] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약"은 명시된 수뿐만 아니라 플러스 또는 마이너스 10%를 의미한다. 예를 들어, "약 10"은 "10" 및 "9-11" 모두로서 이해되어야 한다.
- [0399] 본원에서 사용되는 바와 같이, "선택적 (optional)" 또는 "선택적으로"는 그 이후에 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 또한 그 기재가 상기 사건 또는 상황이 발생하는 예 및 발생하지 않은 예를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0400] 용어 "개체", "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 개시된 방법 또는 용도에 따라 치료되는 임의의 개별 포유동물, 예를 들어, 소, 개, 고양이, 말, 원숭이, 돼지, 카멜리드, 배트 또는 인간을 지칭한다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0401] 본원에서 사용되는 바와 같이, 구절 "유효량", "치료학적 유효량", 및 "치료학적 수준"은 ADC가 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에 투여되는, 즉 암 (예를 들어, 신장 세포 암종, 난소암, CDH6-발현 암, 또는 내성 또는 불응성 암)을 치료 또는 예방하기 위한, 특정한 약리학적 효과를 제공하는 대상체에서의 투여량 또는 농도를 의미한다. ADC의 치료적 유효량 또는 치료적 수준은, 그러한 투여량이 당업자에 의해 치료적 유효량인 것으로 여겨지더라도, 본원에 기재된 암을 치료하는데 항상 효과적이지는 않을 것임을 강조한다. 단지 편의를 위해, 예시적인 투여량, 약물 전달량, 치료 유효량, 및 치료 수준이 하기에 제공된다. 당업자는 특정 대상 및/또는 상태를 치료하기 위해 필요한 표준 관행에 따라 이러한 양을 조절할 수 있다. 치료 유효량은 투여 경로 및 투여 형태, 대상의 연령 및 체중, 및/또는 대상의 상태, 및 암의 유형 및 중증도에 따라 달라질 수 있다.
- [0402] 암과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료" 또는 "치료하기"는 암의 감소, 억제 또는 제거; 암 세포 성장의 감소, 억제 또는 제거; 암의 확산의 감소, 억제 또는 제거; 또는 종양 또는 전이가 퇴화 또는 사멸하게 하는 것을 의미한다. 치료 및 치료하기는 또한, 선택적으로, 암 세포 성장이 억제되지 않고 및/또는 암이 사멸하지 않더라도, 대상체 삶의 질 또는 전체 생존을 향상시키는 것을 의미할 수 있다.
- [0403] 암과 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "예방" 또는 "예방하기"는 전이 (즉, 치료 개시 시에 암이 존재하지 않는 2차 부위에서의 암의 성장)의 발생을 지연 또는 예방할 뿐만 아니라, 대상체가 완치되거나 암/종양이 완전히 파괴 또는 사멸되는 경우 암의 재발을 지연 또는 예방하는 것을 의미한다.
- [0404] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학 조성물"은 조성물을 생체내 또는 생체의 진단 또는 치료적 사용을 위해 특히 적합하게 하는 담체 (불활성 또는 활성)와 활성제의 조합을 의미한다.
- [0405] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 표준 약학 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수, 물, 에멀전 (예를 들어, 예컨대 유/수 또는 수/유 에멀전), 및 다양한 유형의 습윤제를 의미한다. 조성물은 또한 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있다. 담체, 안정화제 및 아췌반트의 예에 대해서는, 예를 들어, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]를 참조한다.
- [0406] 본원에서 사용되는 바와 같은 구절 "비경구 투여" 및 "비경구 투여된"은 통상적으로 주사에 의한 장 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 제한 없이 포함

한다.

- [0407] 본원에서 사용되는 바와 같은 구절 "전신 투여", "전신 투여된", "말초 투여" 및 "말초 투여된" 은 중추신경계로 직접 들어가는 것 이외의 화합물, 약물 또는 다른 물질을 투여하여, 환자의 시스템으로 들어가고, 따라서, 예를 들어 피하 투여와 같은 대사 및 다른 유사한 과정을 겪게 하는 것을 의미한다.
- [0408] 본 명세서에서, 용어 "암" 은 용어 "종양" 와 동일한 의미로 사용된다.
- [0409] 본 명세서에서, 용어 "유전자" 에는 DNA 뿐만 아니라 그것의 mRNA 및 cDNA, 및 그 cRNA 도 포함된다.
- [0410] 본 명세서에서, 용어 "폴리뉴클레오티드" 또는 "뉴클레오티드" 는 핵산과 동일한 의미로 사용되고, DNA, RNA, 프로브, 올리고뉴클레오티드, 및 프라이머도 포함된다. 본 명세서에서, 용어 "폴리뉴클레오티드" 및 "뉴클레오티드" 는, 특별히 지정되지 않는 한, 교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0411] 본 명세서에서, 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질" 은 교환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0412] 본 명세서에서, 용어 "세포" 에는 동물 개체 내의 세포, 및 배양 세포가 포함한다.
- [0413] 본 명세서에서, 용어 "CDH6" 은 CDH6 단백질과 동일한 의미로 사용될 수 있다. 본 명세서에서, 인간 CDH6 을 "hCDH6" 이라고 기재하는 경우가 있다.
- [0414] 본 명세서에서, 용어 "세포독성 활성화" 은, 어떠한 형태로든 세포에 병리적인 변화를 일으키는 것을 의미한다. 이 용어는 직접적인 외상에 그치지 않고, DNA 의 절단이나 염기의 2 량체의 형성, 염색체의 절단, 세포 분열 장치의 손상, 및 각종 효소 활성의 저하와 같은 모든 세포의 구조나 기능상의 손상을 일으키는 것을 말한다.
- [0415] 본 명세서에서, 구절 "세포내에서 독성을 발휘한다" 는, 어떠한 형태로든 세포내에서 독성을 나타내는 것을 의미한다. 이 용어는 직접적인 외상에 그치지 않고, DNA 의 절단이나 염기의 2 량체의 형성, 염색체의 절단, 세포 분열 장치의 손상, 각종 효소 활성의 저하, 및 세포 증식 인자의 작용의 억제 등 모든 세포의 구조, 기능, 또는 대사에 영향을 가져오는 것을 말한다.
- [0416] 본 명세서에서, 용어 "항체의 기능성 단편" 은 "항체의 항원-결합 단편" 이라고도 불리고, 항원과의 결합 활성을 갖는 항체의 부분 단편을 의미하고 있고, Fab, F(ab')₂, Fv, scFv, 다이아바디 (diabody), 선상 항체 및 항체 단편으로 형성된 다특이성 항체 등을 포함한다. 또, F(ab')₂ 를 환원 조건하에서 처리한 항체의 가변 영역의 1 개의 단편인 Fab' 도 항체의 항원-결합 단편에 포함된다. 단, 항원과의 결합능을 가지고 있는 한 이들 분자에 한정되지 않는다. 또, 이들 항원-결합 단편에는, 항체 단백질의 전장 분자를 적당한 효소로 처리한 것 뿐만 아니라, 유전자 공학적으로 개변된 항체 유전자를 사용하여 적당한 숙주 세포에 있어서 생산된 단백질도 포함된다.
- [0417] 본 명세서에서, 용어 "에피토프" 는 특정한 항-CDH6 항체가 결합하는 CDH6 의 부분 펩티드 또는 부분 입체 구조를 의미한다. 상기의 CDH6 의 부분 펩티드인 에피토프는 면역 어세이브 등 당업자에게는 잘 알려져 있는 방법에 의해 결정할 수 있다. 먼저, 항원의 여러 가지 부분 구조를 제조한다. 부분 구조의 제조에 있어서는, 공지된 올리고펩티드 합성 기술을 사용할 수 있다. 예를 들어, CDH6 의 C-말단 또는 N-말단으로부터 적당한 길이로 순차 짧게 한 일련의 폴리펩티드를 당업자에게 주지된 유전자 재조합 기술을 사용하여 제조한다. 그 후, 그 폴리펩티드들에 대한 항체의 반응성을 검토하고, 대략적인 인식 부위를 결정한다. 그 후에, 또한 짧은 펩티드를 합성하여 이들 펩티드와의 반응성을 검토함으로써, 에피토프를 결정할 수 있다. 복수의 세포의 도메인을 갖는 막단백질에 결합하는 항체가, 복수의 도메인으로 구성되는 입체 구조를 에피토프로 하고 있는 경우에는, 특정한 세포의 도메인의 아미노산 서열을 개변함으로써, 입체 구조를 개변함으로써 항체가 어느 도메인과 결합하는가를 결정할 수 있다. 특정한 항체가 결합하는 항원의 부분 입체 구조인 에피토프는, X 선 구조 분석에 의해 항체와 인접하는 항원의 아미노산 잔기를 특정함으로써도 결정할 수 있다.
- [0418] 본 명세서에서, 구절 "동일한 에피토프에 결합하는 항체" 는 공통된 에피토프에 결합하는 항체를 의미한다. 제 1 항체가 결합하는 부분 펩티드 또는 부분 입체 구조에 제 2 항체가 결합하면, 제 1 항체와 제 2 항체가 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 혹은, 제 1 항체의 항원에 대한 결합에 제 2 항체가 결합하는 (즉, 제 2 항체가 제 1 항체와 항원의 결합을 방해한다) 것을 확인함으로써, 구체적인 에피토프의 서열 또는 구조가 결정되어 있지 않아도, 제 1 항체와 제 2 항체가 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 본 명세서에서, 구절 "동일한 에피토프에 결합한다" 란, 제 1 항체와 제 2 항체가 당해 판정 방법 중 어느 일방 또는 양방에 의해 공통된 에피토프에 결합한다고 판정되었을 경우를 말한다. 제 1 항체와 제 2 항체가 동일한 에피토프에 결합하고, 또한 제 1 항체가 항종양 활성이나 내재화 활성 등의 특수한 효과를 갖는 경우,

제 2 항체도 제 1 항체와 동일한 활성을 갖는 것을 기대할 수 있다.

- [0419] 본 명세서에서, 용어 "CDR" 은 상보성 결정 영역 (CDR; Complementarity Determining Region) 을 의미한다. 항체 분자의 중쇄 및 경쇄에는 각각 3 개의 CDR 이 있는 것이 알려져 있다. 이러한 CDR 은 초가변 영역 (hypervariable region) 이라고도 불리고, 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 내에 있다. 이들 영역은 1 차 구조의 변이성이 특히 높은 부위이고, 중쇄 및 경쇄의 폴리펩티드 사슬의 1 차 구조 상에 있어서, 각각 3 개의 부위로 분리되어 있다. 본 명세서에서, 항체의 CDR 에 대하여, 중쇄의 CDR 을 중쇄 아미노산 서열의 아미노 말단측으로부터 각각 CDRH1, CDRH2 및 CDRH3 으로 표기하고, 경쇄의 CDR 을 경쇄 아미노산 서열의 아미노 말단측으로부터 각각 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 으로 표기한다. 이들 부위는 입체 구조 상에서 서로 근접하여, 결합하는 항원에 대한 항체의 특이성을 결정하고 있다.
- [0420] 본 명세서에서, 구절 "엄격한 조건하에서 혼성화한다" 란, 시판되는 혼성화 용액 ExpressHyb Hybridization Solution (Clontech Laboratories, Inc. 사제) 중 68 °C 에서 혼성화하는 것, 또는 DNA 를 고정시킨 필터를 사용하여 0.7 내지 1.0 M NaCl 존재하 68 °C 에서 혼성화를 실시한 후, 0.1- 내지 2-배 농도의 SSC 용액 (1-배 농도 SSC 란 150 mM NaCl 및 15 mM 시트르산나트륨으로 이루어진다) 을 사용하고, 68 °C 에서 세정함으로써 동정할 수 있는 조건 또는 그것과 동등한 조건으로 혼성화하는 것을 말한다.
- [0421] 본 명세서에서, 용어 "1 내지 수 개" 는 1 내지 10 개, 1 내지 9 개, 1 내지 8 개, 1 내지 7 개, 1 내지 6 개, 1 내지 5 개, 1 내지 4 개, 1 내지 3 개 또는 1 내지 2 개를 의미한다.
- [0422] 본 명세서에서, 용어 "항암제" 는 암 세포 또는 종양 세포의 증식, 성장 및/또는 확산을 억제, 예방, 저해 및/또는 늦출 목적을 가진 약물을 의미하는 것으로 사용된다. 본 명세서에서, 용어 "항암 약물" 은 "항암제", "항종양제" 또는 "항종양 약물" 과 동일한 의미를 가질 수 있다.
- [0423] 본 명세서에서, 용어 "저항성 (내성)" 은 항암 약물을 이용한 치료에 반응하지 않는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 또한 "불응성", "비반응성", 또는 "무반응성" 으로 표현될 수 있다. 게다가, 이 용어는 또한 비반응성으로 인해 종양 증식이 방지될 수 없기 때문에 "불내성" 으로 표현될 수 있다. 본 명세서에서, 용어 "내성" 은 또한, 대상체의 암이 항암 약물로의 치료에 대한 낮은 민감도를 나타내고, 암 세포가 사라지거나 축소되지 않고, CR 또는 PR 이 달성되지 않고, 및/또는 암 세포가 항암 약물로 치료된 후 더 일찍 (예를 들어, 난소암에 대해 6 개월 미만 또는 그 이내에) 진행되었을 때 사용될 수 있다.
- [0424] 본 명세서에서, 용어 "내성" 은 "항암 약물을 이용한 치료로 인해 암에 대해 획득된 내성을 갖는 것" 일 수 있거나 또는 "항암 약물을 이용한 치료와 독립적으로 암에 대해 내인성 내성을 갖는 것" 일 수 있다.
- [0425] 본 명세서에서, 용어 "화학요법" 은 암 치료에 사용되는 하나 이상의 화학 요법제를 사용하는 요법을 의미하는 것으로 사용된다.
- [0426] 본 명세서에서, 용어 "화학요법" 은 암 치료에 사용되는 화학요법제를 의미하는 것으로 사용된다. 화학 요법제는 알킬화제 (예를 들어, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 핵사메틸멜라민, 티오테파, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진), 항대사물질 (예를 들어, 겐시타빈, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 독시플루리딘, 카페시타빈, 플록수리딘, 시타라빈, 메르캅토피린, 티오구아닌, 펜토스타틴), 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피토포도필로톡신 (예를 들어, 에토포시드, 테니포시드), 항생제 (예를 들어, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신, 플리카마이신, 미토마이신), 백금 복합체 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 타산 (예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀), 안트라센디온 (예를 들어, 미토크산트론), 치환된 우레아 (예를 들어, 하이드록시우레아), 메틸히드라진 (예를 들어, 프로카르바진 염산염), 비타민 A 대사물질 (예를 들면, 트레티노인), 및 이의 약리학적으로 허용가능한 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0427] 본 명세서에서, 용어 "백금계 화학요법" 은 다른 하나 이상의 화학 요법제를 사용하거나 사용하지 않고 하나 이상의 백금계 약물을 사용하는 암 요법을 의미하는 것으로 사용된다.
- [0428] 본 명세서에서, 용어 "백금계 화학요법제" 는 백금계 약물 또는 백금계 화학요법에 사용되는 일련의 약물을 의미하는 것으로 사용된다.
- [0429] 본 명세서에서, 용어 "백금계 약물" 은 암 치료에 사용되는 백금 복합체를 의미하는 것으로 사용된다. 백금계 약물은 시스플라틴, 카르보플라틴 및 옥살리플라틴을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0430] 본 명세서에서, 용어 "PARP 억제제" 는 PARP (폴리[아데노신-5'-디포스페이트 (ADP)-리보스]폴리머라아제) 를

억제하여 단일-가닥 과단 복구를 방지하는 기능을 갖는 약물을 의미하는 것으로 사용된다 (Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.) (Fong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.) (Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.). PARP 는 다수의 서브타입을 포함하지만, 본 발명의 PARP 억제제는 바람직하게는 PARP-1 및 PARP-2 를 억제한다. PARP 억제제는 올라파립 (Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.), 루카파립 (Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.), 니라파립 (Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.), 탈라조파립 (Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19 (18), 5003-5015.), 벨리파립, 파미파립, 및 플루조파립, 및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립 및 벨리파립, 및 이들의 약리학적으로 허용가능한 염이 바람직하게 예시될 수 있다.

[0431] 본 명세서에서, 용어 "면역 체크포인트 억제제" 는 면역 억제 시스템을 억제하여 종양 면역을 활성화시키는 작용제를 의미하는 것으로 사용된다. 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1 항체, 항-PD-L1 항체, 및 항-CTLA-4 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체가 바람직하게는 예시될 수 있다.

[0432] 본 명세서에서, 용어 "항-PD-1 항체" 는 PD-1 에 특이적으로 결합하는 항체 (Programmed cell death-1; CD279; PDCD1), 또는 항체의 기능적 단편을 의미하는 것으로 사용되며, 항체는 결합 파트너로서 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 간의 상호작용에 의해 야기되는 신호 전달을 감소, 억제 및/또는 방해하는 활성을 갖는다. 항-PD-1 항체는 니볼루맵 (International Publication No. WO 2006/121168 등), 엠브롤리주맵 (International Publication No. WO 2008/156712 등), 티슬렐리주맵, 신텔리맵, 스파르탈리주맵 및 세미플리맵을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0433] 본 명세서에서, 용어 "항-PD-L1 항체" 는 PD-L1 에 특이적으로 결합하는 항체 (Programmed cell death ligand 1; CD274; B7-H1), 또는 항체의 기능적 단편을 의미하는 것으로 사용되며, 항체는 결합 파트너로서 PD-L1 및 PD-1 또는 B7.1 (CD80) 간의 상호작용에 의해 야기되는 신호 전달을 감소, 억제 및/또는 방해하는 활성을 갖는다. 항-PD-L1 항체는 아테졸리주맵 (International Publication No. WO 2010/077634 등), 두발루맵 (International Publication No. WO 2011/066389 등), 및 아벨루맵 (International Publication No. WO 2013/079174 등)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0434] 본 명세서에서, 용어 "항-CTLA-4 항체" 는 CTLA-4 에 특이적으로 결합하는 항체 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152), 또는 항체의 기능적 단편을 의미하는 것으로 사용되며, 항체는 결합 파트너로서 CTLA-4 및 B7.1 (CD80) 또는 B7.2 (CD86) 간의 상호작용에 의해 야기되는 신호 전달을 감소, 억제 및/또는 방해하는 활성을 갖는다. 항-CTLA-4 항체는 이필리무맵 (International Publication No. WO 2001/014424 등) 및 트레멜리무맵 (International Publication No. WO 2000/037504 등) 을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0435] 본 명세서에서, 용어 "혈관신생 억제제" 는 기전에 관계없이 직접적으로든 간접적으로든 신생혈관의 형성 및/또는 성장을 억제하는 작용제를 의미하는 것으로 사용된다. 바람직하게는 VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) 억제제를 예시할 수 있다.

[0436] 본 명세서에서, 용어 "VEGF 억제제" 는 VEGF 와 VEGF 수용체 사이의 상호작용을 억제하는 작용제를 의미하는 것으로 사용된다. VEGF 억제제는 항-VEGF 항체, 항-VEGF 수용체 항체, VEGF 수용체의 세포외 도메인 및 VEGF 에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이적 항체를 포함하는 융합 단백질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0437] 본 명세서에서, 용어 "항-VEGF 항체" 는 VEGF 에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 항체의 기능적 단편을 의미하는 것으로 사용된다. 항-VEGF 항체는 베바시주맵 및 세바시주맵을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 베바시주맵이 바람직하게 예시될 수 있다.

[0438] 본 명세서에서, 용어 "항-VEGF 수용체 항체" 는 VEGF 수용체에 특이적으로 결합하는 항체, 또는 항체의 기능적 단편을 의미하는 것으로 사용된다. 항-VEGF 수용체 항체는 라무시루맵을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0439] 본 명세서에서, 용어 "VEGF 수용체의 세포외 도메인을 포함하는 융합 단백질" 은 VEGF 에 대한 결합 도메인을 포함하는 융합 단백질을 의미하는데 사용되며, 결합 도메인은 VEGF 수용체의 세포외 도메인으로부터 유래된다. VEGF 수용체의 세포외 도메인을 포함하는 융합 단백질은 아플리베르셉트를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0440] 본 명세서에서, 용어 "VEGF 에 대한 결합 특이성을 갖는 다중특이적 항체" 는 적어도 2 개의 상이한 부위에 대한 결합 특이성을 포함하는 항체를 의미하는 것으로 사용되며, 여기서 결합 특이성 중 하나는 VEGF 에 대한 것이고, 다른 것 또는 다른 것들은 임의의 다른 항원에 대한 것이다. VEGF 에 대한 결합 특이성을 갖는 다중 특이성 항체는 이보네시맵 (Esfandiari et al., Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21(6): 411-412.), CTX-009

(also referred as ABL-001, Xu et al., Cancer Lett. (2022) 538: 215699.), BI836880 (Clin. Exp. Metastasis (2020) 37(6): 637-648.), 나비시주맵 (Esfandiari et al., Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21(6): 411-412) 및 바누시주맵 (Xu et al., Cancer Lett. (2022) 538: 215699.) 을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0441] 본 명세서에서, 용어 "VEGFR-TKI" 는 혈관내피 성장 인자 수용체 (VEGFR) 의 티로신 키나아제를 억제하는 작용제를 의미하는 것으로 사용된다. VEGFR-TKI 는 VEGFR 티로신 키나제 이외의 키나제를 억제하는 효과가 있을 수 있다.
- [0442] VEGFR-TKI 는 레고라페닙, 소라페닙, 반테타닙 (U.S. Patent No. 7173038), 수니티닙 (U.S. Patent No. 6573293), 악시티닙 (U.S. Patent No. 6534524), 파조파닙 (U.S. Patent No. 7105530), 렌바티닙 (U.S. Patent No. 7253286), nintedanib (본원 이하, 또한 "BIBF1120" 로서 언급됨) (U.S. Patent No. 6762180), 카보잔티닙 (U.S. Patent No. 7579473), 티보자닙 (International Publication No. WO 2002/088110), brivanib (International Publication No. WO 2004/009784), 리니파닙 (International Publication No. WO 2014/022975), 루시타닙 (International Publication No. WO 2008/112408), 일로라세르팁, 및 ENMD-2076, 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0443] 본 명세서에서, 용어 "암의 재발" 은 암이 검출될 수 없는 기간 후에, 암이 원발성 종양과 동일한 장소 또는 체내의 다른 장소로 복귀하는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "재발" 을 기준으로 정의된다.
- [0444] NCI 사전, "재발", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2022-09-06 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence> 에서 검색됨.
- [0445] 본 명세서에서, 용어 "화학요법 섭생법" 은 약물(들), 투여량, 빈도 등을 정의하는 화학요법을 위한 치료 계획을 의미하는 것으로 사용된다.
- [0446] 본 명세서에서, 용어 "완전 반응 (Complete Response; CR)" 은 치료에 반응하여 암의 모든 징후가 사라진 것을 의미하는 것으로 사용된다. "완전 반응 (CR)" 이 항상 암이 완치되었음을 의미하는 것은 아니다. 이 용어는 "완전 관해" 로 표현될 수도 있다. 이 용어는 다음의 참조에서 "완전 반응" 을 기준으로 정의된다.
- [0447] NCI 사전, "완전 반응", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2022-09-06 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/complete-response> 에서 검색됨.
- [0448] 본 명세서에서, 용어 "부분 반응 (Partial Response; PR)" 은 치료에 반응하여 체내의 종양의 크기 또는 암의 정도가 감소함을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 "부분 관해" 로 표현될 수도 있다. 이 용어는 다음의 참조에서 "부분 반응" 을 기준으로 정의된다.
- [0449] NCI 사전, "부분 반응", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2022-09-06 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/partial-response> 에서 검색됨.
- [0450] 본 명세서에서, 용어 "안정한 질환 (Stable Disease; SD)" 은 암의 정도 또는 중증도가 감소하거나 증가하지 않는 것을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "안정한 질환" 을 기준으로 정의된다.
- [0451] NCI 사전, "안정한 질환", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2022-09-06 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/stable-disease> 에서 검색됨.
- [0452] 본 명세서에서, 용어 "진행성 질환" 또는 "PD" 는 성장, 확산 또는 악화되는 암을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "진행성 질환" 을 기준으로 정의된다.
- [0453] NCI 사전, "진행성 질환", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-02 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progressive-disease> 에서 검색됨.
- [0454] 본 명세서에서, 용어 "객관적 반응률" 또는 "ORR" 는 연구 또는 치료 그룹에 있는 사람들 중 특정 기간 내에 치료에 대한 부분 반응 (PR) 또는 완전 반응 (CR) 을 갖는 사람들의 백분율을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "ORR" 을 기준으로 정의된다.
- [0455] NCI 사전, "ORR", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-02 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/orr> 에서 검색됨.

- [0456] 본 명세서에서, 용어 "무진행 생존" 또는 "PFS" 는 환자가 암과 같은 질환과 함께 살고 있지만 악화되지 않는 질환의 치료 동안 또는 치료 후의 시간 기간을 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "PFS" 을 기준으로 정의된다.
- [0457] NCI 사전, "PFS", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-02 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pfs> 에서 검색됨.
- [0458] 본 명세서에서, 용어 "유지 요법" 은 초기 요법 후에 암이 사라진 후에 암이 재발하는 것을 방지하는 것을 돕기 위해 제공되는 치료를 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "유지 요법" 을 기준으로 정의된다.
- [0459] NCI 사전, "유지 요법", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-10 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/maintenance-therapy> 에서 검색됨.
- [0460] 본 명세서에서, 용어 "보조 요법" 은 암이 재발할 위험을 낮추기 위해 1차 치료 후에 제공되는 추가적인 암 치료를 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "보조 요법" 을 기준으로 정의된다.
- [0461] NCI 사전, "보조 요법", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-10 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy> 에서 검색됨.
- [0462] 본 명세서에서, 용어 "신보조 요법" 는 수술과 같은 주요 치료가 제공되기 전에 종양을 수축시키기 위한 제 1 단계로서 제공되는 치료를 의미하는 것으로 사용된다. 이 용어는 다음의 참조에서 "신보조 요법" 을 기준으로 정의된다.
- [0463] NCI 사전, "신보조 요법", NCI 암 용어 사전 [온라인]. 국립 암 연구소 [2023-04-10 에 검색됨]. <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/neoadjuvant-therapy> 에서 검색됨.
- [0464] 본 명세서에서 아미노산 치환으로는, 보존적 아미노산 치환이 바람직하다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 측쇄와 관련된 아미노산 그룹 내에서 일어나는 치환을 의미한다. 바람직한 아미노산 기는 다음과 같다: 산성 기 (아스파르트산 및 글루탐산); 염기성 기 (리신, 아르기닌 및 히스티딘); 비극성 기 (알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌 및 트립토판); 및 비하전된 극성 페밀리 (글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌 및 티로신). 더욱 바람직한 아미노산 기는 다음과 같다: 지방족 히드록실 기 (세린 및 트레오닌); 아미드-함유 기 (아스파라긴 및 글루타민); 지방족 기 (알라닌, 발린, 류신 및 이소류신); 및 방향족 기 (페닐알라닌, 트립토판 및 티로신). 이러한 아미노산 치환은 원래의 아미노산 서열을 갖는 물질의 성질을 손상시키지 않는 범위 내에서 수행되는 것이 바람직하다.
- [0465] 상세한 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나 함유하거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나 함유하거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가로, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 이것으로 이루어지는 본 설명의 조성물이 존재하며 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 이것으로 이루어지는 본 설명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.
- [0466] 일반적으로, 백분율을 지정하는 조성은 달리 명시하지 않는 한 중량에 의한 것이다. 또한, 변수에 정의가 수반되지 않는 경우, 변수의 이전 정의가 제한한다.
- [0467] 1. CDH6
- [0468] 카드헤린은 세포막 표면에 존재하는 당단백질로, 칼슘 이온 의존적으로 N-말단 세포외 도메인이 결합함으로써 세포간 접착 분자로서, 또는 세포간 상호 작용을 담당하는 신호 분자로서 기능한다. 카드헤린 슈퍼 패밀리 중 클래식 카드헤린은 5 개의 세포외 도메인 (EC 도메인), 1 개의 막관통 영역, 및 세포내 도메인으로 구성되는 1 회 막관통 단백질이다.
- [0469] CDH6 (Cadherin-6) 은, 타입 II 카드헤린 패밀리로 분류되는, 790 개 아미노산으로 이루어지는 1 회 막관통 단백질이고, N-말단 세포외 및 C-말단 세포내 도메인을 갖는다. 인간 CDH6 유전자는 1995년에 처음으로 클로닝되었고 (비특허문헌 1), 그것의 서열은, 예를 들어, NM_004932 및 NP_004923 (NCBI) 의 엑세션 번호에 의해 참조 가능하다.
- [0470] 본 발명에서 사용하는 CDH6 단백질은, 인간 또는 비인간 포유 동물 (예를 들어, 래트, 마우스 또는 원숭이) 의 CDH6-발현 세포로부터 직접 정제하여 사용하거나, 혹은 당해 세포의 세포막 획분을 조제하여 CDH6 단백질로 사용할 수 있다. 또, CDH6 을 인 비트로에서 합성하거나, 혹은 유전자 조작에 의해 숙주 세포에서 생산시킴

으로써 얻을 수 있다. 유전자 조작에서는, 구체적으로는, CDH6 cDNA 를 발현 가능한 벡터에 삽입한 후, 전사와 번역에 필요한 효소, 기질 및 에너지 물질을 포함하는 용액 중에서 합성하거나, 혹은 다른 원핵 생물, 또는 진핵 생물의 숙주 세포를 형질 전환시킴으로써 CDH6 을 발현시킴으로써, CDH6 단백질을 얻을 수 있다. 또, 상기의 유전자 조작에 의한 CDH6-발현 세포, 혹은 CDH6 을 발현하고 있는 세포주를 사용하여 CDH6 단백질을 제공할 수도 있다. 또, CDH6 의 cDNA 를 삽입한 발현 벡터를 직접 면역화될 동물에 투여하여 면역화될 동물의 체내에서 CDH6 을 발현시킬 수도 있다.

[0471] 또, 상기 CDH6 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수 개의 아미노산이 치환, 결실 및/또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지고, CDH6 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질도 용어 "CDH6" 에 포함된다.

[0472] 인간 CDH6 단백질은 SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열을 갖는다. 인간 CDH6 단백질의 세포의 영역은 SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열의 위치 54 내지 159 의 아미노산 서열을 갖는 세포의 도메인 1 (본 명세서에서, EC1 이라고도 칭한다), SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열의 위치 160 내지 268 의 아미노산 서열을 갖는 세포의 도메인 2 (본 명세서에서, EC2 이라고도 칭한다), SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열의 위치 269 내지 383 의 아미노산 서열을 갖는 세포의 도메인 3 (본 명세서에서, EC3 이라고도 칭한다), SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열의 위치 384 내지 486 의 아미노산 서열을 갖는 세포의 도메인 4 (본 명세서에서, EC4 이라고도 칭한다), 및 SEQ ID NO: 1 에 나타낸 아미노산 서열의 위치 487 내지 608 의 아미노산 서열을 갖는 세포의 도메인 5 (본 명세서에서, EC5 이라고도 칭한다) 로 구성된다. EC1 내지 EC5 의 아미노산 서열을, 각각, SEQ ID NO: 2 내지 6 에 나타낸다 (표 1).

[0473] 2. 항-CDH6 항체의 제조

[0474] 본 발명의 항-CDH6 항체의 일례로서, SEQ ID NO: 4 에 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 인식하고, 또한 내재화 활성을 갖는 항-CDH6 항체를 들 수 있다. 본 발명의 항-CDH6 항체의 일례로서, SEQ ID NO: 4 에 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 특이적으로 인식하고, 또한 내재화 활성을 갖는 항-CDH6 항체를 들 수 있다. 본 발명의 항-CDH6 항체의 일례로서, SEQ ID NO: 4 에 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 아미노산 서열을 인식하고, 또한 내재화 활성을 갖는 항-CDH6 항체를 들 수 있다. 본 발명의 항-CDH6 항체의 일례로서, SEQ ID NO: 4 에 나타내는 아미노산 서열로 이루어지는 아미노산 서열을 특이적으로 인식하고, 또한 내재화 활성을 갖는 항-CDH6 항체를 들 수 있다. 구절 "SEQ ID NO: 4 에 나타내는 아미노산 서열을 포함하는 아미노산 서열을 특이적으로 인식한다" 또는 "EC3 도메인을 특이적으로 인식한다"란, 항체가 CDH6 의 EC3 도메인을 CDH6 의 다른 세포의 도메인과 비교하여 강하게 인식하거나 또는 강하게 결합하는 것을 말한다.

[0475] 본 발명의 항-CDH6 항체는, 어느 종에서 유래해도 된다. 바람직한 종의 예로는 인간, 원숭이, 래트, 마우스 및 토끼를 들 수 있다. 본 발명의 항-CDH6 항체가 인간 이외의 종에서 유래하는 경우에는, 항-CDH6 항체를 주지된 기술을 사용하여 키메라화 또는 인간화하는 것이 바람직하다. 본 발명의 항체는 폴리클로날 항체이어도 되고, 모노클로날 항체이어도 되지만, 모노클로날 항체가 바람직하다.

[0476] 본 발명의 항-CDH6 항체는 종양 세포를 표적으로 할 수 있는 항체이다. 구체적으로, 본 발명의 항-CDH6 항체는 종양 세포를 인식할 수 있는 특성, 종양 세포에 결합할 수 있는 특성, 및/또는 종양 세포내에 도입되어 내재화되는 특성 등을 구비하고 있다. 따라서, 본 발명의 항-CDH6 항체와 항종양 활성을 갖는 화합물을 링커를 통하여 결합시켜 항체-약물 접합체를 제조할 수 있다.

[0477] 항체의 종양 세포에 대한 결합 활성은 플로우 사이토메트리를 사용하여 확인할 수 있다. 종양 세포내로의 항체의 도입은, (1) 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포내에 도입된 항체를 형광 현미경으로 가시화하는 어세이 (Cell Death and Differentiation, 2008, 15, 751-761), (2) 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포내에 도입된 형광량을 측정하는 어세이 (Molecular Biology of the Cell Vol.15, 5268-5282, December 2004) 또는 (3) 항체에 결합하는 이뮤노독신을 사용하여, 세포내에 도입되면 독소가 방출되어 세포 증식이 억제된다는 Mab-ZAP 어세이 (Bio Techniques 28 : 162-165, January 2000) 를 통해 확인할 수 있다. 이뮤노독신으로는, 디프테리아 독소의 촉매 영역과 프로테인 G 의 제조합 복합 단백질도 사용할 수 있다.

[0478] 본 명세서에서, 용어 "높은 내재화능" 이란, 당해 항체와 사포린 표지 항-래트 IgG 항체를 투여한 CDH6-발현 세포의 생존율 (항체 미첨가시의 세포 생존율을 100 % 로 한 상대율로 나타낸 것) 이 바람직하게는 70 % 이하, 보다 바람직하게는 60 % 이하인 것을 의미한다.

- [0479] 본 발명의 항종양 항체-약물 접합체는 항종양 효과를 발휘하는 화합물을 결합시키고 있다. 그러므로, 항체 자체가 항종양 효과를 갖는 것은 바람직하지만, 필수는 아니다. 항종양성 화합물의 세포독성을 종양 세포에 있어서 특이적 및/또는 선택적으로 발휘시키는 목적에서는, 항체가 내재화되어 종양 세포내로 이행하는 성질이 있는 것이 중요하고, 바람직하다.
- [0480] 항-CDH6 항체는, 이 분야에서 통상 실시되는 방법을 사용하여 항원이 되는 폴리펩티드로 동물을 면역화시키고, 생체 내에 생산되는 항체를 채취, 정제함으로써 얻을 수 있다. 입체 구조를 유지한 CDH6 을 항원으로서 사용하는 것이 바람직하다. 그러한 방법으로서, DNA 면역법을 들 수 있다.
- [0481] 항원의 유래는 인간에 한정되지 않고, 마우스, 래트 등의 인간 이외의 동물에서 유래하는 항원으로 동물을 면역화시킬 수도 있다. 이 경우에는, 취득된 이중 항원에 결합하는 항체와 인간 항원의 교차성을 시험함으로써, 인간의 질환에 적용 가능한 항체를 선별할 수 있다.
- [0482] 또, 공지된 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, 495-497, Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, 365-367, Plenum Press, N. Y. (1980)) 에 따라, 항원에 대한 항체를 생산하는 항체-생산 세포와 미엘로마 세포를 융합시킴으로써 하이브리도마를 수립하여, 모노클로날 항체를 얻을 수도 있다.
- [0483] 이하, 구체적으로 CDH6 에 대한 항체의 취득 방법을 설명한다.
- [0484] (1) 항원의 제조
- [0485] 항원은 항원 단백질을 엔코딩하는 유전자를 유전자 조작에 의해 숙주 세포에서 생산시킴으로써 얻을 수 있다. 구체적으로는, 항원 유전자를 발현 가능한 벡터를 제조하고, 이것을 숙주 세포에 도입하여 그 유전자를 발현시키고, 그 후에, 발현한 항원을 정제하면 된다. 상기의 유전자 조작에 의한 항원-발현 세포, 혹은 항원을 발현하고 있는 세포주로 동물을 면역화시키는 방법을 사용하여 항체를 취득할 수도 있다.
- [0486] 또, 항원 단백질을 사용하지 않고, 항원 단백질의 cDNA 를 발현 벡터에 삽입하여 면역화될 동물에 투여하고, 면역화될 동물의 체내에서 항원 단백질을 발현시키고, 항원 단백질에 대한 항체를 생산시킴으로써도 항체를 취득할 수 있다.
- [0487] (2) 항-CDH6 모노클로날 항체의 제조
- [0488] 본 개시에서 사용되는 항-CDH6 항체는 특별히 제한은 없다. 예를 들어, 본원의 서열 목록으로 나타낸 아미노산 서열로 특징되는 항체를 바람직하게 사용할 수 있다. 본 개시에서 사용되는 항-CDH6 항체는 이하의 특성을 갖는 것이 바람직하다:
- [0489] (1) 이하의 특성을 갖는 항체 ;
- [0490] (a) CDH6 에 특이적으로 결합하고,
- [0491] (b) CDH6 과 결합함으로써 CDH6-발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는다;
- [0492] (2) CDH6 이 인간 CDH6 인 상기 (1) 에 기재된 항체.
- [0493] (3) 인간 CDH6 의 EC3 을 특이적으로 인식하고, 또한 내재화 활성을 갖는 상기 (1) 또는 (2) 에 기재된 항체.
- [0494] 본 개시의 CDH6 에 대한 항체의 취득 방법은, 항-CDH6 항체를 취득할 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 그것의 입체구조를 유지한 CDH6 을 항원으로서 사용하는 것이 바람직하다.
- [0495] 바람직한 항체의 취득 방법의 일례로서 DNA 면역법을 들 수 있다. DNA 면역법이란, 항원 발현 플라스미드를 동물 (예를 들어, 마우스 또는 래트) 개체에 유전자 도입하여, 항원을 개체 내에서 발현시킴으로서, 항원에 대한 면역을 유도하는 수법이다. 유전자 도입의 수법으로는, 직접 플라스미드를 근육에 주사하는 방법이나, 리포솜이나 폴리에틸렌이민 등의 도입 시약을 정맥 주사하는 방법, 바이러스 벡터를 사용하는 수법, 플라스미드를 부착시킨 금 입자를 유전자 총 (Gene Gun) 에 의해 쏘아넣는 수법, 급속히 대량의 플라스미드 용액을 정맥 주사하는 하이드로다이나믹 법 (Hydrodynamic 법) 등을 들 수 있다. 발현 플라스미드를 근육에 주사하는 트랜스펙션 방법과 관련하여, 플라스미드의 근육내 주사 부위에 전기천공을 적용하는 생체내 전기천공법이라고 불리는 기술이 발현 수준 향상을 위한 접근법으로 알려져 있다 (Aihara H, Miyazaki J. Nat Biotechnol. 1998 Sep; 16 (9): 867-70 or Mir LM, Bureau MF, Gehl J, Rangara R, Rouy D, Caillaud JM, Delaere P, Branellec D, Schwartz B, Scherman D. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 Apr 13; 96 (8): 4262-7). 본 수법은 플라스미드의 근육내 주사 전에 히알루로니다아제로 근육을 처리함으로써, 더욱 발현량이

향상된다 (McMahon JM1, Signori E, Wells KE, Fazio VM, Wells DJ., Gene Ther. 2001 Aug; 8 (16): 1264-70). 또, 하이브리도마의 제조는 공지된 방법에 의해 실시할 수 있고, 예를 들어, Hybrimmune Hybridoma Production System (Cyto Pulse Sciences, Inc.) 을 사용하여 실시할 수도 있다.

- [0496] 구체적인 모노클로날 항체 취득의 예로는, 이하의 절차를 들 수 있다:
- [0497] (a) CDH6 cDNA 를 발현 벡터 (예를 들어, pcDNA3.1; Thermo Fisher Scientific Inc.) 에 삽입하고, 일렉트로포레이션이나 유전자총 등의 방법에 의해 그 벡터를 직접 면역화될 동물 (예를 들어, 래트나 마우스) 에 투여하여, 동물 체내에서 CDH6 을 발현시킴으로서, 면역 반응을 야기시킬 수 있다. 일렉트로포레이션 등에 의한 벡터의 투여는 항체가를 높이기 위해서 필요하다면, 1 회 이상이어도 되고, 바람직하게는 복수회이다;
- [0498] (b) 면역 반응을 야기한 상기 서술한 동물로부터 항체-생산 세포를 포함하는 조직 (예를 들어, 림프절) 을 채취한다;
- [0499] (c) 골수종 세포 (이하 "미엘로마" 라고 한다) (예를 들어, 마우스 미엘로마 SP2/0-ag14 세포) 의 조제;
- [0500] (d) 항체-생산 세포와 미엘로마의 세포 융합;
- [0501] (e) 목적으로 하는 항체를 생산하는 하이브리도마군의 선별;
- [0502] (f) 단일 세포 클론으로의 분할 (클로닝);
- [0503] (g) 경우에 따라서는, 모노클로날 항체를 대량으로 제조하기 위한 하이브리도마의 배양, 또는 하이브리도마를 이식한 동물의 사육; 및/또는
- [0504] (h) 이와 같이 하여 제조된 모노클로날 항체의 생리 활성 (내재화 활성), 및 결합 특이성의 검토, 혹은 표지 시약으로서의 항체 특성의 검토.
- [0505] 여기서 사용되는 항체값의 측정법으로는, 예를 들어, 플로우 사이토메트리 및 Cell-ELISA 법을 들 수 있지만 이들에 제한되지 않는다.
- [0506] 이와 같이 하여 수립된 하이브리도마주의 예로는, 항-CDH6 항체-생산 하이브리도마 rG019, rG055, rG056 및 rG061 을 들 수 있다. 본 명세서에서, 항-CDH6 항체-생산 하이브리도마 rG019 가 생산하는 항체를 "rG019 항체" 또는 간단히 "rG019" 로 기재하고, 하이브리도마 rG055 가 생산하는 항체를 "rG055 항체" 또는 간단히 "rG055" 로 기재하고, 하이브리도마 rG056 이 생산하는 항체를 "rG056 항체" 또는 간단히 "rG056" 으로 기재하고, 하이브리도마 rG061 이 생산하는 항체를 "rG061 항체" 또는 간단히 "rG061" 로 한다.
- [0507] rG019 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 10 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. rG019 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 11 에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG019 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 12 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL1, SEQ ID NO: 13 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL2, 및 SEQ ID NO: 14 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL3 을 갖는다. rG019 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 15 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. rG019 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 16 에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG019 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 17 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH1, SEQ ID NO: 18 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH2, 및 SEQ ID NO: 19 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH3 을 갖는다. rG019 항체의 서열은 표 1 에 나타나 있다.
- [0508] rG055 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 20 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. rG055 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 21 에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG055 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 22 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL1, SEQ ID NO: 23 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL2, 및 SEQ ID NO: 24 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL3 을 갖는다. rG055 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 25 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. rG055 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 26 에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG055 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 27 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH1, SEQ ID NO: 28 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH2, 및 SEQ ID NO: 29 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH3 을 갖는다. rG055 항체의 서열은 표 1 에 나타나 있다.
- [0509] rG056 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 30 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. rG056 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 31 에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG056 항

체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 32 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL1, SEQ ID NO: 33 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL2, 및 SEQ ID NO: 34 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL3 을 갖는다. rG056 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 35 에 나타낸 아미노산 서열로 이루어진다. rG056 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 36 에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG056 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 37 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH1, SEQ ID NO: 38 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH2, 및 SEQ ID NO: 39 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH3 을 갖는다. rG056 항체의 서열은 표 1 에 나타나 있다.

[0510] rG061 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 40 에 나타낸 아미노산 서열로 이루어진다. rG061 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 41 에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG061 항체의 경쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 42 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL1, SEQ ID NO: 43 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL2, 및 SEQ ID NO: 44 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRL3 을 갖는다. rG061 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 45 에 나타낸 아미노산 서열로 이루어진다. rG061 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 46 에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된다. rG061 항체의 중쇄 가변 영역은 SEQ ID NO: 47 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH1, SEQ ID NO: 48 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH2, 및 SEQ ID NO: 49 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH3 을 갖는다. rG061 항체의 서열은 표 1 에 나타나 있다.

[0511] 또한 "2. 항-CDH6 항체의 제조" (a) 내지 (h) 의 공정을 다시 실시하여 별도로 독립적으로 모노클로날 항체를 취득했을 경우나 다른 방법에 의해 별도로 모노클로날 항체를 취득했을 경우에 있어서도, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 동등한 내재화 활성을 갖는 항체를 취득하는 것이 가능하다. 이와 같은 항체의 일례로서, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 들 수 있다. 새롭게 제조된 모노클로날 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체가 결합하는 부분 캡티드 또는 부분 입체 구조에 결합하면, 그 모노클로날 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 또, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체의 CDH6 에 대한 결합에 대하여 그 모노클로날 항체가 경합하는 (즉, 그 모노클로날 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 CDH6 의 결합을 방해한다) 것을 확인함으로써, 구체적인 에피토프의 서열 또는 구조가 결정되어 있지 않아도, 그 모노클로날 항체가 항-CDH6 항체와 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 그 모노클로날 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 동일한 에피토프에 결합한다는 것이 확인되었을 경우, 그 모노클로날 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체와 동등한 항원 결합능, 생물 활성 및/또는 내재화 활성을 가지고 있는 것이 강하게 기대된다.

[0512] (3) 기타 항체

[0513] 또한, 본 발명의 항체는 키메라 항체, 인간화 항체 및 인간 항체와 같은 인간에 대한 이중유전학적 항원성을 감소시키기 위해 인위적으로 변형된 유전자 재조합 항체 뿐만 아니라, CDH6 에 대항한 상기 기재된 모노클로날 항체를 포함한다. 이들 항체는 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0514] 키메라 항체의 예는 가변 영역 및 불변 영역이 서로 이중인 항체, 예컨대 마우스-유래 또는 래트-유래 항체의 가변 영역을 인간-유래 불변 영역에 접합시킴으로써 형성된 키메라 항체를 포함할 수 있다 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984) 참조).

[0515] 래트 항-인간 CDH6 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 본 명세서에 기재된 각각의 래트 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체) 의 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 인간-유래 불변 영역으로 이루어진 항체, 및 그의 중쇄 가변 영역 및 인간-유래 불변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다.

[0516] 래트 항-인간 CDH6 항체로부터 유래된 키메라 항체의 다른 예는 본 명세서에 기재된 각각의 래트 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체) 의 경쇄 가변 영역 내의 아미노산의 1 내지 수 개의 잔기, 1 내지 3 개의 잔기, 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 및 그의 중쇄 가변 영역 내의 아미노산의 1 내지 수 개의 잔기, 1 내지 3 개의 잔기, 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.

- [0517] 래트 항-인간 CDH6 항체로부터 유래된 키메라 항체의 다른 예는 본 명세서에 기재된 각각의 래트 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체 또는 rG061 항체) 의 경쇄 가변 영역 중 임의의 1 내지 3 개의 CDR 내의 아미노산의 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 및 그의 중쇄 가변 영역 중 임의의 1 내지 3 개의 CDR 내의 아미노산의 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0518] rG019 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 SEQ ID NO: 10 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO: 15 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0519] rG019 항체로부터 유래된 키메라 항체의 다른 예는 SEQ ID NO: 10 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역 내의 아미노산의 1 내지 수 개의 잔기, 1 내지 3 개의 잔기, 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO: 15 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역 내의 아미노산의 1 내지 수 개의 잔기, 1 내지 3 개의 잔기, 1 또는 2 개의 잔기, 바람직하게는 1 개의 잔기의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0520] rG019 항체로부터 유래된 키메라 항체의 다른 예는 SEQ ID NO: 10 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역 중 임의의 1 내지 3 개의 CDR 내의 아미노산의 1 또는 2 개의 잔기 (바람직하게는 1 개의 잔기) 의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄, 및 SEQ ID NO: 15 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역 중 임의의 1 내지 3 개의 CDR 내의 아미노산의 1 또는 2 개의 잔기 (바람직하게는 1 개의 잔기) 의 다른 아미노산 잔기로의 치환을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0521] rG019 항체로부터 유래된 키메라 항체의 다른 예는 SEQ ID NO: 10 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO: 58 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다. SEQ ID NO: 58 에 기재된 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 15 에 기재된 아미노산 서열에서 CDRH2 의 프롤린 잔기로 치환된 시스테인 잔기를 갖는 서열이다.
- [0522] rG019 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 SEQ ID NO: 53 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 56 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 본 명세서에서, 이 키메라 항-인간 CDH6 항체는 "키메라 G019 항체", "chG019 항체" 또는 "chG019" 로 지칭된다. chG019 항체의 경쇄 전체-길이 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 54 에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되고, chG019 항체의 중쇄 전체-길이 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 57 에 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.
- [0523] chG019 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 rG019 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열과 동일하고, SEQ ID NO: 10 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진다. chG019 항체의 경쇄는 SEQ ID NO: 12 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDRL1, SEQ ID NO: 13 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDRL2, 및 SEQ ID NO: 14 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 CDRL3 을 갖고, 이들은 각각, rG019 의 경쇄 CDRL1, CDRL2 및 CDRL3 과 동일하다. chG019 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 55 에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.
- [0524] chG019 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 58 에 나타난 아미노산 서열로 이루어진다. chG019 항체의 중쇄는 SEQ ID NO: 17 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH1, SEQ ID NO: 60 으로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH2, 및 SEQ ID NO: 19 로 나타내지는 아미노산 서열로 이루어진 CDRH3 을 갖는다. SEQ ID NO: 58 에 기재된 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 15 에 기재된 아미노산 서열에서 CDRH2 의 프롤린 잔기로 치환된 시스테인 잔기를 갖는 서열이다. SEQ ID NO: 60 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2 는 SEQ ID NO: 18 에 기재된 rG019 CDRH2 중의 프롤린 잔기로 치환된 시스테인 잔기를 갖는 서열이다. chG019 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 59 에 나타난 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된다.

- [0525] chG019 항체의 서열은 표 1 에 나타나 있다.
- [0526] 래트 항-인간 CDH6 항체 rG055 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 SEQ ID NO: 20 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO: 25 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 키메라 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0527] 래트 항-인간 CDH6 항체 rG056 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 SEQ ID NO: 30 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO: 35 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 키메라 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0528] 래트 항-인간 CDH6 항체 rG061 항체로부터 유래된 키메라 항체의 예는 SEQ ID NO: 40 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄 및 SEQ ID NO: 45 에 제시된 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄로 이루어진 키메라 항체를 포함한다. 당해 항체는 임의의 인간 유래의 불변 영역을 가지고 있어도 된다.
- [0529] 인간화 항체로는, 상보성 결정 영역 (CDR; Complementarity Determining Region) 만을 인간 유래의 항체에 삽입한 항체 (Nature (1986) 321, p.522-525 참조), CDR 이식법에 의해 CDR 서열에 더하여 일부의 프레임 워크의 아미노산 잔기도 인간 항체에 이식한 항체 (국제 공개 제90/07861호), 및 항원 결합능을 유지하면서 일부 CDR 의 아미노산 서열을 개변한 항체를 들 수 있다.
- [0530] 본 명세서에서, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체 또는 chG019 항체 유래의 인간화 항체란, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체 또는 chG019 항체에 고유한 6 개의 CDR 서열을 모두 유지하고, 또한 내재화 활성을 갖는 인간화 항체이면 되고, 특정한 인간화 항체에 한정되지 않는다. 당해 인간화 항체는, 내재화 활성을 갖는 한, 또한 일부 CDR 의 아미노산 서열이 개변되어 있어도 된다.
- [0531] chG019 항체의 인간화 항체의 구체적인 예는, (1) SEQ ID NO: 63 또는 67 에 제시된 아미노산 서열, (2) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (3) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄; 및 (4) SEQ ID NO: 71, 75 또는 79 에 제시된 아미노산 서열, (5) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (6) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄의 임의의 제시된 조합을 포함할 수 있다.
- [0532] 대안적으로는, 인간화된 중쇄 또는 경쇄 및 래트 항체 또는 키메라 항체로부터 유래된 다른 사슬을 갖는 항체를 또한 사용할 수 있다. 이러한 항체의 예는, (1) SEQ ID NO: 63 또는 67 에 제시된 아미노산 서열, (2) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (3) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하는 경쇄; 및 (4) SEQ ID NO: 15, 25, 35, 45 또는 58 에 제시된 아미노산 서열, (5) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (6) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄의 임의의 제시된 조합을 포함할 수 있다. 이러한 항체의 다른 예는, (1) SEQ ID NO: 10, 20, 30 또는 40 에 제시된 아미노산 서열, (2) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (3) 상기 기재된 아미노산 서열 (1) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 가변 영역을 포함하

는 경쇄; 및 (4) SEQ ID NO: 71, 75 또는 79 에 제시된 아미노산 서열, (5) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 에 대해 적어도 95% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열 (바람직하게는 각각의 CDR 서열 이외의 프레임워크 영역의 서열에 대해 적어도 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열), 및 (6) 상기 기재된 아미노산 서열 (4) 중 하나 또는 수 개의 아미노산의 결실, 치환 또는 첨가를 포함하는 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 하나의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 가변 영역을 포함하는 중쇄의 임의의 제시된 조합을 포함할 수 있다.

[0533] 본 명세서에서 아미노산의 치환으로는 보존적 아미노산 치환이 바람직하다. 보존적 아미노산 치환이란, 특정한 아미노산 측쇄에 관련이 있는 아미노산 그룹 내에서 발생하는 치환이다. 바람직한 아미노산 그룹은 이하와 같다: 산성 그룹 = 아스파르트산 및 글루탐산; 염기성 그룹 = 리신, 아르기닌, 및 히스티딘; 비극성 그룹 = 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 및 트립토판; 및 비대칭 극성 페닐리 = 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 및 티로신. 다른 바람직한 아미노산 그룹은 다음과 같다: 지방족 하이드록시 그룹 = 세린 및 트레오닌; 아마이드 함유 그룹 = 아스파라긴 및 글루타민; 지방족 그룹 = 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 및 방향족 그룹 = 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신. 이러한 아미노산 치환은 원래의 아미노산 서열을 갖는 물질의 특성을 저하시키지 않는 범위에서 실시하는 것이 바람직하다.

[0534] 상기 기재된 경쇄 및 중쇄의 바람직한 조합을 갖는 항체의 예는 SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 (본 명세서에서, hL02 경쇄 가변 영역 아미노산 서열로도 지칭됨) 을 갖는 경쇄 또는 SEQ ID NO: 67 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 (본 명세서에서, hL03 경쇄 가변 영역 아미노산 서열로도 지칭됨) 을 갖는 경쇄, 및 SEQ ID NO: 71 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH01 중쇄 가변 영역 아미노산 서열로도 지칭됨) 을 갖는 중쇄, SEQ ID NO: 75 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH02 중쇄 가변 영역 아미노산 서열로도 지칭됨) 을 갖는 중쇄 또는 SEQ ID NO: 79 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH04 중쇄 가변 영역 아미노산 서열로도 지칭됨) 을 갖는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 이의 바람직한 예는 SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 71 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 75 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 79 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 67 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 71 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 67 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 75 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; 및 SEQ ID NO: 67 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 79 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 이의 더욱 바람직한 예는 SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 71 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 75 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 63 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 79 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체; 및 SEQ ID NO: 67 에 제시된 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 SEQ ID NO: 75 에 제시된 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다.

[0535] 상기 기재된 경쇄 및 중쇄의 바람직한 조합을 갖는 항체의 다른 예는 SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 (본 명세서에서, hL02 경쇄 전체-길이 아미노산 서열로도 지칭됨) 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 또는 SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 (본 명세서에서, hL03 경쇄 전체-길이 아미노산 서열로도 지칭됨) 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄, 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH01 중쇄 전체-길이 아미노산 서열로도 지칭됨) 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄, SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH02 중쇄 전체-길이 아미노산 서열로도 지칭됨) 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 또는 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 (본 명세서에서, hH04 중쇄 전체-길이 아미노산 서열로도 지칭됨) 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 이의 바람직한 예는 SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어

진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; 및 SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체를 포함한다. 이의 더욱 바람직한 예는 SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체 (본 명세서에서, "H01L02 항체" 또는 "H01L02" 로도 지칭됨); SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체 (본 명세서에서, "H02L02 항체" 또는 "H02L02" 로도 지칭됨); SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체 (본 명세서에서, "H04L02 항체" 또는 "H04L02" 로도 지칭됨); SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중의 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체 (본 명세서에서, "H02L03 항체" 또는 "H02L03" 로도 지칭됨) 를 포함한다. H01L02 항체, H02L02 항체, H02L03 항체 또는 H04L02 항체의 서열을 표 1 에 나타낸다.

[0536] 상기 중쇄 아미노산 서열 및 경쇄 아미노산 서열과 높은 상동성을 갖는 서열을 함께 조합시킴으로써, 각각의 상기 항체와 동등한 생물학적 활성을 갖는 항체를 선별할 수 있다. 이러한 동일성은 일반적으로 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상, 가장 바람직하게는 99% 이상의 동일성이다. 또한, 중쇄 또는 경쇄의 아미노산 서열에 대하여 하나 또는 여러 개의 아미노산 잔기의 치환, 결실 또는 부가를 포함하는 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열을 조합함으로써, 상기 기재된 항체 각각과 동등한 생물학적 활성을 갖는 항체를 선별하는 것이 가능하다.

[0537] 두 종류의 아미노산 서열 사이의 동일성은 Clustal W 버전 2 의 디폴트 파라미터를 사용하여 서열을 정렬함으로써 결정될 수 있다 (Larkin MA, Blackshields G, Brown NP, Chenna R, McGettigan PA, McWilliam H, Valentin F, Wallace IM, Wilm A, Lopez R, Thompson JD, Gibson TJ and Higgins DG (2007), "Clustal W and Clustal X version 2.0", Bioinformatics. 23 (21): 2947-2948).

[0538] SEQ ID NO: 61 에 나타낸 hL02 경쇄 전체-길이 아미노산 서열에서, 위치 1 내지 20 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 신호 서열이고, 위치 21 내지 128 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 가변 영역이고, 위치 129 내지 233 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 불변 영역임을 유의해야 한다. SEQ ID NO: 62 에 나타낸 hL02 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열에서, 위치 1 내지 60 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 엔코딩하고, 위치 61 내지 384 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 가변 영역을 엔코딩하고, 위치 385 내지 699 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 불변 영역을 엔코딩한다.

[0539] SEQ ID NO: 65 에 나타낸 hL03 경쇄 전체-길이 아미노산 서열에서, 위치 1 내지 20 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 신호 서열이고, 위치 21 내지 128 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 가변 영역이고, 위치 129 내지 233 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 불변 영역이다. SEQ ID NO: 66 에 나타낸 hL03 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열에서, 위치 1 내지 60 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 신호 서열을 엔코딩하고, 위치 61 내지 384 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 가변 영역을 엔코딩하고, 위치 385 내지 699 에서의 뉴클레오타이드로 이루어진 뉴클레오타이드 서열은 불변 영역을 엔코딩한다.

[0540] SEQ ID NO: 69 에 나타낸 hH01 중쇄 전체-길이 아미노산 서열에서, 위치 1 내지 19 에서의 아미노산 잔기로 이

루어진 아미노산 서열은 신호 서열이고, 위치 20 내지 141 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 가변 영역이고, 위치 142 내지 471 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 불변 영역이다. SEQ ID NO: 70 에 나타난 hH01 중쇄 전체-길이 뉴클레오티드 서열에서, 위치 1 내지 57 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 신호 서열을 엔코딩하고, 위치 58 내지 423 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 가변 영역을 엔코딩하고, 위치 424 내지 1413 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 불변 영역을 엔코딩한다.

[0541] SEQ ID NO: 73 에 나타난 hH02 중쇄 전체-길이 아미노산 서열에서, 위치 1 내지 19 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 신호 서열이고, 위치 20 내지 141 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 가변 영역이고, 위치 142 내지 471 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 불변 영역이다. SEQ ID NO: 74 에 나타난 hH02 중쇄 전체-길이 뉴클레오티드 서열에서, 위치 1 내지 57 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 신호 서열을 엔코딩하고, 위치 58 내지 423 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 가변 영역을 엔코딩하고, 위치 424 내지 1413 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 불변 영역을 엔코딩한다.

[0542] SEQ ID NO: 77 에 나타난 hH04 중쇄 전체-길이 아미노산 서열에서, 위치 1 내지 19 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 신호 서열이고, 위치 20 내지 141 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 가변 영역이고, 위치 142 내지 471 에서의 아미노산 잔기로 이루어진 아미노산 서열은 불변 영역이다. SEQ ID NO: 78 에 나타난 hH04 중쇄 전체-길이 뉴클레오티드 서열에서, 위치 1 내지 57 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 신호 서열을 엔코딩하고, 위치 58 내지 423 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 가변 영역을 엔코딩하고, 위치 424 내지 1413 에서의 뉴클레오티드로 이루어진 뉴클레오티드 서열은 불변 영역을 엔코딩한다.

[0543] [표 1-1]

SEQ ID NO		서열
1	인간 CDH6 ORF의 아미노산 서열	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKKRALELSGNSKNELNRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREKPVYILRAQAINRRTPRPEPESEFIKIHDINDNEPIFTKEVYTATVPEM SDVGTFFVQVTATDADPTYGNSAKVVYSILQGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGIIITVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTDMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIOTLHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKONTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHGNGMSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPFAIE DNKLRDIPVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDPTAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDADQDYDYLSDWGPFRKKLADMYGGVDSKDS
2	인간 CDH6 EC1	SWMNQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDI QATKRLDREKPVYILRAQAINRRTPRPEPESEFIKIHDINDNEPIF
3	인간 CDH6 EC2	TKEVYTATVPEMSDVGTFFVQVTATDADPTYGNSAKVVYSILQGQPYFSVESETGI KTALLNMDRENREQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRF
4	인간 CDH6 EC3	QSTYQFKTPESSPPGTPIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQ EGIIITVKKLLDFEKKKVYTLKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPV F
5	인간 CDH6 EC4	SKLAYILQIREDAQINTTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTDMDRIFNIDSGNGSI FTSKLLDRETLWHNITVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAP
6	인간 CDH6 EC5	EFAEFYETFVCEKAKADQLIOTLHAVDKDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNK DNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVISDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHGNGMSCH AEALIHPT
7	마우스 CDH6 ORF의 아미노산 서열	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKKRALELSANSRNELSRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREKPVYILRAQAVNRRTPRPEPESEFIKIHDINDNEPIFTKDVTATVPEM ADVGTFFVQVTATDADPTYGNSAKVVYSILQGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEHEMFVITDQETQEGIIITVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVAAQDPDAARNPVKYSVDRHTDMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIOTLRAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASSNFTIQDNKONTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHGNGMSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPFAIE DSKSRDIPVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDPTAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGDQDYDYLSDWGPFRKKLADMYGGMDSKDS

[0544]

[0545] [표 1-2]

8	랫 CDH6 ORF 의 아미노산 서열	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKRRLELSANSRNELSRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYGYVGLHSDGDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAINRRTPRPVEPESEFIKIHNDINNEPIFTKDVYTATVPEM ADVGTFFVQVATDADDDPTYGNSAKVVYSILGGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNIITLDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEHDMFDVITDGETQEGIIITVKKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIVVDDVDEPPVFSKPAYILQIREDAQIN TTIGSVAAGDPDAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFCVCEKAKADQLIQTLHAVD KDDPYSGHGFSLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSGTGTVTVRVCACDHGNNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDITGLRNPKPWR QSSRDMVPEALFLPRPTARDNTDVRDFISQRLKMNTPDAPPYDSLATYAYEG TGSVADSLSSLESVTTDGDQDYGLSDWGRPFKKLADMYGGMDSKDS
9	사이노물구스 원숭이 CDH6 ORF 의 아미노산 서열	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKRRLELSGNSKNELNRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYGYVGLHSDGDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAINRRTPRPVEPESEFIKIHNDINNEPIFTKEVYTATVPEM SDVGTFFVQVATDADDDPTYGNSAKVVYSILGGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNIITLDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDGETQEGIIITVKKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIVVDDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFCVCEKAKADQLIQTLRAVD KDDPYSGHGFSLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSGTGTVTVRVCACDHGNNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDITGLRNPEATE DNKLRRDIVPEALFLPRPTARDNTDVRDFINQRLKENDTPDAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGDQDYGLSDWGRPFKKLADMYGGVDSKDS
10	rG019 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG IPSRFSGSGSGSDFLTITSSLPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRA
11	rG019 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTC ACTCTCAAGTGCAGCAAGCAAGTCAGAATATTTATAAGAACTTAGCCTGGTATCAGCAA AAGCTTGGAGAAGGTCACCAACTCCTGATTATGATGCAAAACACTTTGCAACGGGC ATCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTTCAGATTTCACACTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTACTATAGCGGGTGG GGCTTGGTGGAGTCACCAACTGGAATTGAAACGGGCT
12	rG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	rG019 CDRL2	DANTLQT
14	rG019 CDRL3	QQYYSGWA

[0546]

[0547] [표 1-3]

15	rG019 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	QVQLQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFRNFMHWIKQPGNGLEWIGWIYCGDGE TEYNQKFNQKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYDFWGG GVMVTVSS
16	rG019 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGTCCTCAGTGAAA ATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGGAACCTTTATGCAGTGGATAAAA CAGCAGCCTGGAAATGGCCTTGAGTGGATTGGGTGGATTATTGTGGAGATGGTGAG ACAGAGTACAATCAAAAGTTCAATGGGAAGGCAACACTCACTGCGGACAGATCCTCC AGCACAGCTATATGGAGCTCAGCAGACTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCT TGTGCAAGAGGGGTTTACGGAGGGTTTGCCGGGGGCTACTTTGATTTCTGGGGCCAA GGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
17	rG019 CDRH1	GYTFRNFMH
18	rG019 CDRH2	WIYCGDGETE
19	rG019 CDRH3	GVYGGFAGGYDF
20	rG055 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DVQMTSPSYLAASPGESVSI SCKTSKNISNYLVWYQQKPGEAYKLLIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFLTITRSLEPEDFGLYFCQQYYEKPFITGSGTKLEIKRA
21	rG055 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GATGTCAGATGACCCACTCTCCGCTTATCTTGTCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGT TCCATCAGTTGCAAGACAAGTAAGAACATTAGTAATTATTTAGTCTGGTATCAACAG AAACCTGGGGAGGATATAAGCTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCAGTCTCACTATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTTCTGTCAACAGTATTATGAAAAACCA TTCACGTTCCGCTCAGGACGAAGTTGAAATAAAACGGGCT
22	rG055 CDRL1	KTSKNISNYLV
23	rG055 CDRL2	SGSTLQS
24	rG055 CDRL3	QQYYEKPFT
25	rG055 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	EVQLQESGPGLVPRPSQSLSLSCSVTDYSITSNYWGWIRRFPGNKMEWMGYITYSGYT SYNPSLQSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTAEDTATYYCARSINHHGGYSYVVDWGGP ASVTVSS
26	rG055 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAGACCTCACAGTCACTCTCC CTCTCCTGTCTGTCACTGATTACTCCATCACTAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGG AGGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATAACCTATAGTGGTTACACT AGCTACAACCCATCTCTCAAAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAAT CAGTTCTTCTGCACTGAACTCTGTAAGTGTGAGGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCGATTAAACCACGGAGGATATAGTTATGTTGTGGATGCCTGGGGTCCGGGA GCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
27	rG055 CDRH1	DYSITSNYWG
28	rG055 CDRH2	YITYSGYTS
29	rG055 CDRH3	SINHHGYSYVDA

[0548]

[0549] [표 1-4]

30	rG056 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DVQMTQSPSSLAAPGESVSI SCRATKSIGIYLAWYQQKPGKTFKLLIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYFCQQFYENPFTFGSGTKLEIRRA
31	rG056 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTCTCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGT TCCATCAGTTGCAGGGCAACTAAGAGCATTGGTATTTATTAGCCTGGTATCAACAG AAACCTGGGAAACATTTAAGCTTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTCTGTCAACAGTTTATGAAAACCCA TTCACGTTTCGGCTCAGGGACGAAGTTGAAAATAAGACGGGCT
32	rG056 CDR1	RATKSIGIYLA
33	rG056 CDR2	SGSTLQSG
34	rG056 CDR3	QQFYENPFT
35	rG056 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDYSITTYFWGWIRKFPGNKMEWMGYMSYRGGT SYNPSLKSRIISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDATYYCARCPNYGGHSLVFDYWGQG VMVTVSS
36	rG056 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTAACCCCTCACAGTCACTCTCC CTCACCTGTTCTGTCACTGATTACTCCATCACTACTTATTTCTGGGGCTGGATCCGG AAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATGAGTACCGTGGTGGCACT TCCTACAACCCATCTCTCAAGAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAAT CAGTTCTTCTGCAGTTGAAGTCTGTAAGTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATGCCCTAAGTACGGAGGGCATTCCCTTGTTTTGATTACTGGGGCCAAGGA GTCATGGTCACAGTGTCTCA
37	rG056 CDRH1	DYSITTYFWG
38	rG056 CDRH2	YMSYRGGTS
39	rG056 CDRH3	CPNYGGHSLVFDY
40	rG061 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DVQMTQSPSYLAAPGESVSI SCKATKSISNYLAWYQQKPGEAYKVL IYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYSCQQYYEKPLTFGSGTKLEIKRA
41	rG061 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGT TCCATCAGTTGCAAGGCAACTAAGAGCATTAGTAATTATTAGCCTGGTATCAACAG AAACCTGGGGAAGCATATAAGGTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTCTGTCAACAGTATTATGAAAACCG CTCACGTTTCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGGCT
42	rG061 CDR1	KATKSISNYLA
43	rG061 CDR2	SGSTLQSG
44	rG061 CDR3	QQYYEKPLT

[0550]

[0551] [표 1-5]

45	rG061 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITTTYWGWI RKFPGNKMEWMGYISYSGRT SYNPSLKS RMSITRDASKNQFFLQLNSVITDDTATYYCARSPINHGGYWFDFWGP TMVTVSS
46	rG061 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCTCAGTCACTCTCC CTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACTCCATCACTACTTATTACTGGGGCTGGATCCGG AAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGTACATAAGCTACAGTGGTCGCACT AGTTATAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATGTCCATTACTAGAGACGCATCGAAGAAT CAGTTCTTCTACAGTTGAACCTGTAACTACTGACGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCCCCAATTAACCACGGAGGGTACTGGTACTTTGACTTCTGGGGCCAGGA ACCATGGTCACCGTGTCCTCA
47	rG061 CDRH1	GYSITTTYWG
48	rG061 CDRH2	YISYSGRTS
49	rG061 CDRH3	SPINHGGYWFDF
50	인간 경쇄 신호 서열 및 인간 κ 사슬 불변 영역을 엔코딩하는 DNA 서열을 포함하는 DNA 단편	gcctccggactctagagccaccATGGTGTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCT GCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCGTGATGATTAAACGTACGGTGGCCGC CCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCCGCTC CGTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAAC TCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGAGCTCCCCGTCACCAA GAGCTTCAACAGGGGGAGTGTTtaggggccggtttaacggggaggcta

[0552]

[0553] [표 1-6]

51	인간 종쇄 신호 서열 및 인간 IgG1 불변 영역을 엔코딩하는 DNA 서열을 포함하는 DNA 단편	gcctccggactctagagccaccATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGC AGCTCCCGAGATGGGTGCTGAGCCAGGTGCAATTGTGCAGGCGGTTAGCTCAGCCTCC ACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGGC ACAGCCGGCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGAGC TGGAACTCAGGCGCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCGCTGTCTGCAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGA GTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGACCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGAGCTGAGCCACGAAGACCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTACAGCTCCTACCGTCTG CACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAG GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACC TGCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGC CAGCCCGAGAACACTACAAGACACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGTCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCC CTGTCTCCCGGCAAAtagatatcgggcccgtttaaacggggaggcta
52	chG019 경쇄를 엔코딩하는 DNA 서열을 포함하는 DNA 단편	ccagcctccggactctagagccaccATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTATCAGCCT GCTGCTGTGGATCAGCGGCGCTACGGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCT GCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTGACCCGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACAT CTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAAGCTGGGCGAGGGCCCAAGCTGCTGAT CTACGAGGCCAACACCCTGCAGACGGCATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAG CGGCTCCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACGTGGCCACCTA CTTTTGGCAGCAGTACTACAGCGGCTGGGCTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAC GAAGAGAGCCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCT GAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTGTGCTGCTGAACAACCTTACCCCCGCGAGGC CAAGGTGCACTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCGT GACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCT GTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGCGAGTGTtagtttaaacggggaggctaact
53	chG019 경쇄 전체-길이 아미노산 서열	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSLLSASVGDVTLNCKASQNIYKNLAWYQ OKLGEQPKLLIYDANTLQTGIPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDVATYFCQQYYSG WAFGGVNLLELKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[0554]

[0555] [표 1-7]

54	chG019 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCAGCGCTGCTGCTGTGGATCAGCGGCGCCTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGA GTGACCCCTGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCTGGGCGAGGGCCCAAGCTGCTGATCTACGAGCCAAACCCCTGCAGACC GGCATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGAGCGGCTCCGACTTCACCGTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTTCCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCCCTTGGCGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCGGTGGCGGCTCCCTCC GTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGCGACAGCCTCTGTCTGTG TGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAAT GGCCTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCGTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAG GTGTACGCTTGGGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTC AACCGGGCGAGTGT
10	chG019 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DIQMTQSPSLLSASVGDRLVTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG IPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRA
55	chG019 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTG ACCCCTGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCAAGCTGCTGATCTACGAGCCAAACCCCTGCAGACCGGC ATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGAGCGGCTCCGACTTCACCGTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTTCCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCC
12	chG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	chG019 CDRL2	DANTLQT
14	chG019 CDRL3	QQYYSGWA
56	chG019 중쇄 전체-길이 아미노산 서열	MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFRNFMHWIK QQPGNGLEWIGWIYPGDGETEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYF CARGVYGGFAGGYDFWGGVMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREAL HNHYTQKSLSLSPGK

[0556]

[0557] [표 1-8]

57	chG019 중쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAAGATTCAACGGCAAGGCCACCCTGACCGCCGACAGAAGCAGC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGACCAAGCAGGACAGCGCGGTGACTTT TGCGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCGTGATGGTCACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGCCCAAGCGTCTTCCCGCTG GCACCTCCTCCAAGAGCAGCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGCGGC GTGCACACCTTCCCGCTGTCTGCGAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCT CACACATGCCACCCCTGCCAGCAGCTGAACCTCGGGGGGACCCCTCAGTCTTCTC TCCCCCAGAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGACATGC GTGGTGGTGGCGTGAAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGGAACCAAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCCTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAAC CCTCCCGTCTGGAAGTCCGACCGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTG CACAACCACTACACCCAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
58	chG019 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFMHWIKQDPNGLEWIGWIYPGDGE TEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYFDWQG GVMVTVSS
59	chG019 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAAGATTCAACGGCAAGGCCACCCTGACCGCCGACAGAAGCAGC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGACCAAGCAGGACAGCGCGGTGACTTT TGCGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCGTGATGGTCACCGTCAGCTCA
17	chG019 CDRH1	GYTFTRNFMH
60	chG019 CDRH2	WIYPGDGETE
19	chG019 CDRH3	GVYGGFAGGYDF

[0558]

[0559] [표 1-9]

61	hL02 경쇄 전체-길이 아미노산 서열	MVLQTVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQ QKPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSPRFSGSGSGSDFLTITSSLPEDFATYFCQQYYSG WAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
62	hL02 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACC GGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCGAGCGCTCCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCTCC GTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCCGTGGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGGCTGCGAGGTGACCCACGAGGCGCTGAGCTCCCGCTACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
63	hL02 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQTG VPSRFSGSGSGSDFLTITSSLPEDFATYFCQQYYSGWAFGGGKVEIKRT
64	hL02 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACCGGC GTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCGAGCGCTCCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACG
65	hL03 경쇄 전체-길이 아미노산 서열	MVLQTVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQ QKLGEGPKLLIYDANTLQTGVPSPRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYFCQQYYSG WAFGGGKVEIKRTVAAPSVFIPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[0560]

[0561] [표 1-10]

66	hL03 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATTCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACC GGCGTGCCCGAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCAGCTTCACCGTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCTTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCGGCCCTCC GTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCCTCCGTGGTG TGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGGCAGGTGCAGTGGAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCAGCCTGAGCCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCTGCGAGGTGACCCACAGGGCCTGAGCTCCCCGTCACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
67	hL03 경쇄 가변 영역 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQNIYKNLAWYQOKLGEQPKLLTYDANTLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYSGWAFGGGTKVEIKRT
68	hL03 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCAGATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACCGGC GTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCAGCTTCACCGTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACG
69	hH01 중쇄 전체-길이 아미노산 서열	MKHLWFFLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGGLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYY CARGVYGGFAGGYDFWQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTYWSNGLTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVKPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKLSLSPGK

[0562]

[0563] [표 1-11]

70	hH01 중쇄 전체-길이 뉴클레오티드 서열	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACACGACGACC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGACACCGCGGTGACTAT TGTGCCAGAGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCGCTG GCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCTGGGCTGCCGTGTCAG GACTACTTCCCGGAACCGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACGACGGCG GTGCACACCTTCCCGCTGTCTGTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCACGAAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAACT CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTC TTCCCGCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTGACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC TACCGGGTGGTACCGTCTCACCCTCCTGCACGAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCGAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
71	hH01 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGW IYPGDGE TEYAKFKQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYDFWQG GTLVTVSS
72	hH01 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열	GAAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACACGACGACC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGACACCGCGGTGACTAT TGTGCCAGAGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA

[0564]

[0565] [표 1-12]

73	hH02 중쇄 전체-길이 아미노산 서열	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGGLEWMGW1YPGDGETEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYF CARGVYGGFAGGYDFWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK
74	hH02 중쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGACAGCTGGTGACGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCCAGCGTGAAG GTGTCTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCCGGAACCTCATGCAGTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCGACAGAAAGCACC AGCACCCTTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGATACCGCGGTGACTTCT TGTGCCAGAGGCGGTGTACGGCGGCTTCTGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCTCTG GCACCTCTCTCCAGAGCAGCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCAAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAAGTGAATCAC AAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCACCCCTGCCAGCAGCTGAAGTCTGGGGGGACCTCAGTCTTCTCTC TTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGCAAA
75	hH02 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGW1YPGDGE TEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCARGVYGGFAGGYDFWGG GLVTVSS

[0566]

[0567] [표 1-13]

76	hH02 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	GAAGTGCAAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACTTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCGCAGAGAAGCAACC AGCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGATACCGCGCTGTACTTC TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
77	hH04 중쇄 전체-길이 아미노산 서열	MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRNFMHWIR QAPGGLEWMGWIPGDGETEYAKFGQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSEDYAVYY CARGVYGGFAGGYDFWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVGVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
78	hH04 중쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACTTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGCGCAGCGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCTGACCGCGCAGAGAAGCAACC AGCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGACACCGCGGTACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCAGCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCGCTG GCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCGGAACCGTGACCGTGAGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTGCACTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCGAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCT CACACATGCCACACCTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCTC TTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCAGCGTCTGACCGAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAG AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACTACCCAGAAGAGCTCTCCTGTCTCCCGGCAAA

[0568]

[0569] [표 1-14]

79	hH04 중쇄 가변 영역 아미노산 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFRNFMHWIRQAPGGGLEWMGWITYPGDGE TEYAKKFQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVYGGFAGGYDFWGG GTLVTVSS
80	hH04 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCGTGACCGCCGACAGAAGCACC AGCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCGTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
81	NOV0712 경쇄 전체-길이 아미노산 서열	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQ OKPGKAPKLLIYAVSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSGTF PPTTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNMFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
82	NOV0712 경쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAACTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAACTGCTGATCTACGCCGTGTCCACACTGCAGAGC GGCGTGCCCGACGAGATTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTACAGAGTCCGGCACCTTC CCCCCACCACATTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCC CCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCC GTGGTGTGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGAGTGGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAG GACAGCCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCGTGAAGCAAGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGAGCTCCCCCGTCACCAAG AGCTTCAACAGGGGGGAGTGT
83	NOV0712 중쇄 전체-길이 아미노산 서열	MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGHMHWVR QAPGKLEWVSVISGSGSNTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARQWGSYAFDSWGGTLVTYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNNHY TQKSLSLSPGK

[0570]

[0571] [표 1-15]

84	NOV0712 중쇄 전체-길이 뉴클레오타이드 서열	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGTCTTGTGCGCGCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCCAGGGAATGCACTGGGTGGC CAGGCCCTGGAAAGGAGCTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGGCAGCGGCTCCAAT ACCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG AACACCCGTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGGTGTACTAT TGTGCCAGACAGTGGGGCAGCTACGCCTTCGATTCTTGGGGCCAGGGCACCTCGTG ACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCTGGCACCTCTCTCC AAGAGCACCTCTGGGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACCGTGAAGTGAAGTCAAGCGCCTGACGAGCGGCTGCACACCTTC CCCCGTGTCTGCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTCCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACACACATGCCCA CCCTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGAGCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTGACATGCGTGGTGGTGAC GTGAGCCAGCAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGTGGTG AGCGTCTCAGCGTCTGCAACGAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGC CAGCCCGGGGAACACAGGTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGTACCAAG AACAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACTACAAGACACCCCTCCCGTCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGCAAA
----	-----------------------------------	--

[0572]

[0573] [표 1-16]

87	신호 서열 없이, hH01 중쇄의 성숙한 중쇄 아미노산 서열	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWM GWYIPGDGETEYAQKFQGRVITADTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAR GVYGGFAGGYFDWGGGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGQTQYICNVNHPKSNKVDKRVPEKSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
88	신호 서열 없이, hL02 경쇄의 성숙한 경쇄 아미노산 서열	DIQMTQSPSSLSASVGRVITCKASQNIYKNLAWYQQKPKGAPKLLIYDA NTLQGTGVPSPRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYFPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC

[0574]

[0575] 본 명세서에서, 표 1-1 내지 1-16 을 표 1 이라고 총칭하는 경우가 있다.

[0576] 본 발명의 항체의 예로는, 추가로, CDH6 에 결합하는 인간 항체를 들 수 있다. 항-CDH6 인간 항체란, 인간 염색체 유래의 항체의 유전자 서열만을 갖는 인간 항체를 의미한다. 항-CDH6 인간 항체는 인간 항체의 중쇄 및 경쇄 유전자를 포함하는 인간 염색체 단편을 갖는 인간 항체-생산 마우스를 이용하는 방법에 의해 수득될 수 있다 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997) 16, p. 133-143; Kuroiwa, Y. et al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, p. 3447-3448; Yoshida, H. et al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol. 10, p. 69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, p. 722-727; 등 참조).

[0577] 이와 같은 인간 항체-생산 마우스는 구체적으로는 내재성 면역 글로블린 중쇄 및 경쇄의 유전자좌가 파괴되고, 대신에 효모 인공 염색체 (Yeast artificial chromosome, YAC) 벡터 등을 통하여 인간 면역 글로블린 중쇄 및 경쇄의 유전자좌가 도입된 유전자 재조합 동물로서, 녹아웃 동물 및 트랜스제닉 동물을 제조하고, 이들 동물끼리를 교배시킴으로써 만들어 낼 수 있다.

[0578] 또, 유전자 재조합 기술에 의해, 그러한 인간 항체의 중쇄 및 경쇄의 각각을 코드하는 cDNA, 바람직하게는 그 cDNA 를 포함하는 벡터에 의해 진핵 세포를 형질 전환하고, 유전자 재조합 인간 모노클로날 항체를 생산하는 형질 전환 세포를 배양함으로써, 이 항체를 배양 상청 중에서 얻을 수도 있다.

- [0579] 여기서, 숙주로는 예를 들어 진핵 세포, 바람직하게는 CHO 세포, 림프구나 미엘로마 등의 포유 동물 세포를 사용할 수 있다.
- [0580] 또한, 인간 항체 라이브러리로부터 선별된 파지 디스플레이-유래 인간 항체를 수득하는 방법 (참조 Wormstone, I. M. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43 (7), p. 2301-2308; Carmen, S. et al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1 (2), p. 189-203; Siriwardena, D. et al., Ophthalmology (2002) 109 (3), p. 427-431; 등) 도 공지되어 있다.
- [0581] 예를 들어, 인간 항체의 가변 영역을 단일 사슬 항체 (scFv) 로서 파지 표면에 발현시키고, 항원에 결합하는 파지를 선택하는 파지 디스플레이법 (Nature Biotechnology (2005), 23, (9), p.1105-1116) 을 사용할 수 있다.
- [0582] 항원에 결합함으로써 선택된 파지의 유전자를 해석함으로써, 항원에 결합하는 인간 항체의 가변 영역을 코딩하는 DNA 서열을 결정할 수 있다.
- [0583] 항원에 결합하는 scFv 의 DNA 서열이 명확해지면, 당해 서열을 갖는 발현 벡터를 제조하고, 적당한 숙주에 도입하여 발현시킴으로서 인간 항체를 취득할 수 있다 (국제 공개 제92/01047호, 동 92/20791호, 동 93/06213호, 동 93/11236호, 동 93/19172호, 동 95/01438호, 동 95/15388호, Annu. Rev. Immunol (1994) 12, p.433-455, Nature Biotechnology (2005) 23(9), p.1105-1116).
- [0584] 새롭게 제조된 인간 항체가 본 명세서에 기재된 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체, chG019 항체, H01L02 항체, H02L02 항체, H02L03 항체 또는 H04L02 항체) 중 어느 하나가 결합하는 부분 펩티드 또는 부분 입체 구조에 결합하면, 그 인간 항체가 당해 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체와 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 혹은, 본 명세서에 기재된 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체, chG019 항체, H01L02 항체, H02L02 항체, H02L03 항체 또는 H04L02 항체) 의 CDH6 에 대한 결합에 대하여 그 인간 항체가 경합하는 (예를 들어, 그 인간 항체가 rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체, chG019 항체, H01L02 항체, H02L02 항체, H02L03 항체 또는 H04L02 항체의 CDH6, 바람직하게는 CDH6 의 EC3 에 대한 결합을 방해한다) 것을 확인함으로써, 구체적인 에피토프의 서열 또는 구조가 결정되어 있지 않아도, 그 인간 항체가 본 명세서에 기재된 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체와 동일한 에피토프에 결합한다고 판정할 수 있다. 본 명세서에서, 당해 판정 방법의 적어도 어느 일방의 방법에 의해 인간 항체가 "동일한 에피토프에 결합한다" 라고 판정되었을 경우, 새롭게 제조된 인간 항체가 본 명세서에 기재된 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체와 "동일한 에피토프에 결합한다" 고 할 수 있다. 인간 항체가 동일한 에피토프에 결합한다는 것이 확인되었을 경우, 그 인간 항체가 래트 항-인간 CDH6 항체, 키메라 항-인간 CDH6 항체 또는 인간화 항-인간 CDH6 항체 (예를 들어, rG019 항체, rG055 항체, rG056 항체, rG061 항체, chG019 항체, H01L02 항체, H02L02 항체, H02L03 항체 또는 H04L02 항체) 와 동등한 생물 활성을 가지고 있는 것이 기대된다.
- [0585] 이상의 방법에 의해 얻어진 키메라 항체, 인간화 항체, 또는 인간 항체는, 공지된 방법 등에 의해 항원에 대한 결합 활성을 평가하여, 바람직한 항체를 선발할 수 있다.
- [0586] 항체의 성질을 비교할 때의 다른 지표의 일례로는 항체의 안정성을 들 수 있다. 시차 주사 칼로리메트리 (DSC) 는 단백질의 상대적 구조 안정성이 양호한 지표가 되는 열변성 중점 (T_m) 을 재빠르게 그리고 정확하게 측정할 수 있는 장치이다. DSC 를 사용하여 T_m 값을 측정하여 그 값을 비교함으로써, 열안정성의 차이를 비교할 수 있다. 항체의 보존 안정성은 항체의 열안정성과 어느 정도의 상관을 나타내는 것이 알려져 있고 (Lori Burton, et. al., Pharmaceutical Development and Technology (2007) 12, p.265-273), 열안정성을 지표로 사용하여 바람직한 항체를 선발할 수 있다. 항체를 선발하기 위한 다른 지표로는 적절한 숙주 세포에 있어서의 수량이 높은 것 및 수용액 중에서의 응집성이 낮은 것을 들 수 있다. 예를 들어, 수량이 가장 높은 항체가 가장 높은 열안정성을 나타낸다고는 할 수 없기 때문에, 이상에 서술한 지표에 기초하여 종합적으로 판단하여 인간에 대한 투여에 가장 적합한 항체를 선발할 필요가 있다.
- [0587] 본 발명의 항체에는 항체의 수식체도 포함된다. 당해 수식체란 본 발명의 항체에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는 아미노산 골격에 대한 화학 부분의 결합, N- 결합 또는 O- 결합 탄수화물 사슬의 화학 수식체 등이 포함된다. 생물학적인 수식체에는 번역 후 수식 (예를 들어, N-결합 또는 O-결합 글리코실화, N-말단 또는 C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의

이성화, 메티오닌의 산화, 및 N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환) 된 것, 원핵 생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로서 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 또, 본 발명의 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해서 표지된 항체, 예를 들어, 효소 표지 항체, 형광 표지 항체, 친화성 표지 항체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이와 같은 본 발명의 항체의 수식체는 항체의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.

[0588] 또, 본 발명의 항체에 결합하고 있는 당 사슬 수식을 조절하는 것 (글리코실화, 탈푸코오스화 등) 에 의해, 항체 의존성 세포독성 활성을 증강시키는 것이 가능하다. 항체의 당 사슬 수식의 조절 기술로는 국제 공개 제1999/54342호, 제2000/61739호, 제2002/31140호 등이 알려져 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 항체에는 당해 당 사슬 수식이 조절된 항체도 포함된다.

[0589] 항체 유전자를 일단 단리한 후, 적당한 숙주에 도입하여 항체를 제조하는 경우에는, 적당한 숙주과 발현 벡터의 조합을 사용할 수 있다. 항체 유전자의 구체예로는 본 명세서에 기재된 항체의 중쇄 서열을 코딩하는 유전자, 및 본 명세서에 기재된 항체의 경쇄 서열을 코딩하는 유전자를 조합한 것을 들 수 있다. 숙주 세포를 형질 전환할 때에는, 중쇄 서열 유전자와 경쇄 서열 유전자는 동일한 발현 벡터에 삽입되어 있는 것이 가능하고, 또는 상이한 발현 벡터에 삽입되어 있는 것도 가능하다.

[0590] 진핵 세포를 숙주로서 사용하는 경우, 동물 세포, 식물 세포 또는 진핵 미생물을 사용할 수 있다. 특히, 동물 세포로는 포유류 세포, 예를 들어, 원숭이의 세포인 COS 세포 (Gluzman, Y. Cell (1981) 23, p.175-182, ATCC CRL-1650), 마우스 선유아 세포 NIH3T3 (ATCC No.CRL-1658), 차이나이즈 햄스터 난소 세포 (CHO 세포, ATCC CCL-61) 의 디하이드로 엽산 환원 효소 결손주 (Urlaub, G. and Chasin, L. A. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (1980) 77, p.4126-4220), 및 FreeStyle 293F 세포 (Invitrogen Corp.) 를 들 수 있다.

[0591] 원핵 세포를 숙주로 사용하는 경우에는, 예를 들어, 대장균 (*Escherichia coli*) 또는 고초균 (*Bacillus subtilis*) 을 들 수 있다.

[0592] 이들 세포에 목적으로 하는 항체 유전자를 형질 전환에 의해 도입하고, 형질 전환된 세포를 인 비트로에서 배양함으로써 항체가 얻어진다. 상기 언급된 배양에서, 항체의 서열에 따라 수율이 상이한 경우가 있고, 그러므로 동등한 결합 활성을 갖는 항체 중에서 수율을 지표로 사용하여 의약으로서의 생산되는 것을 선별하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 항체에는 상기 형질 전환된 숙주 세포를 배양하는 공정 및 당해 공정에서 얻어진 배양물로부터 목적으로 하는 항체 또는 당해 항체의 기능성 단편을 채취하는 공정을 포함하는 당해 항체의 제조 방법에 의해 얻어지는 항체도 포함된다.

[0593] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체의 중쇄의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있고 (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995)), 또한, 중쇄 카르복실 말단의 글리신 및 리신의 2 아미노산 잔기가 결실되고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007)). 그러나, 이들 중쇄 서열의 결실 및 수식은 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포독성 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에 따른 항체에는 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중쇄 카르복실 말단의 1 또는 2 개의 아미노산이 결실된 결실체, 및 아미드화된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화된 중쇄) 등도 포함된다. 그러나, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되어 있는 한, 본 발명에 관련된 항체의 중쇄의 카르복실 말단에서 결실된 결실체는 상기의 결실체에 한정되지 않는다.

본 발명에 관련된 항체를 구성하는 2 개의 중쇄는 전장 항체 및 상기의 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중쇄 중 어느 1 종이어도 되고, 상기 군에서 선택되는 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비는 본 발명에 관련된 항체를 생산하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있다.

본 발명에 관련된 항체의 주성분으로는 2 개의 중쇄의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 항체를 들 수 있다.

[0594] 본 발명의 항체의 아이소 타입으로는, 예를 들어 IgG (IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4) 을 들 수 있다. 그 중에서, IgG1 또는 IgG4 가 바람직하다.

[0595] 항체의 생물 활성으로는 일반적으로 항원 결합 활성, 항원과 결합함으로써 그 항원을 발현하는 세포에 내재화되는 활성, 항원의 활성을 중화시키는 활성, 항원의 활성을 증강시키는 활성, 항체 의존성 세포독성 (ADCC) 활성, 보체 의존성 세포독성 (CDC) 활성 및 항체 의존성 세포 매개 식작용 (ADCP) 을 들 수 있다. 본 발명에 따른 항체의 기능은 CDH6 에 대한 결합 활성이고, 바람직하게는 CDH6 과 결합함으로써 CDH6-발현 세포에 내재

화되는 활성이다. 또한, 본 발명의 항체는 세포내재화 활성에 더하여, ADCC 활성, CDC 활성 및/또는 ADCP 활성을 가질 수 있다.

[0596] 얻어진 항체는 균일해질 때까지 정제할 수 있다. 항체의 분리 및 정제는 통상적인 단백질에서 사용되고 있는 분리 및 정제 방법을 사용하면 된다. 예를 들어, 칼럼 크로마토그래피, 필터 여과, 한외 여과, 염석, 투석, 조제용 폴리아크릴아미드 겔 전기 영동, 및 등전점 전기 영동을 적절히 선택 및 조합하면 항체를 분리 및 정제할 수 있지만 (Strategies for Protein Purification and Characterization : A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak et al. eds., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); Antibodies : A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), 분리 및 정제 방법이 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0597] 크로마토그래피로는 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 크로마토그래피, 겔 여과 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 및 흡착 크로마토그래피를 들 수 있다.

[0598] 이들 크로마토그래피는 HPLC 나 FPLC 등의 액체 크로마토그래피를 사용하여 실시할 수 있다.

[0599] 친화성 크로마토그래피에 사용하는 칼럼으로는 프로테인 A 칼럼 및 프로테인 G 칼럼을 들 수 있다. 프로테인 A 를 사용한 칼럼으로서, 예를 들어, Hyper D, POROS, 및 Sepharose F. F. (Pharmacia) 를 들 수 있다.

[0600] 또한, 항원을 고정화시킨 담체를 사용하고, 항원에 대한 결합 활성을 이용하여 항체를 정제할 수도 있다.

[0601] 3. 항-CDH6 항체-약물 접합체

[0602] (1) 약물

[0603] 상기 "2. 항-CDH6 항체의 제조" 에서 취득된 항-CDH6 항체는 링커 구조 부분을 통하여 약물을 결합시킴으로써, 항-CDH6 항체-약물 접합체로 할 수 있다. 약물로는, 링커 구조에 결합할 수 있는 치환기 또는 부분 구조를 갖는 것이면 특별히 제한은 없다. 항-CDH6 항체-약물 접합체는 결합하는 약물에 따라 여러 가지 용도에 사용할 수 있다. 그러한 약물의 예로는 항종양 활성을 갖는 물질, 혈액 질환에 대한 효과를 갖는 물질, 자기 면역 질환에 대한 효과를 갖는 물질, 항염증 물질, 항균 물질, 항진균 물질, 항기생충 물질, 항바이러스 물질, 및 항마취 물질을 들 수 있다.

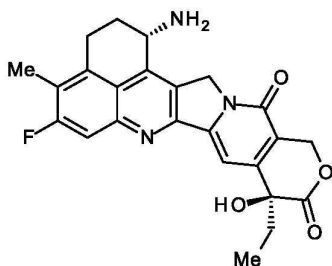
[0604] (1)-1 항종양 화합물

[0605] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체에 결합되는 화합물로서 항종양성 화합물을 사용하는 예에 대하여 이하에 서술한다. 항종양성 화합물로는, 항종양 효과를 갖는 화합물로서, 링커 구조에 결합할 수 있는 치환기 또는 부분 구조를 갖는 것이면 특별히 제한은 없다. 항종양성 화합물은 링커의 일부 또는 전부가 종양 세포 내에서 절단되면 항종양성 화합물 부분이 유리되어 항종양 효과가 발현된다. 링커가 약물과의 결합 부분에서 절단되면 항종양성 화합물이 본래의 구조에서 유리되어 그 본래의 항종양 효과가 발휘된다.

[0606] 상기 "2. 항-CDH6 항체의 제조" 에서 취득된 항-CDH6 항체는 링커 구조 부분을 통하여 항종양성 화합물을 결합시킴으로써, 항-CDH6 항체-약물 접합체로 할 수 있다.

[0607] 본 발명에서 사용되는 항종양성 화합물의 하나의 예로서, 캄토테신 유도체인 엑사테칸 (다음 식으로 나타내는 (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온) 을 바람직하게 사용할 수 있다.

[0608] [화학식 13]



[0609]

[0610] 화합물은, 예를 들어, 미국 특허공개공보 US2016/0297890 호에 기재된 방법이나 그 밖의 공지된 방법으로 수득

할 수 있고, 위치 1 의 아미노기를 링커 구조에 대한 결합 부위로서 바람직하게 사용할 수 있다. 또, 엑사테칸은 링커의 일부가 결합한 상태에서 중앙 세포내에서 유리되는 경우도 있다. 그러나, 이 화합물은 이와 같은 상태에서도 우수한 항종양 효과가 발휘된다.

[0611] 엑사테칸은 캠포테신 구조를 가지므로, 산성 수성 매체 중 (예를 들어, pH 3 정도) 에서는 락톤 고리가 형성된 구조 (폐환체) 로 평형이 치우치고, 한편, 염기성 수성 매체 중 (예를 들어, pH 10 정도) 에서는 락톤 고리가 개환된 구조 (개환체) 로 평형이 치우치는 것이 알려져 있다. 이와 같은 폐환 구조 및 개환 구조에 대응하는 엑사테칸 잔기를 도입한 약물 접합체가어도 동등한 항종양 효과가 기대되고, 이러한 약물 접합체 중 어느 것도 본 발명의 범위에 포함되는 것은 말할 필요도 없다.

[0612] 다른 항종양성 화합물로서 예를 들어, 문헌 (Pharmacological Reviews, 68, p3-19, 2016) 에 기재된 항종양 화합물을 들 수 있다. 그 구체적인 예로서, 독소루비신 (Doxorubicin), 칼리케마이신 (Calicheamicin), 돌라스타틴 (Dorastatin) 10, 모노메틸 아우리스타틴 E (MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F (MMAF) 등의 아우리스타틴류 (Auristatins), DM1, DM4 등의 메이탄시노이드류 (Maytansinoids), 피롤로벤조디아제핀 (pyrrolobenzodiazepine) 2 량체 SG2000 (SJG-136), 캠포테신 유도체 SN-38, CC-1065 등의 듀오카르마이신류 (Duocarmycins), 아마니틴 (Amanitin), 다우노루비신, 마이토마이신 C, 블레오마이신, 시클로시티딘, 빈크리스틴, 빈블레스틴, 메토틱세이트, 백금계 항종양제 (시스플라틴 및 그 유도체), 택솔 및 그 유도체 등을 들 수 있다.

[0613] 항체-약물 접합체에 있어서, 항체 1 분자에 대한 약물의 결합수는, 그 유효성, 안전성에 영향을 미치는 중요한 자이다. 항체-약물 접합체의 제조는, 약물의 결합수가 일정한 수가 되도록, 반응시키는 원료 및 시약의 사용량 등의 반응 조건을 규정하여 실시된다. 저분자 화합물의 화학 반응과는 상이하게, 상이한 수의 약물이 결합한 혼합물로서 얻어지는 것이 통상이다. 항체 1 분자에 대한 약물의 결합수는 평균값, 즉, 평균 약물 결합수로서 특정되고, 표기된다. 원칙적으로 특별히 지정되지 않는 한, 즉, 상이한 약물 결합수를 갖는 항체-약물 접합체 혼합물에 포함되는 특정한 약물 결합수를 갖는 항체-약물 접합체를 나타내는 경우를 제외하고, 약물의 결합수는 평균값을 의미한다. 항체 분자에 대한 엑사테칸 분자의 결합수는 컨트롤 가능하고, 1 항체당 약물 평균 결합수로서, 1 내지 10 개 정도의 엑사테칸 분자를 결합시킬 수 있다. 엑사테칸 분자의 수는 바람직하게는 2 내지 8 개, 3 내지 8 개, 4 내지 8 개, 5 내지 8 개, 6 내지 8 개, 7 내지 8 개이고, 보다 바람직하게는 5 내지 8 개이고, 더욱 바람직하게는 7 내지 8 개이고, 더욱 더 바람직하게는 8 개이다. 또한, 당업자이면 본원의 실시예의 기재로부터 항체 분자에 필요한 수의 약물을 결합시키는 반응을 설계할 수 있어, 엑사테칸 분자의 결합수를 컨트롤한 항체-약물 접합체를 취득할 수 있다.

[0614] (2) 링커 구조

[0615] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체에 있어서 약물을 항-CDH6 항체에 접합시키는 링커 구조에 대하여 설명할 것이다.

[0616] 본원의 항체-약물 접합체에 있어서, 항-CDH6 항체와 약물을 결합하는 링커 구조는, 항체-약물 접합체로서 사용할 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 링커 구조는 사용 목적에 따라 적절히 선택하여 사용할 수도 있다. 링커 구조의 일례로는 공지 문헌 (Pharmacol Rev 68: 3-19, January 2016, Protein Cell DOI 10.1007/s13238-016-0323-0 등) 에 기재된 링커를 들 수 있다. 링커 구조의 더욱 구체적인 예로는 VC (발린-시트룰린), MC (말레이미도카프로일), SMCC (숙신이미딜 4-(N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실레이트), SPP (N-숙신이미딜 4-(2-피리딜디티오)펜타노에이트), SS (디설파이드), SPDB (N-숙신이미딜 4-(2-피리딜디티오)부티레이트), SS/하이드라존, 하이드라존 및 카르보네이트를 들 수 있다.

[0617] 다른 일례로는, 예를 들어, 미국 특허 공개공보 US2016/0297890 에 기재된 링커 구조 (일례로서, 단락 [0260] 내지 [0289] 에 기재된 것) 를 들 수 있다. 이하에 나타내는 링커 구조를 바람직하게 사용할 수 있다. 이하에 나타내는 구조의 좌단이 항체와의 결합 부위이고, 우단이 약물과의 결합 부위이라는 점에 유의한다. 또한, 하기 제시된 링커 구조에서 GGFG (SEQ ID NO:89) 는 펩티드 결합을 통해 연결된 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신 (GGFG) (SEQ ID NO:89) 으로 이루어진 아미노산 서열을 나타낸다.

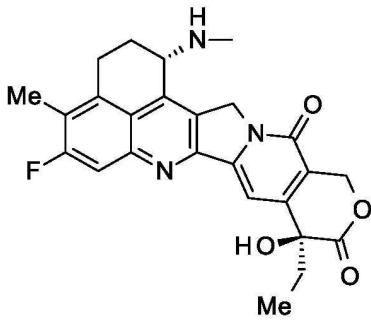
[0618] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,

[0619] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-,

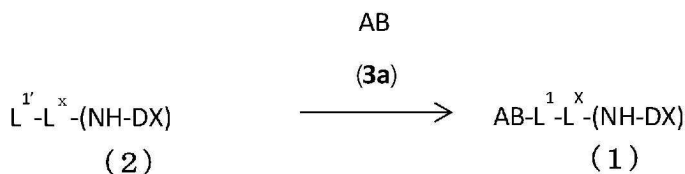
[0620] -(숙신이미드-3-일-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-,

- [0621] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,
- [0622] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및
- [0623] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.
- [0624] 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:
- [0625] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,
- [0626] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및
- [0627] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.
- [0628] 더 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:
- [0629] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및
- [0630] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.
- [0631] 항체는 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})$ 의 말단 (예를 들어, $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 에 있어서는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 가 결합하는 말단과는 반대측의 말단 (좌측 말단))에서 결합하고, 항종양성 화합물은 항체가 결합하는 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})$ 말단과는 반대측의 말단 (상기 예에서는 우측 말단의 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ 의 카르보닐기)에서 결합한다. $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 는 다음 식으로 나타내는 구조를 갖는다:
- [0632] [화학식 14]
-
- [0633]
- [0634] 이 부분 구조에 있어서의 위치 3가 항-CDH6 항체에 대한 결합 부위이다. 이 위치 3에서의 그 항체와의 결합은 티오에테르를 형성하여 결합하는 것이 특징이다. 이 구조 부분의 위치 1의 질소 원자는 이 구조가 포함되는 링커 내에 존재하는 메틸렌의 탄소 원자와 결합한다.
- [0635] 약물로서 엑사테칸을 갖는 본 발명의 항체-약물 접합체에서, 하기 제시된 임의의 구조를 갖는 약물-링커 구조 부분이 항체에 대한 접합을 위해 바람직하다. 이들 약물-링커 구조 부분은, 1 항체당 평균 결합수가 1 내지 10 이면 되지만, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 5 내지 8 이고, 더욱 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 8 이다.
- [0636] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
- [0637] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
- [0638] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
- [0639] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
- [0640] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$, 및
- [0641] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.
- [0642] 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:

- [0643] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$,
- [0644] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$, 및
- [0645] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.
- [0646] 더 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:
- [0647] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$, and
- [0648] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$.
- [0649] $-(\text{NH-DX})$ 는 다음 식으로 나타내는 구조를 갖고:
- [0650] [화학식 15]



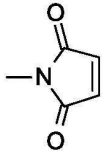
- [0651] .
- [0652] 엑사테칸의 위치 1 의 아미노기의 수소 원자 1 개가 제거되어 생성되는 기를 나타낸다.
- [0653] (3) 항체-약물 접합체의 제조 방법
- [0654] 본 발명의 항체-약물 접합체에 사용할 수 있는 항체는 상기 "2. 항-CDH6 항체의 제조" 의 항 및 실시예에 기재된 내재화 활성을 갖는 항-CDH6 항체 또는 그 항체의 기능성 단편이면 특별히 제한이 없다.
- [0655] 다음으로, 본 발명의 항체-약물 접합체의 대표적인 제조 방법에 대해 설명한다. 이하에 있어서, 화합물을 나타내기 위해 각 반응식 중에 나타내는 "화합물 번호" 를 사용한다는 점에 유의한다. 구체적으로, 각 화합물을 "식 (1) 의 화합물", "화합물 (1)" 등이라고 칭한다. 또, 이 이외의 번호의 화합물에 대해서도 동일하게 기재한다.
- [0656] (3)-1 제조 방법 1
- [0657] 하기 식 (1) 로 나타내는 항체-약물 접합체 중, 티오에테르를 통하여 항-CDH6 항체와 링커 구조가 결합하고 있는 것은 항-CDH6 항체를 환원하여 디설파이드 결합을 술포하이드릴기로 변환한 항체와, 이미 알려진 방법에 의해 입수할 수 있는 화합물 (2) (예를 들어, US2016/297890호 공개특허공보에 기재된 방법 (예를 들어 단락 [0336] 내지 [0374] 에 기재된 방법) 으로 입수 가능) 를 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이 항체-약물 접합체는, 예를 들어, 하기 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0658] [수식 1]



- [0659] .
- [0660] 식 중 AB 는 술포하이드릴기를 갖는 항체를 나타내며, 여기서
- [0661] L^1 은 $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-$ 로 나타내는 구조를 갖고,

[0662] $L^{1'}$ 는 다음 식으로 나타내는 말레이미딜기를 나타낸다.

[0663] [화학식 16]



[0664]

[0665] $-L^{1'}-L^X$ 는 이하의 식 중 어느 하나로 나타내는 구조를 갖는다:

[0666] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

[0667] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

[0668] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

[0669] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

[0670] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및

[0671] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.

[0672] 이 중에서, 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:

[0673] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$,

[0674] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및

[0675] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.

[0676] 더욱 바람직한 것은 다음과 같다:

[0677] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$, 및

[0678] $-(\text{숙신이미드-3-일-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$.

[0679] 상기의 반응식에 있어서, 항체-약물 접합체 (1) 는 약물로부터 링커 말단까지의 구조 부분 1 개가 1 개의 항체에 대해 결합한 구조를 갖는 것으로 이해될 수 있다. 그러나, 이것은 설명을 위한 편의적인 기재로서, 실제로는 당해 구조 부분이 1 개의 항체 분자에 대해 복수개가 결합하고 있는 경우가 많다. 이 상황은 이하의 제조 방법의 설명에 있어서도 동일하다.

[0680] 구체적으로, 이미 알려진 방법에 의해 입수할 수 있는 화합물 (2) (예를 들어, US2016/297890호 공개특허공보에 기재된 방법으로 입수 가능 (예를 들어 단락 [0336] 내지 [0374] 에 기재된 방법으로 입수 가능)) 과 술포하이드리드를 갖는 항체 (3a) 를 반응시킴으로써 항체-약물 접합체 (1) 을 제조할 수 있다.

[0681] 술포하이드리드를 갖는 항체 (3a) 는 당업자에게 주지된 방법으로 얻을 수 있다 (Hermanson, G. T., Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996)). 방법의 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다: Traut's 시약을 항체의 아미노기와 반응시킨다; N-숙신이미딜 S-아세틸티오알카노에이트를 항체의 아미노기와 반응시킨 후, 히드록실아민과 반응시킨다; N-숙신이미딜 3-(피리디디티오)프로피오네이트를 항체와 반응시킨 후, 환원제와 반응시킨다; 항체를 디티오프로판올, 2-메르캅토에탄올, 또는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 히드록로라이드 (TCEP) 등의 환원제와 반응시켜 항체 내 사슬간 디설파이드 결합을 환원하여 술포하이드리드를 생성시킨다.

[0682] 구체적으로, 사슬간 디설파이드 결합이 일부 또는 완전히 감소된 항체는 항체 중 사슬간 디설파이드 결합 당 0.3 내지 3 몰 당량의 TCEP 를 환원제로서 사용하고, 킬레이트화제를 함유하는 완충액에서 환원제를 항체와 반응시킴으로써 수득될 수 있다. 킬레이트제로는, 예를 들어 에틸렌디아민사아세트산 (EDTA) 이나 디에틸

렌트리아민 5 아세트산 (DTPA) 등을 들 수 있다. 이 킬레이트제를 1 mM 내지 20 mM 의 농도로 사용하면 된다. 완충액으로는, 인산나트륨이나 붕산나트륨, 아세트산나트륨 용액 등을 사용할 수 있다. 구체적인 예에 있어서, 항체를 4 °C 내지 37 °C 에서 1 내지 4 시간 TCEP 와 반응시킴으로써 부분적 혹은 완전히 환원된 술포하이드릴기를 갖는 항체 (3a) 를 얻을 수 있다.

[0683] 또한, 여기서 술포하이드릴기를 약물-링커 부분에 추가시키는 반응을 실시시킴으로써 티오에테르 결합에 의해 약물-링커 부분을 결합시킬 수 있다.

[0684] 다음으로, 술포하이드릴기를 갖는 항체 (3a) 1 개당, 2 내지 20 몰당량의 화합물 (2) 을 사용하여, 항체 1 개당 2 개 내지 8 개의 약물이 결합한 항체-약물 접합체 (1) 을 제조할 수 있다. 구체적으로는, 술포하이드릴기를 갖는 항체 (3a) 를 포함하는 완충액에, 화합물 (2) 를 용해시킨 용액을 첨가하여 반응시키면 된다. 여기서, 완충액으로는, 아세트산나트륨 용액, 인산나트륨이나 붕산나트륨 등을 사용하면 된다. 반응시의 pH 는 5 내지 9 이고, 보다 바람직하게는 pH 7 부근에서 반응시키면 된다. 화합물 (2) 를 용해시키는 용매로는, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸-2-피리돈 (NMP) 등의 유기 용매를 사용할 수 있다. 1 내지 20% v/v 의 유기 용매에 용해된 화합물 (2) 를 함유하는 용액을 술포하이드릴기를 갖는 항체 (3a) 를 함유하는 완충액에 첨가함으로써 반응이 수행될 수 있다. 반응 온도는 0 내지 37°C, 더욱 바람직하게는 10 내지 25°C 이고, 반응 시간은 0.5 내지 2 시간이다. 미반응 화합물 (2) 의 반응성을 티올-함유 시약으로 탈활성화시킴으로써 반응이 종결될 수 있다. 티올-함유 시약은, 예를 들어, 시스테인 또는 N-아세틸-L-시스테인 (NAC) 이다. 보다 구체적으로는, NAC 를, 사용한 화합물 (2) 에 대하여 1 내지 2 몰당량 첨가하고, 실온에서 10 내지 30 분 인큐베이트함으로써 반응을 종료할 수 있다.

[0685] (4) 항체-약물 접합체의 동정

[0686] 제조한 항체-약물 접합체 (1) 는, 이하의 공통 조작에 의해 농축, 버퍼 교환, 정제, 항체 농도 및 항체 1 분자 당 약물 평균 결합수의 측정을 실시하여, 항체-약물 접합체 (1) 의 동정을 실시할 수 있다.

[0687] (4) -1 통상적 절차 A: 항체 또는 항체-약물 접합체의 수성 용액의 농축

[0688] Amicon Ultra (50,000 MWC0, Millipore Corporation) 의 용기 내에 항체 혹은 항체-약물 접합체 용액을 넣고, 원심기 (Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc.) 를 사용한 원심 조작 (2000 G 내지 3800 G 로 5 내지 20 분간 원심) 으로 항체 혹은 항체-약물 접합체 용액을 농축하였다.

[0689] (4) -2 통상적 절차 B: 항체 농도의 측정

[0690] UV 측정기 (Nanodrop 1000, Thermo Fisher Scientific Inc.) 를 사용하여, 메이커 규정의 방법에 따라 항체 농도의 측정을 실시하였다. 그 때, 항체마다 상이한 280 nm 흡광 계수 ($1.3 \text{ mLmg}^{-1} \text{cm}^{-1}$ 내지 $1.8 \text{ mLmg}^{-1} \text{cm}^{-1}$) 를 사용하였다.

[0691] (4) -3 통상적 절차 C: 항체를 위한 완충제 교환

[0692] Sephadex G-25 담체를 사용한 NAP-25 칼럼 (Cat. No. 17-0852-02, GE Healthcare Japan Corporation) 을 메이커 규정의 방법에 따라 염화나트륨 (50 mM) 및 EDTA (2 mM) 를 포함하는 인산 완충액 (50 mM, pH 6.0) (본 명세서에서 PBS6.0/EDTA 라고 칭한다) 으로 평형화시켰다. 항체의 수성 용액을 NAP-25 칼럼 당 2.5 mL 의 양으로 적용하고, 그 후 3.5 mL 의 PBS6.0/EDTA 로 용출된 분획 (3.5 mL) 을 수집했다. 상기 분획을 통상적 절차 A 에 의해 농축하였다. 통상적 절차 B 를 사용하여 항체 농도를 측정한 후에, PBS6.0/EDTA 를 사용하여 항체 농도를 20 mg/mL 로 조정했다.

[0693] (4) -4 통상적 절차 D: 항체-약물 접합체의 정제

[0694] NAP-25 칼럼을 임의의 상업적으로 입수가 가능한 완충액 예컨대 소르비톨 (5%) 을 함유하는 아세테이트 완충제 (10 mM, pH 5.5; 본 명세서에서 ABS 로서 언급됨) 로 평형시켰다. 이 NAP-25 칼럼에 항체-약물 접합체 반응 수용액 (약 2.5 mL) 을 올리고, 메이커 규정의 양의 완충액으로 용출시킴으로써, 항체 획분을 분취하였다. 이 분취 획분을 다시 NAP-25 칼럼에 올리고 완충액으로 용출시키는 겔 여과 정제 조작을 합계 2 내지 3 회 반복함으로써, 미결합의 약물 링커나 저분자 화합물 (트리스(2-카르복시에틸)포스핀염산염 (TCEP), N-아세틸-L-시스테인 (NAC), 및 디메틸설폭사이드) 을 제거한 항체-약물 접합체를 얻었다.

[0695] (4) -5 통상적 절차 E: 항체-약물 접합체 중 항체 농도 및 항체 분자 당 결합된 약물 분자의 평균수의 측정.

[0696] 항체-약물 접합체에 있어서의 결합 약물 농도는, 항체-약물 접합체 수용액의 280 nm 및 370 nm 의 2 파장에 있

어서의 UV 흡광도를 측정한 후에 하기의 계산을 실시함으로써, 산출할 수 있다.

[0697] 어느 파장에 있어서의 전체 흡광도는 계 내에 존재하는 모든 광흡수 화학종의 흡광도의 합과 동일하다 [흡광도의 가성성]. 그러므로, 항체와 약물의 콘주게이션 전후에 있어서, 항체 및 약물의 몰 흡광 계수에 변화가 없다고 가정하면, 항체-약물 접합체에 있어서의 항체 농도 및 약물 농도는 하기의 관계식으로 나타낸다.

$$A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = \epsilon_{D,280}C_D + \epsilon_{A,280}C_A \quad \text{식 (1)}$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = \epsilon_{D,370}C_D + \epsilon_{A,370}C_A \quad \text{식 (2)}$$

[0700] 여기서, A_{280} 은 280 nm 에 있어서의 항체-약물 접합체 수용액의 흡광도를 나타내고, A_{370} 은 370 nm 에 있어서의 항체-약물 접합체 수용액의 흡광도를 나타내고, $A_{A,280}$ 은 280 nm 에 있어서의 항체의 흡광도를 나타내고, $A_{A,370}$ 은 370 nm 에 있어서의 항체의 흡광도를 나타내고, $A_{D,280}$ 은 280 nm 에 있어서의 접합체 전구체의 흡광도를 나타내고, $A_{D,370}$ 은 370 nm 에 있어서의 접합체 전구체의 흡광도를 나타내고, $\epsilon_{A,280}$ 은 280 nm 에 있어서의 항체의 몰 흡광 계수를 나타내고, $\epsilon_{A,370}$ 은 370 nm 에 있어서의 항체의 몰 흡광 계수를 나타내고, $\epsilon_{D,280}$ 은 280 nm 에 있어서의 접합체 전구체의 몰 흡광 계수를 나타내고, $\epsilon_{D,370}$ 은 370 nm 에 있어서의 접합체 전구체의 몰 흡광 계수를 나타내고, C_A 는 항체-약물 접합체에 있어서의 항체 농도를 나타내고, C_D 는 항체-약물 접합체에 있어서의 약물 농도를 나타낸다.

[0701] 여기서, $\epsilon_{A,280}$, $\epsilon_{A,370}$, $\epsilon_{D,280}$, 및 $\epsilon_{D,370}$ 은 사전에 준비한 값 (계산 추정값 혹은 화합물의 UV 측정으로부터 얻어진 실측값) 이 사용된다. 예를 들어, $\epsilon_{A,280}$ 은 항체의 아미노산 서열로부터 이미 알려진 계산 방법 (Protein Science, 1995, vol.4, 2411-2423) 에 의해 추정할 수 있다. $\epsilon_{A,370}$ 은 통상 제로이다. $\epsilon_{D,280}$ 및 $\epsilon_{D,370}$ 은 사용하는 접합체 전구체를 어느 몰 농도로 용해시킨 용액의 흡광도를 측정함으로써 람베르트-비어의 법칙 (흡광도 = 몰 농도 $\times$ 몰 흡광 계수 $\times$ 셀 광로 길이) 에 의해 얻을 수 있다. 항체-약물 접합체 수용액의 A_{280} 및 A_{370} 을 측정하고, 이들 값을 식 (1) 및 (2) 에 대입하여 연립 방정식을 푸는 것에 의해 C_A 및 C_D 를 구할 수 있다. 또한 C_D 를 C_A 로 나눔으로써 1 항체당 약물 평균 결합수를 구할 수 있다.

[0702] (4) -6 통상적 절차 F: 항체-약물 접합체 중 항체 분자 당 결합된 약물 분자의 평균수의 측정 - (2)

[0703] 항체-약물 접합체에 있어서의 항체 1 분자당 약물 평균 결합수는 전술한 "(4)-5 공통 조작 E" 에 더하여, 이하의 방법을 사용하는 고속 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석에 의해서도 구할 수 있다. 이하에, 항체와 약물 링커가 디설파이드 결합하고 있는 경우의 HPLC 에 의한 약물 평균 결합수의 측정 방법을 기재한다. 당 업자는 이 방법을 참조하여, 항체와 약물 링커의 결합 양식에 의존하여 적절히, HPLC 에 의해 약물 평균 결합수를 측정할 수 있다.

[0704] F-1. HPLC 분석용 샘플의 조제 (항체-약물 접합체의 환원)

[0705] 항체-약물 접합체 용액 (약 1 mg/ml, 60 μ l) 을 디티오프레이톨 (DTT) 수용액 (100 mM, 15 μ l) 과 혼합한다. 혼합물을 37 $^{\circ}$ C 에서 30 분 인큐베이트함으로써, 항체-약물 접합체의 경쇄 및 중쇄간의 디설파이드 결합을 절단한다. 결과로 얻은 샘플을 HPLC 분석에 사용한다.

[0706] F-2. HPLC 분석

[0707] HPLC 분석을 하기의 측정 조건으로 실시한다.

[0708] HPLC 시스템: Agilent 1290 HPLC 시스템 (Agilent Technologies, Inc.)

[0709] 검출기: 자외선 흡광 분광계 (측정 파장: 280 nm)

[0710] 컬럼: ACQUITY UPLC BEH Phenyl (2.1 $\times$ 50 mm, 1.7 μ m, 130 옹스트룀; Waters Corp., P/N 186002884)

[0711] 컬럼 온도: 80 $^{\circ}$ C

[0712] 이동상 A: 0.10% 트리플루오로아세트산 (TFA) 및 15% 2-프로판올을 포함하는 수용액

[0713] 이동상 B: 0.075% TFA 및 15% 2-프로판올을 포함하는 아세토니트릴 용액

[0714] 구매 프로그램: 14%-36% (0 분-15 분), 36%-80% (15 분-17 분), 80%-14% (17 분-17.01 분), 및 14% (17.01 분-25 분)

[0715] 샘플 주입량: 10 μ L

[0716] F-3. 데이터 해석

[0717] F-3-1. 약물이 결합하고 있지 않은 항체의 경쇄 (L0) 및 중쇄 (H0) 에 비해, 약물이 결합한 경쇄 (약물이 i 개 결합한 경쇄: L_i) 및 약물이 결합한 중쇄 (약물이 i 개 결합한 중쇄: H_i) 는 결합한 약물의 수에 비례하여 소수성이 증가하여 유지 시간이 커진다. 그러므로, 이들 사슬은, 예를 들어, L0 및 L1 또는 H0, H1, H2, 및 H3 의 순서로 용출된다. L0 및 H0 의 유지 시간 비교에 의해 검출 피크를 L0, L1, H0, H1, H2, 및 H3 중 어느 것에 할당할 수 있다. 약물 결합수는 당업자에 의해 정의될 수 있지만, 바람직하게는 L0, L1, H0, H1, H2, 및 H3 이다.

[0718] F-3-2. 약물 링커는 UV 를 흡수하므로, 약물 링커 분자의 결합수에 따라 경쇄 또는 중쇄 및 약물 링커의 물 흡광 계수를 사용하여 하기 식에 따라 피크 면적값의 보정을 실시한다.

[0719] [수식 2]

$$i \text{ 개 약물 분자(들)에 결합된 경쇄의 피크 면적의 교정된 값 } (A_{Li}) = \text{피크 면적} \\ \times \frac{\text{경쇄의 물 흡광 계수}}{\text{경쇄의 물 흡광 계수} + \text{접합된 약물 분자의 수 (i)} \\ \times \text{약물 링커의 물 흡광 계수}}$$

[0720]

[0721] [수식 3]

$$i \text{ 개 약물 분자(들)에 결합된 중쇄의 피크 면적의 교정된 값 } (A_{Hi}) = \text{피크 면적} \\ \times \frac{\text{중쇄의 물 흡광 계수}}{\text{중쇄의 물 흡광 계수} + \text{접합된 약물 분자의 수 (i)} \\ \times \text{약물 링커의 물 흡광 계수}}$$

[0722]

[0723] 이 맥락에서, 알려진 계산 방법 (Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423) 에 의해 각각의 항체의 경쇄 또는 중쇄의 아미노산 서열로부터 추정된 값은 항체의 경쇄 또는 중쇄의 물 흡광 계수 (280 nm) 로서 사용될 수 있다. H01L02 의 경우, 그 항체의 아미노산 서열에 따라, 경쇄의 물 흡광 계수로서 31710 을, 중쇄의 물 흡광 계수로서 79990 을 추정값으로서 사용하였다. 약물 링커의 물 흡광 계수 (280 nm) 는, 각 약물 링커를 메르캅토에탄올 또는 N-아세틸시스테인과 반응시켜 말레이미드기를 숙신이미드 티오에테르로 변환한 화합물의 실측의 물 흡광 계수 (280 nm) 를 사용하였다. 흡광도를 측정하는 파장은 당업자에 의해 적절히 설정될 수 있지만, 바람직하게는 항체의 피크가 측정될 수 있는 파장이고, 보다 바람직하게는 280 nm 이다.

[0724] F-3-3. 각각의 사슬의 피크 면적 비 (%) 는 하기 수식에 따라 피크 면적의 보정된 값의 전체에 대해 계산된다.

[0725] [수식 4]

$$i \text{ 개 약물 분자(들)에 결합된 경쇄의 피크 면적비} = \frac{A_{Li}}{A_{L0} + A_{Li}} \times 100 \\ i \text{ 개 약물 분자(들)에 결합된 중쇄의 피크 면적비} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0} + A_{H1} + A_{H2} + A_{H3}} \times 100$$

[0726]

A_{Li} 및 A_{Hi} : L_i 및 H_i, 각각의 피크 면적의 교정된 값

[0727] F-3-4. 항체-약물 접합체 중 항체 분자 당 접합된 약물 분자의 평균수는 하기 수식에 따라 계산된다.

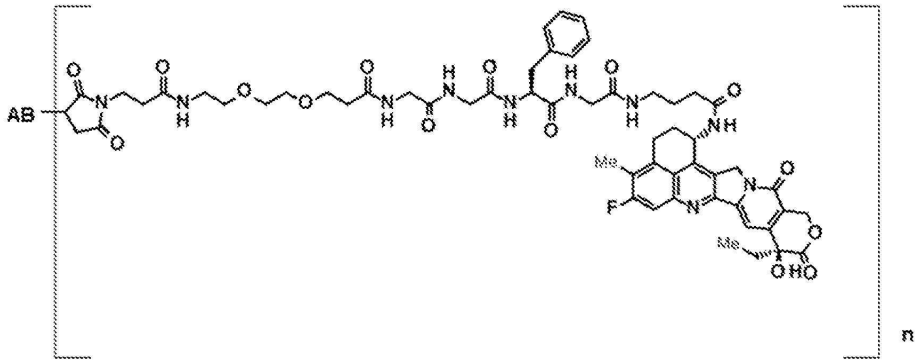
[0728] 약물 평균 결합수 = (L₀ 피크 면적비 x 0 + L₁ 피크 면적비 x 1 + H₀ 피크 면적비 x 0 + H₁ 피크 면적비 x 1 +

$$H_2 \text{ 피크 면적비} \times 2 + H_3 \text{ 피크 면적비} \times 3) / 100 \times 2$$

[0729] 또한, 항체-약물 접합체의 양을 확보하기 위해, 동일한 조건으로 제조하여 얻어진 약물 평균 결합수가 거의 동일한 (예를 들어 ± 1 정도) 복수의 항체-약물 접합체를 혼합하여 새로운 로트로 할 수 있다. 그 경우, 평균 약물수는 혼합 전의 평균 약물수의 사이에 들어간다.

[0730] 본 발명의 항체-약물 접합체의 하나의 구체예로는 다음 식으로 나타내는 구조를 갖는 항체-약물 접합체를 들 수 있다:

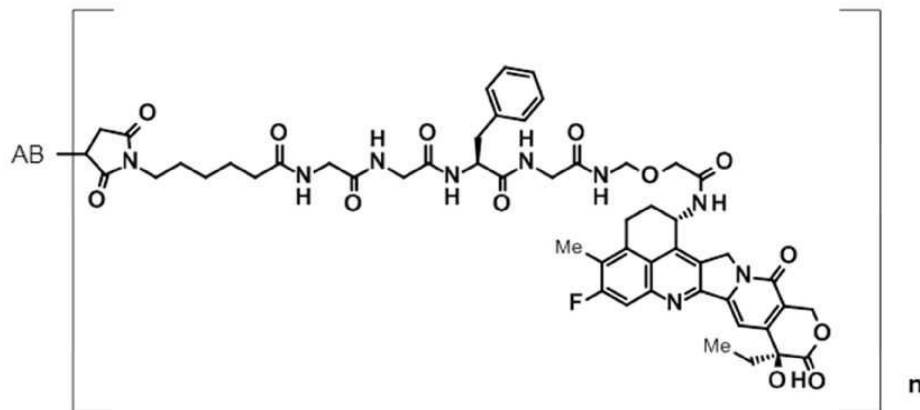
[0731] [화학식 17]



[0732]

[0733] 또는 다음 식:

[0734] [화학식 18]



[0735]

[0736] 여기서, AB 는 본 명세서에서 개시되는 항-CDH6 항체를 나타내고, 항체 유래의 술포하이드릴기를 통하여 결합 링커와 결합하고 있다. 여기서, n 은 말하자면 DAR (Drug-to-Antibody Ratio) 과 동일한 의미이고, 1 항체당 약물 항체비를 나타낸다. 구체적으로는, n 은 항체 1 분자에 대한 약물의 결합수를 나타내지만, 이것은 평균값, 즉, 평균 약물 결합수로서 특정되고, 표기되는 수치이다. 본 발명의 [화학식 17] 또는 [화학식 18] 으로 나타내는 항체-약물 접합체의 경우, 통상의 절차 F 에 의한 측정으로, n 은 2 내지 8 일 수 있고, 바람직하게는 5 내지 8 이고, 더욱 바람직하게는 7 내지 8 이고, 더욱 더 바람직하게는 8 이다.

[0737] 본 발명의 항체 약물-접합체의 일례로서, 상기 식 [화학식 17] 또는 [화학식 18] 으로 나타내는 구조를 갖는 항체 약물-접합체로서, AB 로 나타내는 항체가 이하의 항체 (a) 내지 (g) 로 이루어지는 군에서 선택되는 어느 하나의 항체 또는 그 항체의 기능성 단편을 포함하는 항체-약물 접합체 또는 그 항체-약물 접합체의 약리학상 허용되는 염을 들 수 있다:

[0738] (a) SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체;

[0739] (b) SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진

어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체;

[0740] (c) SEQ ID NO: 61 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체;

[0741] (d) SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 69 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체;

[0742] (e) SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 73 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체;

[0743] (f) SEQ ID NO: 65 에 제시된 경쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 21 내지 233 에서의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄 및 SEQ ID NO: 77 에 제시된 중쇄 전체-길이 아미노산 서열 중 위치 20 내지 471 에서의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄로 이루어진 항체; 및

[0744] (g) 항체 (a) 내지 (f) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 항체로서, 중쇄 또는 경쇄는 N-결합 글리코실화, O-결합 글리코실화, N-말단 프로세싱, C-말단 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화, N-말단에 메티오닌 잔기의 부가, 프롤린 잔기의 아미드화, 및 N-말단 글루타민 또는 N-말단 글루탐산의 피로글루탐산으로의 전환, 및 카르복실 말단으로부터 1 개 또는 2 개의 아미노산의 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 개 또는 2 개 이상의 수식을 포함하는 항체.

[0745] 4. 의약

[0746] 상기 "2. 항-CDH6 항체의 제조" 의 항 및 실시예에 기재된 본 발명의 항-CDH6 항체 또는 그 항체의 기능성 단편은 종양 세포 표면의 CDH6 에 결합하여, 내재화 활성을 가지므로, 단독으로 혹은 다른 약제와 조합하여 의약으로서, 특히 신세포 종양 및 난소 종양 등의 암, 예를 들어, 신세포암종, 투명 신세포암종, 유두상 신세포암종, 난소암, 난소 장액성 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 윌름스 종양 또는 신경모세포종의 치료제로서 사용할 수 있다.

[0747] 또, 본 발명의 항-CDH6 항체 또는 그 항체의 기능성 단편은 CDH6 을 발현하고 있는 세포의 검출에 사용할 수 있다.

[0748] 또한, 본 발명의 항-CDH6 항체 또는 그 항체의 기능성 단편은 내재화 활성을 가지므로, 항체-약물 접합체에 사용하는 항체로서 제공할 수 있다.

[0749] 세포독성 활성화와 같은 항종양 활성을 갖는 약물을 약물로서 사용하는 경우, 상기 섹션 "3. 항-CDH6 항체-약물 접합체" 및 실시예에 기재된 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체는 항-CDH6 항체 및/또는 내재화 활성을 갖는 항체의 기능적 단편, 및 세포독성 활성화와 같은 항종양 활성을 갖는 약물의 접합체이다. 이러한 항-CDH6 항체-약물 접합체는 CDH6 을 발현하고 있는 암세포에 대하여 항종양 활성을 나타내므로, 의약으로서, 특히 암에 대한 치료제 및/또는 예방제로서 사용할 수 있다.

[0750] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체는 대기 중에 방치하거나 또는 재결정이나 정제 조작을 하거나 함으로써, 수분을 흡수하거나 혹은 흡착수가 부착되는 등을 하여, 예를 들어, 수화물이 되는 경우가 있다. 그러한 화합물 또는 물을 함유하는 약리학적으로 허용가능한 염도 본 발명에 포함된다.

[0751] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체가 아미노기 등의 염기성 기를 갖는 경우, 원하는 바에 따라 약리학적으로 허용가능한 산-부가염을 형성할 수 있다. 그러한 산 부가염으로는 예를 들어 불화수소산염, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염 등의 할로젠화 수소산염; 질산염, 과염소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염; 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 에탄술폰산염 등의 저급 알칸술폰산염; 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등의 아릴술폰산염; 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말산염, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 말레산염 등의 유기산염; 및 오르니틴산염, 글루탐산염, 아스파르트산염 등의 아미노산염 등을 들 수 있다.

[0752] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체가 카르복시기 등의 산성 기를 갖는 경우, 원하는 바에 따라 약리학적으로

허용가능한 염기 부가염을 형성할 수 있다. 그러한 염기 부가염으로는 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 리튬염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염; 암모늄염 등의 무기염; 디벤질아민염, 모르폴린염, 페닐글리신 알킬 에스테르염, 에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에틸아민염, 트리에틸아민염, 시클로헥실아민염, 디시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 디에탄올아민염, N-벤질-N-(2-페닐에톡시)아민염, 피페라진염, 테트라메틸암모늄염, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다.

[0753] 본 발명은 또한 항체-약물 접합체를 구성하는 원자의 1 이상이 그 원자의 동위원소로 치환된 항-CDH6 항체-약물 접합체를 포함할 수 있다. 동위원소에는 방사성 동위원소 및 안정 동위원소의 2 종류가 존재한다. 동위원소의 예로는 예를 들어, 수소의 동위원소 (2H 및 3H), 탄소의 동위원소 (11C, 13C 및 14C), 질소의 동위원소 (13N 및 15N), 산소의 동위원소 (15O, 17O 및 18O), 불소의 동위원소 (18F) 등을 들 수 있다. 동위원소로 표지된 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물은, 예를 들어, 치료제, 예방제, 연구 시약, 어세이 시약, 진단제, 인 비보 화학 진단제 등으로서 유용하다. 동위원소로 표지된 항체-약물 접합체, 및 동위원소로 표지된 항체-약물 접합체의 임의의 비의 혼합물도 모두 본 발명에 포함된다. 동위원소로 표지된 항체-약물 접합체는 당해 분야에서 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 후술하는 본 발명의 제조 방법에 있어서의 원료 대신에 동위원소로 표지된 원료를 사용함으로써 제조할 수 있다.

[0754] 인 비트로에서의 세포독성은 예를 들어, 세포의 증식 억제 활성으로 측정할 수 있다. 예를 들어, CDH6 을 과잉 발현하고 있는 암 세포주를 배양하고, 배양계에 여러 가지 농도로 항-CDH6 항체-약물 접합체를 첨가한다. 그 후, 포커스 형성, 콜로니 형성 및 스펙로이드 증식에 대한 억제 활성을 측정할 수 있다. 여기서, 예를 들어, 신세포 종양 또는 난소 종양 유래 암세포주 등을 사용함으로써, 신세포 종양 및 난소 종양에 대한 세포 증식 억제 활성을 조사할 수 있다.

[0755] 인 비보에서의 실험 동물을 사용한 암에 대한 치료 효과는, 예를 들어, CDH6 을 과발현하고 있는 종양 세포주를 이식한 누드 마우스에 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하고, 암세포의 변화를 측정함으로써 측정할 수 있다. 여기서, 예를 들어, 신세포암종, 투명 신세포암종, 유두상 신세포암종, 난소암, 난소 장액성 선암종 또는 갑상선암 유래의 세포를 면역결핍 마우스에 이식한 동물 모델을 사용함으로써, 신세포암종, 투명 신세포암종, 유두상 신세포암종, 난소암, 난소 장액성 선암종 또는 갑상선암에 대한 치료 효과를 측정할 수 있다.

[0756] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체가 적용되는 암의 종류로는 치료 대상이 되는 암세포에 있어서 CDH6 을 발현하고 있는 암이면 특별히 제한되지 않는다. 이의 예로는 신세포암종 (예를 들어, 투명 신세포암종 또는 유두상 신세포암종), 난소암, 난소 장액성 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암 (예를 들어, 소세포 폐암 또는 비-소세포 폐암), 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 윌름스 종양 및 신경모세포종을 들 수 있지만, CDH6 을 발현하고 있는 한 이들에 제한되지 않는다. 이의 예는 또한 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 윌름스 종양, 신경모세포종, 결장직장암, 위암, 자궁내막암, 비인두암, 전립선암 또는 폰 히켈-린다우병과 관련된 암을 포함할 수 있다. 이의 바람직한 예는 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 난소의 투명 세포 암종, 난소의 자궁내막 암종, 난소 점액 종양, 갑상선암, 담관암, 폐암, 비-소세포 폐암, 자궁경부암, 뇌종양, 두경부암, 육종, 골육종, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 윌름스 종양 및 신경모세포종을 포함한다. 보다 바람직한 암의 예로는 신세포암종 (예를 들어, 투명 신세포암종 및 유두상 신세포암종) 및 난소암을 들 수 있다. 추가로 더 바람직한 암의 예로는 난소암 (예를 들어, 상피 난소암, 나팔관암, 및 원발성 복막암) 을 들 수 있다. 암은 전이성일 수 있다.

[0757] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체는 포유 동물에 대하여 바람직하게 투여할 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간이다.

[0758] 약학 조성물 및 투여 방식

[0759] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체가 포함되는 약학적 조성물에 있어서 사용되는 물질로는 투여량이나 투여 농도에 있어서 이 분야에서 있어서 통상 사용되는 제제 첨가물 및 그 외로부터 적절히 선택하여 적용할 수 있다.

[0760] 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체는 1 종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 포함하는 약학적 조성물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 약학적 조성물은 대표적으로는 1 종 이상의 약학적 캐리어 (예를 들어, 멸균한 액체 (예를 들어, 물 및 기름 (석유 및 동물 기원, 식물 기원, 또는 합성 기원의 기름 (예를 들어, 낙화

생유, 대두유, 광유, 및 참깨유) 을 포함한다))) 를 포함한다. 물은 상기 약학적 조성물이 정맥내 투여되는 경우에 보다 대표적인 캐리어이다. 식염수 용액, 그리고 텍스트로오스 수용액 및 글리세롤 수용액도 또한 액체 캐리어로서 특히, 주사용 용액을 위해 사용될 수 있다. 적절한 약학적 부형제는 당해 분야에서 공지되어 있다. 상기 조성물은 또, 원하면, 미량의 습윤제 혹은 유화제, 또는 pH 완충화제를 포함할 수 있다. 적절한 약학적 캐리어의 예는 E. W. Martin 에 의한 "Remington's Pharmaceutical Sciences" 에 기재된다. 그 처방은 투여의 양태에 대응한다.

[0761] 일부 양상에서, 항체-약물 접합체 (ADC) 는 화학식 3 를 포함한다. 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 백금계 암 치료에 내성을 나타내는 환자에게 투여된다. 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 백금계 암 치료 완료 후 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월 내에 암이 재발한 백금-내성 암 환자에게 투여된다. 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 백금계 암 치료 완료 후 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월 내에 질환이 재발한 백금-내성 암 환자에게 투여된다. 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 카르보플라틴 및/또는 파클리탁셀 접생법 완료 후 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12 개월 내에 질환이 재발한 백금-내성 암 환자에게 투여된다.

[0762] 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 백금/탁산 화학요법, 예컨대 카르보플라틴/도세탁셀, 시스플라틴/파클리탁셀, 및 카르보플라틴/파클리탁셀/베바시주맵 접생법을 이용한 치료 후에 투여된다.

[0763] 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 이하의 백금계 화학요법, 예컨대 카르보플라틴/리포솜 독소루비신, 카르보플라틴/젬시타빈, 시스플라틴/젬시타빈, 카르보플라틴/이포스파미드, 시스플라틴/이포스파미드, 옥살리플라틴/5-FU/류코보린, 및 옥살리플라틴/카페시타빈 접생법 중 하나 이상을 이용한 치료 후에 투여된다.

[0764] 일부 양상에서, 화학식 3 을 포함하는 ADC 는 백금-내성, 난소암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 유방암, 방광암, 자궁내막암, 거세-내성 전립선암 (CRPC), 및 CDH6 을 발현하는 다른 암의 치료가 필요한, 바람직하게는 질환이 재발한 환자에게 투여된다. 일부 양상에서, 난소암은 상피 난소암, 나팔관암, 및 원발성 복막암을 포함한다.

[0765] 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 백금계 화학요법 후에 질환이 진행된 또는 재발된 난소암 환자의 치료를 위해 지시된다. 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 제 1 선 백금계 화학요법 접생법에 실패한 여성에서의 진행성 난소암의 치료를 위해 지시된다. 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 화학요법 후에 질환 진행 후 난소암의 치료를 위해 지시된다.

[0766] 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 단일제로서 초기 또는 후속 화학요법 시에 또는 후에 질환 진행 후 전이성 난소암 환자의 치료를 위해 지시된다. 일부 양상에서, 화학식 3 를 포함하는 ADC 는 제 1 선 또는 후속 요법에 실패한 후에 전이성 난소 암종 환자의 치료를 위해 지시된다.

[0767] 여러 가지 송달 시스템이 공지되어 있고, 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하기 위해서 사용될 수 있다. 투여 경로로는 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 및 피하의 경로를 들 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다. 투여는, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사에 의한 것일 수 있다. 특정한 바람직한 실시형태에 있어서, 상기 항체-약물 접합체의 투여는 주입에 의한 것이다. 비경구적 투여는 바람직한 투여 경로이다.

[0768] 대표적 실시형태에 있어서, 상기 약학적 조성물은 인간에 대한 정맥내 투여에 적합한 약학적 조성물로서, 상습적 순서에 따라 처방된다. 대표적으로는 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균의 등장성의 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우, 상기 의약은 또, 가용화제 및 주사 부위에서의 동통을 완화시키기 위한 국소 마취제 (예를 들어, 리그노카인) 를 포함할 수 있다. 일반적으로, 상기 성분은, 예를 들어, 활성제의 양을 나타내는 앰플 또는 사체 등에 밀봉하여 시일된 용기 중의 건조 동결 건조 분말 또는 무수의 농축물로 하여, 별개로 또는 단위 제형 중에 함께 혼합한 것 중 어느 것으로 공급된다. 상기 의약이 주입에 의해 투여될 예정인 경우, 그것은, 예를 들어, 멸균의 제약 그레이드의 물 또는 식염수를 포함하는 주입 보틀로 투약될 수 있다. 상기 의약이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플은, 예를 들어, 상기 성분이 투여 전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.

[0769] 본 발명의 약학적 조성물에는 본원의 항-CDH6 항체-약물 접합체만을 포함하는 약학적 조성물이어도 되고, 항-CDH6 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 이 이외의 암 치료제를 포함하는 약학적 조성물이어도 된다. 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체는 다른 암 치료제와 함께 투여할 수도 있고, 이로써 항암 효과를 증강시킬 수 있다. 이와 같은 목적으로 사용되는 다른 항암제는 항체-약물 접합체와 동시에, 따로따로, 혹은 연속해서

개체에 투여되어도 된다. 아니면, 다른 항암제 및 항-CDH6 항체-약물 접합체는 각각의 투여 간격을 바꾸어 대상체에 투여해도 된다. 본 발명에서, 구절 "제 2 약물" 은 본 발명의 항-CDH6 항체-약물 접합체 이외의 치료제를 의미한다. 추가적인 항암제는 "제 2 약물" 일 수 있다. 그러나, 본 발명에서, "제 2 약물" 은 소위 "제 2 선 요법" 에 사용되는 약물일 필요는 없다. 이러한 암에 대한 치료제 또는 제 2 약물, 또는 추가적인 항암제로서, 예를 들어, 이마니티브 (Imatinib), 수니티브 (Sunitinib), 및 레고라페닙 (Regorafenib) 등을 포함하는 티로신 키나아제 저해제, 팔보시클립 (Palbociclib) 등을 포함하는 CDK4/6 저해제, TAS-116 등을 포함하는 HSP90 저해제, MEK162 등을 포함하는 MEK 저해제, 및 니볼루맙 (Nivolumab), 펌브롤리주맙 (Pembrolizumab), 및 이필리무맙 (Ipilimumab) 등을 포함하는 면역 체크포인트 저해제 등을 들 수 있지만, 약물이 항종양 활성을 갖는다면 암 치료제는 이들에 한정되지 않는다. 암이 특정 항암제에 내성이 있는 경우, 제 2 약물은 특정 치료제 외의 항암제로부터 선택될 수 있다.

[0770] 이와 같은 약학적 조성물은 선택된 조성과 필요한 순도를 갖는 제제로서, 동결 건조 제제 혹은 액상 제제로서 제제화하면 된다. 약학적 조성물을 동결 건조 제제로서 제제화할 때에는 이 분야에 있어서 사용되는 적당한 제제 첨가물이 포함되는 제제이어도 된다. 또 액상 제제에 있어서도 동일하게 하여, 이 분야에 있어서 사용되는 각종 제제 첨가물을 포함하는 액상 제제로서 제제화할 수 있다.

[0771] 약학적 조성물의 조성 및 농도는 투여 방법에 따라서도 변화한다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 항-CDH6 항체-약물 접합체의 항원에 대한 친화성, 즉, 항-CDH6 항체-약물 접합체의 항원에 대한 해리 상수 (K_d 값)의 점에 있어서, 친화성이 높을 (K_d 값이 낮을) 수록, 약학적 조성물은 소량의 투여량으로서도 약효를 발휘시킬 수 있다. 따라서, 항체-약물 접합체의 투여량의 결정에 있어서는 항체-약물 접합체와 항원의 친화성의 상황에 기초하여 투여량을 설정할 수도 있다. 본 발명의 항체-약물 접합체를 인간에 대하여 투여할 때에는, 예를 들어, 약 0.001 내지 100 mg/kg 을 1 회 혹은 1 내지 180 일간에 1 회의 간격으로 복수회 투여하면 된다.

[0772] 치료 방법 및 용도

[0773] 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 항-CDH6 항체-약물 접합체를 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다. 또한, 본원에는 암 치료에 사용하기 위한 임의의 개시된 항-CDH6 ADC 가 제공된다.

[0774] 일부 구현예에서, 암은 CDH6-발현 암이다. CDH6-발현 암은 신장 세포 암종, 신장 투명 세포 암종, 유두 신장 세포 암종, 난소암, 난소 장액 선암종, 갑상선암, 담관암, 폐암, 소세포 폐암, 교모세포종, 중피종, 자궁암, 췌장암, 빌름스 종양 및 신경모세포종을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0775] 본 발명의 목적상, 용어 "CDH6-과발현 암" 은 당업자에 의해 CDH6-과발현 암으로 인식되는 한, 특별히 제한되지 않는다. CDH6-과발현 암의 바람직한 예는 면역조직화학 방법 (IHC) 또는 제 자리 혼성화 방법 (ISH) 또는 차세대 서열분석 방법 (NGS) 에서 CDH6 의 발현에 대해 높은 점수를 받은 암을 포함할 수 있다. 본 개시내용에 제 자리 혼성화 방법은 형광 제 자리 혼성화 방법 (FISH) 및 이중 컬러 제 자리 혼성화 방법 (DISH) 을 포함한다.

[0776] 면역조직화학 방법에 의해 CDH6 발현도를 점수화하는 방법, 또는 제 자리 혼성화 방법에 의해 CDH6 발현에 대한 양성 또는 음성을 결정하는 방법은 당업자가 인지하는 한 특별히 제한되지 않는다.

[0777] 일부 구현예에서, 본 발명의 ADC 및 치료 방법 및 용도는 또한, 유효 성분으로서 본 발명에 사용된 항체-약물 접합체, 이의 염, 또는 이의 수화물, 및 약학적으로 허용가능한 제형 성분을 포함하는 암 치료용 약학 조성물로서 사용될 수 있다.

[0778] 일부 구현예에서, 본 개시내용에 ADC 및 치료 방법 및 용도는 기존의 항암 약물에 대한 내성을 나타내는 암 (즉, 내성 암), 특히 기존의 항암 약물에 대한 내성을 획득한 암 (즉, 2 차 내성 암) 에 대하여 우수한 항종양 활성을 나타낸다. 따라서, 본 개시내용에 치료용 ADC 는 암 환자 중 기존 항암 약물 (기존 항암 약물로 치료한 이력이 있는 환자) 에 내성을 보이는 암 환자군에 적용시 현저한 항종양 효과를 발휘한다. 특히, 치료되는 암은 백금-기반 화학요법제 (즉, 시스플라틴, 카르보플라틴), 화학요법제 (즉, 도세탁셀, 젠티타민, 리포솜 독소루비신, 파클리탁셀, 토포테칸), PARP 억제제 치료 (즉, 니라파립, 올라파립, 루카파립, 탈라조파립), 면역 체크포인트 억제제 치료 (즉, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 이필리무맙, 두르발루맙, 티슬리주맙, 신틸리맙, 세미플리맙), 혈관신생 억제제 치료 (즉, 베바시주맙, 에베롤리무스) 및/또는 VEGFR-TKI 치료 (즉, 파조파닙, 수니티브, 소라페닙, 카보잔티브, 렌바티브, 악시티브) 으로의 치료에 저항성 또는 난치성일 수 있다.

- [0779] 본 개시내용에 ADC 및 치료 방법 및 용도는 수술불가능 또는 재발성 암의 치료에 바람직하게 사용될 수 있다.
- [0780] 본 개시내용에 ADC 및 치료 방법 또는 용도는 암 세포의 발달을 지연시키고, 성장을 억제하며, 암 세포를 추가로 사멸시킬 수 있다. 이들 효과는 암 환자가 암으로 인한 증상으로부터 자유롭거나 암 환자의 삶의 질(QOL)의 개선을 달성할 수 있으며, 암 환자의 생명을 유지함으로써 치료 효과를 얻을 수 있도록 한다. 본 개시내용에 항-CDH6 항체-약물 접합체는 암 세포의 사멸을 달성하지 못하더라도, 암 세포의 성장을 억제 또는 통제함으로써 장기 생존을 달성하면서 암 환자의 높은 QOL을 제공할 수 있다.
- [0781] 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, CDH6-발현 암)을 앓는 대상체는 약 0.1 내지 약 15 mg/kg, 약 0.5 내지 약 12 mg/kg, 약 1.0 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 4 내지 약 8 mg/kg으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량은 약 1.0 mg/kg 내지 약 12 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 5.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 5.6 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 6.4 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 약 1.6 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg, 약 3.2 mg/kg 내지 약 4.8 mg/kg, 약 3.2 mg/kg 내지 약 5.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg 내지 약 5.6 mg/kg, 약 3.2 mg/kg to 약 6.4 mg/kg, 약 3.2 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 약 3.2 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg, 약 4.8 mg/kg 내지 약 5.4 mg/kg, 약 4.8 mg/kg 내지 약 5.6 mg/kg, 약 4.8 mg/kg 내지 약 6.4 mg/kg, 약 4.8 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 약 4.8 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg, 약 5.4 mg/kg 내지 약 5.6 mg/kg, 약 5.4 mg/kg 내지 약 6.4 mg/kg, 약 5.4 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 약 5.4 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg, 약 5.6 mg/kg 내지 약 6.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 약 5.6 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg to 약 9.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 내지 약 8.0 mg/kg, 또는 약 8.0 mg/kg 내지 약 9.6 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여되는 ADC의 투여량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1.0, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 약 2.0, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3.0, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0, 약 7.1, 약 7.2, 약 7.3, 약 7.4, 약 7.5, 약 7.6, 약 7.7, 약 7.8, 약 7.9, 약 8.0, 약 8.1, 약 8.2, 약 8.3, 약 8.4, 약 8.5, 약 8.6, 약 8.7, 약 8.8, 약 8.9, 약 9.0, 약 9.1, 약 9.2, 약 9.3, 약 9.4, 약 9.5, 약 9.6, 약 9.7, 약 9.8, 약 9.9, 약 10.0, 약 10.1, 약 10.2, 약 10.3, 약 10.4, 약 10.5, 약 10.6, 약 10.7, 약 10.8, 약 10.9, 약 11.0, 약 11.1, 약 11.2, 약 11.3, 약 11.4, 약 11.5, 약 11.6, 약 11.7, 약 11.8, 약 11.9 또는 약 12.0 mg/kg 이상일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 투여량은 약 1.6 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg, 약 8.0 mg/kg 또는 약 9.6 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 약 3.2 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg, 약 8.0 mg/kg 또는 약 9.6 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 약 4.8 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 약 4.8 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 6.4 mg/kg 또는 약 8.0 mg/kg일 수 있다.
- [0782] 바람직한 구현예에서, 투여량은 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.1 mg/kg, 약 4.2 mg/kg, 약 4.3 mg/kg, 약 4.4 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 4.6 mg/kg, 약 4.7 mg/kg, 약 4.8 mg/kg, 약 4.9 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 5.1 mg/kg, 약 5.2 mg/kg, 약 5.3 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 5.7 mg/kg, 약 5.8 mg/kg, 약 5.9 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 6.1 mg/kg, 약 6.2 mg/kg, 약 6.3 mg/kg 또는 약 6.4 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 약 4.8 mg/kg, 약 4.9 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 5.1 mg/kg, 약 5.2 mg/kg, 약 5.3 mg/kg, 약 5.4 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 5.6 mg/kg, 약 5.7 mg/kg, 약 5.8 mg/kg, 약 5.9 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 6.1 mg/kg, 약 6.2 mg/kg, 약 6.3 mg/kg 또는 약 6.4 mg/kg일 수 있다.
- [0783] 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, CDH6-발현 암)을 앓는 대상체에는 0.1 내지 약 15 mg/kg, 0.5 내지 약 12 mg/kg, 1.0 내지 약 10 mg/kg, 또는 4 내지 약 8 mg/kg이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량은 1.0 mg/kg 내지 12 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 4.8 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 5.4 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 5.6 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 6.4 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 1.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 4.8 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 5.4 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 5.6 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 6.4 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 3.2 mg/kg 내지 9.6 mg/kg, 4.8 mg/kg 내지 5.4 mg/kg, 4.8 mg/kg 내지 5.6 mg/kg, 4.8 mg/kg 내지 6.4 mg/kg, 4.8 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 4.8 mg/kg 내지 9.6 mg/kg, 5.4 mg/kg 내지 5.6 mg/kg, 5.4 mg/kg 내지 6.4 mg/kg, 5.4 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 5.4 mg/kg 내지 9.6 mg/kg

9.6 mg/kg, 5.6 mg/kg 내지 6.4 mg/kg, 5.6 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 5.6 mg/kg 내지 9.6 mg/kg, 6.4 mg/kg 내지 9.6 mg/kg, 6.4 mg/kg 내지 8.0 mg/kg, 또는 8.0 mg/kg 내지 9.6 mg/kg 일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에게 투여되는 ADC 의 투여량은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9 또는 12.0 mg/kg 이상일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 투여량은 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg, 9.6 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg 또는 9.6 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 4.8 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg 또는 8.0 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 4.8 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg 또는 8.0 mg/kg 일 수 있다.

[0784] 바람직한 구현예에서, 투여량은 3.2 mg/kg, 3.3 mg/kg, 3.4 mg/kg, 3.5 mg/kg, 3.6 mg/kg, 3.7 mg/kg, 3.8 mg/kg, 3.9 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.1 mg/kg, 4.2 mg/kg, 4.3 mg/kg, 4.4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 4.6 mg/kg, 4.7 mg/kg, 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 4.8 mg/kg, 4.9 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.1 mg/kg, 5.2 mg/kg, 5.3 mg/kg, 5.4 mg/kg, 5.5 mg/kg, 5.6 mg/kg, 5.7 mg/kg, 5.8 mg/kg, 5.9 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.1 mg/kg, 6.2 mg/kg, 6.3 mg/kg 또는 6.4 mg/kg 일 수 있다.

[0785] 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, CDH6-발현 암) 을 앓는 대상체에는 약 5 내지 3000 mg, 약 5 내지 2500 mg, 약 5 내지 2000 mg, 약 5 내지 약 1500 mg, 약 5 내지 약 1000 mg, about 10 내지 약 3000 mg, 약 10 내지 약 2500 mg, 약 10 내지 약 2000 mg, 약 10 내지 약 1500 mg, 약 10 내지 약 1000 mg, 약 25 내지 약 2500 mg, 약 25 내지 약 2000 mg, 약 25 내지 약 1500 mg, 약 25 내지 약 1000 mg, 약 50 내지 약 2500 mg, 약 50 내지 약 2000 mg, 약 50 내지 약 1500 mg, 약 50 내지 약 1000 mg, 약 50 내지 약 950 mg, 약 50 내지 약 900 mg, 약 50 내지 약 850 mg, 약 50 내지 약 800 mg, 약 50 내지 약 750 mg, 약 50 내지 약 700 mg, 약 50 내지 약 650 mg, 약 50 내지 약 600 mg, 약 50 내지 약 550 mg, 약 50 내지 약 500 mg, 약 50 내지 약 450 mg, 약 50 내지 약 400 mg, 약 50 내지 약 350 mg, 약 50 내지 약 300 mg, 약 50 내지 약 250 mg, 약 100 내지 약 2500 mg, 약 100 내지 약 2000 mg, 약 100 내지 약 1500 mg, 약 100 내지 약 1000 mg, 약 100 내지 약 950 mg, 약 100 내지 약 900 mg, 약 100 내지 약 850 mg, 약 100 내지 약 800 mg, 약 100 내지 약 750 mg, 약 100 내지 약 700 mg, 약 100 내지 약 650 mg, 약 100 내지 약 600 mg, 약 100 내지 약 550 mg, 약 100 내지 약 500 mg, 약 100 내지 약 450 mg, 약 100 내지 약 400 mg, 약 100 내지 약 350 mg, 약 100 내지 약 300 mg, 약 100 내지 약 250 mg, 약 150 내지 약 2000 mg, 약 150 내지 약 1500 mg, 약 150 내지 약 1000 mg, 약 150 내지 약 950 mg, 약 150 내지 약 900 mg, 약 150 내지 약 850 mg, 약 150 내지 약 800 mg, 약 150 내지 약 750 mg, 약 150 내지 약 700 mg, 약 150 내지 약 650 mg, 약 150 내지 약 600 mg, 약 150 내지 약 550 mg, 약 150 내지 약 500 mg, 약 150 내지 약 450 mg, 약 150 내지 약 400 mg, 약 150 내지 약 350 mg, 약 150 내지 약 300 mg, 약 150 내지 약 250 mg, 약 200 내지 약 1000 mg, 약 200 내지 약 950 mg, 약 200 내지 약 900 mg, 약 200 내지 약 850 mg, 약 200 내지 약 800 mg, 약 200 내지 약 750 mg, 약 200 내지 약 700 mg, 약 200 내지 약 650 mg, 약 200 내지 약 600 mg, 약 200 내지 약 550 mg, 약 200 내지 약 500 mg, 약 200 내지 약 450 mg, 약 200 내지 약 400 mg, 약 200 내지 약 350 mg, 약 200 내지 약 300 mg, 약 200 내지 약 250 mg, 약 250 내지 약 1000 mg, 약 250 내지 약 950 mg, 약 250 내지 약 900 mg, 약 250 내지 약 850 mg, 약 250 내지 약 800 mg, 약 250 내지 약 750 mg, 약 250 내지 약 700 mg, 약 250 내지 약 650 mg, 약 250 내지 약 600 mg, 약 250 내지 약 550 mg, 약 250 내지 약 500 mg, 약 250 내지 약 450 mg, 약 250 내지 약 400 mg, 약 250 내지 약 350 mg, 약 250 내지 약 300 mg, 약 300 내지 약 1000 mg, 약 300 내지 약 950 mg, 약 300 내지 약 900 mg, 약 300 내지 약 850 mg, 약 300 내지 약 800 mg, 약 300 내지 약 750 mg, 약 300 내지 약 700 mg, 약 300 내지 약 650 mg, 약 300 내지 약 600 mg, 약 300 내지 약 550 mg, 약 300 내지 약 500 mg, 약 300 내지 약 450 mg, 약 300 내지 약 400 mg, 약 300 내지 약 350 mg, 약 350 내지 약 1000 mg, 약 350 내지 약 950 mg, 약 350 내지 약 900 mg, 약 350 내지 약 850 mg, 약 350 내지 약 800 mg, 약 350 내지 약 750 mg, 약 350 내지 약 700 mg, 약 350 내지 약 650 mg, 약 350 내지 약 600 mg, 약 350 내지 약 550 mg, 약 350 내지 약 500 mg, 약 350 내지 약 450 mg, 약 350 내지 약 400 mg, 약 400 내지 약 1000 mg, 약 400 내지 약 950 mg, 약 400 내지 약 900 mg, 약 400 내지 약

850 mg, 약 400 내지 약 800 mg, 약 400 내지 약 750 mg, 약 400 내지 약 700 mg, 약 400 내지 약 650 mg, 약 400 내지 약 600 mg, 약 400 내지 약 550 mg, 약 400 내지 약 500 mg, 약 400 내지 약 450 mg, 약 450 내지 약 1000 mg, 약 450 내지 약 950 mg, 약 450 내지 약 900 mg, 약 450 내지 약 850 mg, 약 450 내지 약 800 mg, 약 450 내지 약 750 mg, 약 450 내지 약 700 mg, 약 450 내지 약 650 mg, 약 450 내지 약 600 mg, 약 450 내지 약 550 mg, 약 450 내지 약 500 mg, 약 500 내지 약 1000 mg, 약 500 내지 약 950 mg, 약 500 내지 약 900 mg, 약 500 내지 약 850 mg, 약 500 내지 약 800 mg, 약 500 내지 약 750 mg, 약 500 내지 약 700 mg, 약 500 내지 약 650 mg, 약 500 내지 약 600 mg, 또는 약 500 내지 약 550 mg 이 투여될 수 있다. 다른 말로는, 일부 구현 예에서 대상체에 투여된 ADC 의 투여량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 약 300 mg, 약 305 mg, 약 310 mg, 약 315 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 335 mg, 약 340 mg, 약 345 mg, 약 350 mg, 약 355 mg, 약 360 mg, 약 365 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 385 mg, 약 390 mg, 약 395 mg, 약 400 mg, 약 405 mg, 약 410 mg, 약 415 mg, 약 420 mg, 약 425 mg, 약 430 mg, 약 435 mg, 약 440 mg, 약 445 mg, 약 450 mg, 약 455 mg, 약 460 mg, 약 465 mg, 약 470 mg, 약 475 mg, 약 480 mg, 약 485 mg, 약 490 mg, 약 495 mg, 약 500 mg, 약 505 mg, 약 510 mg, 약 515 mg, 약 520 mg, 약 525 mg, 약 530 mg, 약 535 mg, 약 540 mg, 약 545 mg, 약 550 mg, 약 555 mg, 약 560 mg, 약 565 mg, 약 570 mg, 약 575 mg, 약 580 mg, 약 585 mg, 약 590 mg, 약 595 mg, 약 600 mg, 약 605 mg, 약 610 mg, 약 615 mg, 약 620 mg, 약 625 mg, 약 630 mg, 약 635 mg, 약 640 mg, 약 645 mg, 약 650 mg, 약 655 mg, 약 660 mg, 약 665 mg, 약 670 mg, 약 675 mg, 약 680 mg, 약 685 mg, 약 690 mg, 약 695 mg, 약 700 mg, 약 705 mg, 약 710 mg, 약 715 mg, 약 720 mg, 약 725 mg, 약 730 mg, 약 735 mg, 약 740 mg, 약 745 mg, 약 750 mg, 약 755 mg, 약 760 mg, 약 765 mg, 약 770 mg, 약 775 mg, 약 780 mg, 약 785 mg, 약 790 mg, 약 795 mg, 약 800 mg, 약 805 mg, 약 810 mg, 약 815 mg, 약 820 mg, 약 825 mg, 약 830 mg, 약 835 mg, 약 840 mg, 약 845 mg, 약 850 mg, 약 855 mg, 약 860 mg, 약 865 mg, 약 870 mg, 약 875 mg, 약 880 mg, 약 885 mg, 약 890 mg, 약 895 mg, 약 900 mg, 약 905 mg, 약 910 mg, 약 915 mg, 약 920 mg, 약 925 mg, 약 930 mg, 약 935 mg, 약 940 mg, 약 945 mg, 약 950 mg, 약 955 mg, 약 960 mg, 약 965 mg, 약 970 mg, 약 975 mg, 약 980 mg, 약 985 mg, 약 990 mg, 약 995 mg, 약 1000 mg, 약 1025 mg, 약 1050 mg, 약 1075 mg, 약 1100 mg, 약 1125 mg, 약 1150 mg, 약 1175 mg, 약 1200 mg, 약 1225 mg, 약 1250 mg, 약 1275 mg, 약 1300 mg, 약 1325 mg, 약 1350 mg, 약 1375 mg, 약 1400 mg, 약 1425 mg, 약 1450 mg, 약 1475 mg, 약 1500 mg, 약 1525 mg, 약 1550 mg, 약 1575 mg, 약 1600 mg, 약 1625 mg, 약 1650 mg, 약 1675 mg, 약 1700 mg, 약 1725 mg, 약 1750 mg, 약 1775 mg, 약 1800 mg, 약 1825 mg, 약 1850 mg, 약 1875 mg, 약 1900 mg, 약 1925 mg, 약 1950 mg, 약 1975 mg, 또는 약 2000 mg, 또는 그 사이의 임의의 값일 수 있다.

[0786] 바람직한 구현예에서, 대상체에 투여되는 ADC 의 투여량은 약 200 mg, 약 205 mg, 약 210 mg, 약 215 mg, 약 220 mg, 약 225 mg, 약 230 mg, 약 235 mg, 약 240 mg, 약 245 mg, 약 250 mg, 약 255 mg, 약 260 mg, 약 265 mg, 약 270 mg, 약 275 mg, 약 280 mg, 약 285 mg, 약 290 mg, 약 295 mg, 약 300 mg, 약 305 mg, 약 310 mg, 약 315 mg, 약 320 mg, 약 325 mg, 약 330 mg, 약 335 mg, 약 340 mg, 약 345 mg, 약 350 mg, 약 355 mg, 약 360 mg, 약 365 mg, 약 370 mg, 약 375 mg, 약 380 mg, 약 385 mg, 약 390 mg, 약 395 mg, 약 400 mg, 약 405 mg, 약 410 mg, 약 415 mg, 약 420 mg, 약 425 mg, 약 430 mg, 약 435 mg, 약 440 mg, 약 445 mg, 약 450 mg, 약 455 mg, 약 460 mg, 약 465 mg, 약 470 mg, 약 475 mg, 약 480 mg, 약 485 mg, 약 490 mg, 약 495 mg, 약 500 mg, 약 505 mg, 약 510 mg, 약 515 mg, 약 520 mg, 약 525 mg, 약 530 mg, 약 535 mg, 약 540 mg, 약 545 mg, 약 550 mg, 약 555 mg, 약 560 mg, 약 565 mg, 약 570 mg, 약 575 mg, 약 580 mg, 약 585 mg, 약 590 mg, 약 595 mg, 약 600 mg, 약 605 mg, 약 610 mg, 약 615 mg, 약 620 mg, 약 625 mg, 약 630 mg, 약 635 mg, 약 640 mg, 약 645 mg, 약 650 mg, 약 655 mg, 약 660 mg, 약 665 mg, 약 670 mg, 약 675 mg, 약 680 mg, 약 685 mg, 약 690 mg, 약 695 mg, 약 700 mg, 약 705 mg, 약 710 mg, 약 715 mg, 약 720 mg, 약 725 mg, 약 730 mg, 약 735 mg, 약 740 mg, 약 745 mg, 약 750 mg, 약 755 mg, 약 760 mg, 약 765 mg, 약 770 mg, 약 775 mg, 약 780 mg, 약 785 mg, 약 790 mg, 약 795 mg, 약 800 mg, 약 805 mg, 약 810 mg, 약 815 mg, 약 820 mg, 약 825 mg, 약 830 mg, 약 835 mg, 약 840 mg, 약 845 mg, 약 850 mg, 약 855 mg, 약 860 mg, 약 865 mg, 약 870 mg, 약 875 mg, 약 880 mg, 약 885 mg, 약 890 mg, 약 895 mg, 약 900 mg, 약 905 mg, 약 910 mg, 약 915 mg, 약 920 mg, 약 925 mg, 약 930 mg, 약 935 mg, 약 940 mg, 약 945 mg, 약 950 mg, 약 955 mg, 약 960 mg, 약 965

mg, 약 970 mg, 약 975 mg, 약 980 mg, 약 985 mg, 약 990 mg, 약 995 mg, 또는 약 1000 mg 일 수 있다.

[0787]

방법 및 용도의 일부 구현예에서, 암 (예를 들어, CDH6-발현 암) 을 앓는 대상체에는 5 내지 3000 mg, 5 내지 2500 mg, 5 내지 2000 mg, 5 내지 1500 mg, 5 내지 1000 mg, 10 내지 3000 mg, 10 내지 2500 mg, 10 내지 2000 mg, 10 내지 1500 mg, 10 내지 1000 mg, 25 내지 2500 mg, 25 내지 2000 mg, 25 내지 1500 mg, 25 내지 1000 mg, 50 내지 2500 mg, 50 내지 2000 mg, 50 내지 1500 mg, 50 내지 1000 mg, 50 내지 950 mg, 50 내지 900 mg, 50 내지 850 mg, 50 내지 800 mg, 50 내지 750 mg, 50 내지 700 mg, 50 내지 650 mg, 50 내지 600 mg, 50 내지 550 mg, 50 내지 500 mg, 50 내지 450 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 350 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 250 mg, 100 내지 2500 mg, 100 내지 2000 mg, 100 내지 1500 mg, 100 내지 1000 mg, 100 내지 950 mg, 100 내지 900 mg, 100 내지 850 mg, 100 내지 800 mg, 100 내지 750 mg, 100 내지 700 mg, 100 내지 650 mg, 100 내지 600 mg, 100 내지 550 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 450 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 350 mg, 100 내지 300 mg, 100 내지 250 mg, 150 내지 2000 mg, 150 내지 1500 mg, 150 내지 1000 mg, 150 내지 950 mg, 150 내지 900 mg, 150 내지 850 mg, 150 내지 800 mg, 150 내지 750 mg, 150 내지 700 mg, 150 내지 650 mg, 150 내지 600 mg, 150 내지 550 mg, 150 내지 500 mg, 150 내지 450 mg, 150 내지 400 mg, 150 내지 350 mg, 150 내지 300 mg, 150 내지 250 mg, 200 내지 1000 mg, 200 내지 950 mg, 200 내지 900 mg, 200 내지 850 mg, 200 내지 800 mg, 200 내지 750 mg, 200 내지 700 mg, 200 내지 650 mg, 200 내지 600 mg, 200 내지 550 mg, 200 내지 500 mg, 200 내지 450 mg, 200 내지 400 mg, 200 내지 350 mg, 200 내지 300 mg, 200 내지 250 mg, 250 내지 1000 mg, 250 내지 950 mg, 250 내지 900 mg, 250 내지 850 mg, 250 내지 800 mg, 250 내지 750 mg, 250 내지 700 mg, 250 내지 650 mg, 250 내지 600 mg, 250 내지 550 mg, 250 내지 500 mg, 250 내지 450 mg, 250 내지 400 mg, 250 내지 350 mg, 250 내지 300 mg, 300 내지 1000 mg, 300 내지 950 mg, 300 내지 900 mg, 300 내지 850 mg, 300 내지 800 mg, 300 내지 750 mg, 300 내지 700 mg, 300 내지 650 mg, 300 내지 600 mg, 300 내지 550 mg, 300 내지 500 mg, 300 내지 450 mg, 300 내지 400 mg, 300 내지 350 mg, 350 내지 1000 mg, 350 내지 950 mg, 350 내지 900 mg, 350 내지 850 mg, 350 내지 800 mg, 350 내지 750 mg, 350 내지 700 mg, 350 내지 650 mg, 350 내지 600 mg, 350 내지 550 mg, 350 내지 500 mg, 350 내지 450 mg, 350 내지 400 mg, 400 내지 1000 mg, 400 내지 950 mg, 400 내지 900 mg, 400 내지 850 mg, 400 내지 800 mg, 400 내지 750 mg, 400 내지 700 mg, 400 내지 650 mg, 400 내지 600 mg, 400 내지 550 mg, 400 내지 500 mg, 400 내지 450 mg, 450 내지 1000 mg, 450 내지 950 mg, 450 내지 900 mg, 450 내지 850 mg, 450 내지 800 mg, 450 내지 750 mg, 450 내지 700 mg, 450 내지 650 mg, 450 내지 600 mg, 450 내지 550 mg, 450 내지 500 mg, 500 내지 1000 mg, 500 내지 950 mg, 500 내지 900 mg, 500 내지 850 mg, 500 내지 800 mg, 500 내지 750 mg, 500 내지 700 mg, 500 내지 650 mg, 500 내지 600 mg, 또는 500 내지 550 mg 이 투여될 수 있다. 다른 말로는, 일부 구현예에서, 대상체에 투여되는 ADC 의 투여량은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, 1000 mg, 1025 mg, 1050 mg, 1075 mg, 1100 mg, 1125 mg, 1150 mg, 1175 mg, 1200 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg, 1600 mg, 1625 mg, 1650 mg, 1675 mg, 1700 mg, 1725 mg, 1750 mg, 1775 mg, 1800 mg, 1825 mg, 1850 mg, 1875 mg, 1900 mg, 1925 mg, 1950 mg, 1975 mg, 또는 2000 mg, 또는 그 사이의 임의의 값일 수 있다.

[0788]

바람직한 구현예에서, 대상체에 투여되는 ADC 의 투여량은 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290

mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 330 mg, 335 mg, 340 mg, 345 mg, 350 mg, 355 mg, 360 mg, 365 mg, 370 mg, 375 mg, 380 mg, 385 mg, 390 mg, 395 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 670 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg, 또는 1000 mg 일 수 있다.

[0789] 방법 및 용도의 일부 구현예에서, 항-CDH6 ADC 또는 이의 약학 조성물은 비경구 투여를 통해 암을 갖는 대상체에게 투여된다. 투여의 바람직한 비경구 경로는 정맥내, 근육내 및 피하 주사와 같은 주사를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용에 사용되는 항-CDH6 항체-약물 접합체는 환자에게 전신 요법으로서 적용에 의해, 그리고 부가적으로 암 조직에 국소 적용에 의해 치료 효과를 발휘하기를 기대할 수 있다.

[0790] 투여 시기 또는 요법은 1 주마다 한 번 (q1w), 2 주마다 한 번 (q2w), 3 주마다 한 번 (q3w), 4 주마다 한 번 (q4w), 5 주마다 한 번 (q5w), 6 주마다 한 번 (q6w), 7 주마다 한 번 (q7w), 8 주마다 한 번 (q8w), 9 주마다 한 번 (q9w), 또는 10 주마다 한 번 (q10w) 일 수 있으나, 바람직하게는 3 또는 4 주마다 한 번이나, 더욱 바람직하게는 3 주마다 한 번이다.

[0791] 투여 요법은 최적의 원하는 반응 (예를 들어, 종양 퇴행 또는 완화와 같은 치료 반응) 을 제공하도록 조정될 수 있다. 하기 투여량은 3 주마다 한 번 표시되지만, q1w, q2w, q4w, q5w, q6w, q7w, q8w, q9w, 또는 q10w 로 제공될 수도 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여량 요법은 3 주마다 한 번 (q3w) 0.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 0.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3 주마다 한 번 (q3w) 1.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 2.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.5 mg/kg, 7.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 7.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 8.7

[illegible]

[0794] 바람직한 구현예에서, 투여량 섭생은 3 주마다 한 번 (q3w) 200 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 205 mg, 3 주마다

한 번 (q3w) 210 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 215 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 220 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 225 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 230 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 235 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 240 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 245 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 250 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 255 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 260 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 265 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 270 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 275 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 280 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 285 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 290 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 295 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 300 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 305 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 310 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 315 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 320 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 325 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 330 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 335 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 340 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 345 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 350 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 355 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 360 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 365 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 370 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 375 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 380 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 385 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 390 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 395 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 400 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 405 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 410 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 415 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 420 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 425 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 430 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 435 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 440 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 445 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 450 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 455 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 460 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 465 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 470 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 475 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 480 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 485 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 490 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 495 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 500 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 505 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 510 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 515 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 520 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 525 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 530 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 535 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 540 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 545 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 550 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 555 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 560 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 565 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 570 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 575 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 580 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 585 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 590 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 595 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 600 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 605 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 610 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 615 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 620 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 625 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 630 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 635 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 640 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 645 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 650 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 655 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 660 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 665 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 670 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 675 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 680 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 685 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 690 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 695 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 700 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 705 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 710 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 715 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 720 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 725 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 730 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 735 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 740 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 745 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 750 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 755 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 760 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 765 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 770 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 775 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 780 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 785 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 790 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 795 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 800 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 805 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 810 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 815 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 820 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 825 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 830 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 835 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 840 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 845 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 850 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 855 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 860 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 865 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 870 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 875 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 880 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 885 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 890 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 895 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 900 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 905 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 910 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 915 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 920 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 925 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 930 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 935 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 940 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 945 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 950 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 955 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 960 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 965 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 970 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 975 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 980 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 985 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 990 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 995 mg, 3 주마다 한 번 (q3w) 1000 mg 일 수 있다. 그리고 일부 구현예에서, 단일 볼루스가 투여될 수 있는 반면, 일부 구현예에서, 여러 개의 분할된 투여량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 투여량은 상황에 의해 표시된 바와 같이 비례적으로 감소되거나 증가될 수 있다.

[0795]

또한, 방법 및 용도의 대상은 일반적으로 암 환자이지만, 환자의 연령은 제한되지 않는다. 개시된 방법 및 용도는 모든 연령 그룹 및 코호트에 걸쳐 다양한 재발 및 예후 결과를 갖는 암, 악성 질환, 또는 암 세포 증식

을 치료하는데 유용하다. 따라서, 일부 구현예에서, 대상체는 소아 대상체일 수 있는 반면, 다른 구현예에서, 대상체는 성인 대상체일 수 있다.

[0796] 일부 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70% 또는 약 80% 이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 20% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 30% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 40% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 50% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 60% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 70% 이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 객관적 반응률은 적어도 약 80% 이다.

[0797] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존율은 적어도 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 14.0, 14.5, 15.0 개월이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 4.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 4.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 5.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 5.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 6.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 6.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 7.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 7.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 8.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 8.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 9.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 9.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 10.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 무진행 생존은 적어도 5.6, 5.8, 7.9 또는 13.9 개월이다.

[0798] 일부 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존율은 적어도 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5, 9.6, 9.7, 9.8, 9.9, 10.0, 10.1, 10.2, 10.3, 10.4, 10.5, 10.6, 10.7, 10.8, 10.9, 11.0, 11.1, 11.2, 11.3, 11.4, 11.5, 11.6, 11.7, 11.8, 11.9, 12.0, 12.1, 12.2, 12.3, 12.4, 12.5, 12.6, 12.7, 12.8, 12.9, 13.0, 13.1, 13.2, 13.3, 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 14.0, 14.5, 15.0 개월이다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 4.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 4.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 5.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 5.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 6.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 6.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 7.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 7.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 8.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 8.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 9.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 9.5 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발

명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 10.0 개월이다. 추가의 바람직한 구현예에서, 본 발명의 ADC 를 투여받은 대상체의 중간값 무진행 생존은 적어도 5.6, 5.8, 7.9 또는 13.9 개월이다.

[0799] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 ADC 는 수술 절차와 조합하여 요법으로서 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 본 개시내용의 ADC 는 수술 절차 전에 종양의 크기를 감소시키기 위한 목적으로 투여될 수 있거나 (수술 전 보조 요법 또는 신보조 요법으로 지칭됨), 또는 종양의 재발을 방지하기 위한 목적으로 수술 절차 후에 사용될 수 있다 (수술 후 보조 요법 또는 보조 요법으로 지칭됨).

[0800] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 ADC 는 유지 요법으로서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 ADC 는 초기 화학요법 후 종양의 재발을 방지하기 위한 목적으로 투여될 수 있다.

[illegible]

[illegible]

번 (q2w) 4.8 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 4.9 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.0 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.1 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.2 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.3 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.4 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.5 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.6 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.7 mg/kg, 2 주마다 한 번 (q2w) 5.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 3.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.3 mg/kg 또는 3 주마다 한 번 (q3w) 6.4 mg/kg, 그러나 더욱 바람직하게는 1 주마다 한 번 (q1w) 4.8 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 4.9 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.0 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.1 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.2 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.3 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.4 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.5 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.6 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.7 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.8 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 5.9 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 6.0 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 6.1 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 6.2 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 6.3 mg/kg, 1 주마다 한 번 (q1w) 6.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 4.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.3 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.4 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.5 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.6 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.7 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.8 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 5.9 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.0 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.1 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.2 mg/kg, 3 주마다 한 번 (q3w) 6.3 mg/kg 또는 3 주마다 한 번 (q3w) 6.4 mg/kg 일 수 있다.

[0802] 하기 실시예는 본 개시내용에 예시하기 위해서 제시된다. 그러나, 본 개시내용에 이들 실시예에서 기재되는 특정한 상태 또는 세부 사항에 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다.

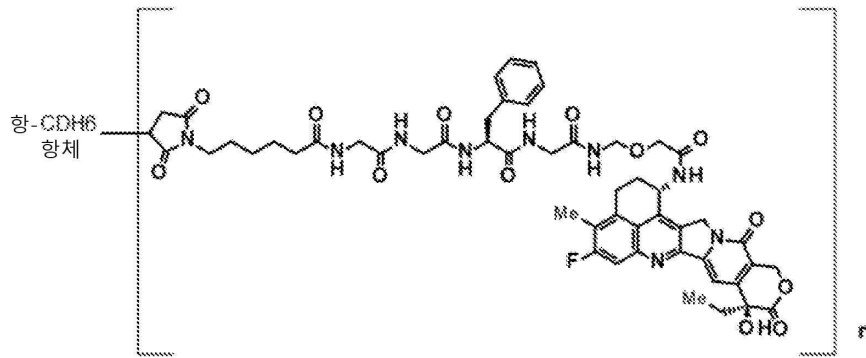
[0803] 실시예

[0804] 이하에 나타내는 실시예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다. 또, 이들 실시예는 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다. 또한, 하기 실시예에 있어서 유전자 조작에 관한 각 조작은 특별히 명시가 없는 한, "Molecular Cloning" (Sambrook, J., Fritsch, E. F. 및 Maniatis, T. 저, Cold Spring Harbor Laboratory Press로부터 1989년 발간)에 기재된 방법 또는 그 밖의 당업자가 사용하는 실험서에 기재된 방법에 의해 실시하거나, 또는 시판되는 시약이나 키트를 사용하는 경우에는 시판품에 포함된 지시서에 따라 실시하였다. 본 명세서에서, 특별히 기재가 없는 시약, 용매 및 출발 재료는 시판되는 공급원으로부터 용이하게 입수할 수 있다.

[0805] 실시예 1: 항체 약물 접합체의 제조

[0806] 국제 공개 번호 W02018/212136에 개시된 제조 방법에 따라, 항-CDH6 항체 (예를 들어, SEQ ID NO: 69의 아미노산 위치 20 내지 471의 아미노산 서열로 이루어진 중쇄 및 SEQ ID NO: 61의 아미노산 위치 21 내지 233의 아미노산 서열로 이루어진 경쇄를 포함하는 항체)를 사용하여, 하기 화학식으로 나타내지는 약물 링커에, 티오에테르 결합을 통해, 항-CDH6 항체가 결합된 항체-약물 접합체 (H1L2-Dxd) (이하, "DS-6000a"라 함)를 제조하였다:

[0807] [화학식 19]



[0808]

[0809] 상기 식에서, n 은 단일 항체 분자 당 평균 약물 대 항체 비 (DAR) 를 나타내고; 항체-약물 접합체 (H1L2-Dxd) 의 n 의 값은 7 내지 8 의 범위 내에 있다.

[0810] 실시예 2: 초기 1 상 임상 연구

[0811] 1 상 연구는 도 1 에 도시된 바와 같이, 투여량 증량 파트 및 투여량 확장 파트 둘 모두를 포함하였다.

[0812] 실시예 2-1 1 상 연구의 투여량 증량 파트

[0813] 1 상 연구의 투여량 증량 파트는 미국에서 대상체를 등록한, DS-6000a 의 멀티센터, 오픈-라벨, 다중-용량, 최초 인간 연구였다 (참조 clinicaltrials.gov identifier NCT 04707248). DS-6000a 는 3 주마다 정맥으로 투여되었다. 투여량 증량 파트에서는, RCC 및 OVC 대상체를 등록하고, 사이클 1 동안 용량 제한 독성 (DLT) 을 평가하였다.

[0814] 투여량 증량 파트의 주요 목적은 안전성 및 내약성을 조사하고 최대 허용 용량 (MTD) 및 확장 권장 용량 (RDE) 을 결정하는 것이었다.

[0815] 2 차 목적은 DS-6000a 의 약동학적 (PK) 특성, 총 항-CDH6 항체, 약물 성분 및 면역원성의 평가를 특징화하는 것을 포함하였다. 탐색적 목표에는 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) 기준을 사용하여 OVC 에서 효능 및 질환 평가와 상관관계가 있는 바이오마커 평가가 포함되었다.

[0816] 포함 기준은 다음을 포함하였다: ≥ 18 세 환자; Eastern Cooperative Oncology Group 성능 상태 0 또는 1; 적절한 장기 기능을 가짐; 국소적으로 진행된 또는 전이성 RCC (투명 세포 [CC] 또는 비-CC); 나팔관 및 1차 복막 암종을 포함하는 진행된 고등급 장액성 OVC 및 백금 + 탁산 요법으로 사전 치료되었음; 및 면역조직화학에 의한 CDH6 수준의 측정을 위한 이용가능한 종양 조직.

[0817] 제외 기준은 다음을 포함하였다: 다른 CDH6 표적 작용제로 이전 치료를 받은 적이 있음; 엑사테칸 유도체로 이루어진 ADC 로 이전 치료를 받은 적이 있음; 다발성 1차 악성 종양이 있음; 또는 코르티코스테로이드를 필요로 하는 간질성 폐 질환 (ILD)/폐렴의 이력이 있음.

[0818] 환자 평가에는 초음파심전도 또는 다중게이트 획득 스캔, 12-리드 심전도, AE, PK, 인간 항-인간 항체, 바이오마커, 및 사전 지정된 방문에서의 종양 평가가 포함되었다. 1 상 연구의 이 투여량 증량 파트에 등록된 환자의 인구통계학 및 기준선 특성이 도 2 에 도시되어 있다.

[0819] 1 상 연구의 이 투여량 증량 파트에 대해 Bayesian 최적 간격 (BOIN) 설계를 사용하여 MTD 를 추정하였다. DS-6000a 와 관련될 수 있는 임의의 DLT 또는 $\geq$ 등급 2 AE (주입-관련 반응 제외) 가 사이클 1 동안 관찰될 때까지, 용량 수준에서 단일 대상체를 치료하는 것으로, 가속 적정을 수행하였다. 객관적 반응률 (ORR), 임상적 편익률 (CBR), 및 질환 통제율 (DCR) 은 95% 신뢰 구간 (CI) 으로 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 요약하였고; 반응 기간 (DOR) 및 무진행 생존 (PFS) 은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 요약하였다. 안전성 종말점, PK 매개변수 및 혈장 항-약물 항체는 기술 통계를 사용하여 요약되었다.

[0820] 결과

[0821] 30 명의 환자가 6 개의 DS-6000a 투여 그룹 중 데이터 컷-오프에 등록되었다. 환자 (N=30) 를 12.07 (3.0-54.1) 주의 중간 (범위) 기간에 걸쳐, DS-6000a 를 이용한 4.0 (1-18) 치료 사이클의 중간 (범위) 에 노출시켰

다.

- [0822] 전체적으로, 환자의 86.7% (26/30) 가 ≥ 1 TEAE 를 보고하였다 (도 3). 가장 빈번한 TEAE ($\geq 20\%$) 는 피로 (63.3%), 메스꺼움 (60.0%), 구토 (46.7%), 식욕 감소 (40.0%), 호중구 수 감소 (23.3%) 및 설사 (20.0%) 였다. 33.3% (10/30) 의 환자가 등급 ≥ 3 TEAE 를 보고하였으며, 가장 빈번한 등급 ≥ 3 TEAE ($\geq 10\%$) 는 호중구 수 감소 (16.7%), 빈혈 (10.0%) 및 저칼륨혈증 (10.0%) 이었다.
- [0823] 약물-관련 TEAE 는 도 4 와 같이 25 명의 환자 (83.3%) 에서 보고되었다. 가장 빈번한 관련된 TEAE ($\geq 20\%$) 는 메스꺼움 (60.0%), 피로 (56.7%), 구토 (30.0%), 호중구 수 감소 (23.3%) 및 식욕 감소 (20.0%) 였다. 23.3% (7/30) 의 환자가 등급 ≥ 3 관련 TEAE 를 보고하였으며, 가장 빈번한 등급 ≥ 3 TEAE ($\geq 10\%$) 는 호중구 수 감소 (16.7%) 이었다.
- [0824] 9 명의 환자는 DS-6000a 투여량 중단 (n=3 [6.4 mg/kg; n=2 각각 [9.6 mg/kg 및 4.8 mg/kg]; n=1 각각 [8.0 mg/kg 및 3.2 mg/kg]) 이 필요하였고, 3 명의 환자는 DS-6000a 투여량 감소 (n=2 [9.6 mg/kg]; n=1 [8.0 mg/kg]) 가 필요하였다. 전체적으로, 13 명 (43.3%) 의 환자가 DS-6000a 치료를 중단하였다. 중단의 주요 이유는 5 명의 환자에서 RECIST V1.1 당 PD 였다 (n=2 각각 [6.4 및 8.0 mg/kg]; n=1 [1.6 mg/kg]). 임상 진행으로 중단된 4 명의 환자 (n=1 각각 [3.2, 4.8, 6.4 및 8.0 mg/kg]). 1 명의 환자는 각각, 부작용 (9.6 mg/kg), 사망 (3.2 mg/kg), 사전 동의 철회 (6.4 mg/kg) 및 기타 (4.8 mg/kg) 로 인해 중단되었다.
- [0825] 심각한 TEAE 는 4/30 (13.3%) 환자에서 보고되었으며; 모든 사건은 등급 3 이다. 2 개의 심각한 TEAE 가 약물 관련 (등급 3 빈혈 및 등급 3 열성 호중구 감소증, 9.6 mg/kg 에서) 으로 간주되었다.
- [0826] 2 개의 DLT 가 9.6 mg/kg 에서 발생했으며; Gr3 열성 호중구 감소증 및 Gr4 혈소판 계수 감소가 있었다.
- [0827] 24 명의 효능 평가 대상 환자 중, 6 명의 PR (단일 지점 PR 포함, 아직 확인되지 않은 반응) 이 도 5 에서 제시된 바와 같이 RECIST V1.1 을 기반으로 관찰되었으며; 1 명의 RCC 와 5명의 백금 내성 OVC 가 있다. 반응은 도 6 에 도시된 바와 같이 연속성이 있었다. 또한, 12 개의 안정적인 질환 (SD) 및 2 개의 비-CR/비-PD 가 관찰되었으며 (도 5) SD 환자 1 명은 8.0 mg/kg 에서 180 일 이상 치료에서 머물렀다.
- [0828] 17 명의 효능 평가가능한 OVC 환자 중, 8 명의 환자가 CA-125 반응자 (CA-125 기준선이 치료를 시작하기 전 2 주 이내에 정상 상한치 $\times \geq 2$ 이고 기준선으로부터 CA-125 수준의 적어도 50% 감소로 정의됨) 임을 보였다. 반응은 도 7 에서 제시된 바와 같이 적어도 28 일 동안 확인 및 유지되어야 한다. 4.8 내지 9.6 mg/kg 의 투여량 수준에서 더 높은 CA-125 반응률이 관찰되었다. 반응은 도 8 에 도시된 바와 같이 연속성이 있었다.
- [0829] RECIST 반응은 유리한 예측 CA-125 감소가 선행되었다고 보고되었다 (Gynecologic Oncology, 350-355, 122, 2011).
- [0830] 컴퓨터 단층촬영 스캔은 2 명의 환자에서 촬영되었다. 3.2 mg/kg 그룹에서 ICI 및 VEGFR-TKI 를 포함하는 3 개의 이전 요법을 받은 1 개의 투명 세포 RCC 환자는 DS-6000a 로 치료를 시작한 후 51.4 주에 종양 크기가 최대 64.3% 감소한 것으로 나타났다 (도 9). 6.4 mg/kg 그룹에서 베바시주맙 및 PARP 억제제를 포함하는 3 회 의 이전 요법을 받은 또다른 백금-내성 OVC 환자는 DS-6000a 로 치료를 시작한 후 40.4 주 후에 종양 크기가 최대 35.7% 감소한 것으로 나타났다 (도 10).
- [0831] 표적 병변에서 기준선으로부터 가장 긴 치수의 합의 최상의 백분을 변화가 도 11 에 도시되어 있다. 3.2, 4.8, 6.4, 8.0 및 9.6 mg/kg 투여량 수준에서 종양 수축이 관찰되었고, 9.6 mg/kg 투여 그룹의 환자에서 최상의 백분을 변화 (68.8% 종양 감소) 가 관찰되었다.
- [0832] 요약
- [0833] 데이터 컷오프 기준으로 DS-6000a 는 일반적으로 잘 용인되었고 RDE 는 8.0 mg/kg 으로 결정되었다. DS-6000a 는 진행성 RCC 및 OVC 를 가진 심하게 전처리된 환자에서 초기 임상 신호를 보여주었다.
- [0834] 실시예 2-2 1 상 연구의 투여량 증량 파트
- [0835] 1 상 연구의 투여량 확장 파트는 미국에서 대상체를 등록한, DS-6000a 의 멀티센터, 오픈-라벨, 다중-용량, 최초 인간 연구였다 (참조 clinicaltrials.gov identifier NCT 04707248). DS-6000a 는 3 주마다 정맥으로 투여되었다. 투여량 확장 파트는 RDE 에서 RCC 및 OVC 대상체에게 투여하는 것을 포함하였다. 초기에, 8.0 mg/kg 의 투여량이 확장되었고, 이어서, 6.4, 5.6 및 4.8 mg/kg 투여량이 RDE 로서 첨가되었다 (도 12).

- [0836] 투여량 확장 파트의 1 차 목적은 RDE 에서 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 것이었다.
- [0837] 2 차 목적은 DS-6000a 의 약동학적 (PK) 특성, 총 항-CDH6 항체, 약물 성분 및 면역원성의 평가를 특징화하는 것을 포함하였다. 탐색적 목표에는 Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) 기준을 사용하여 OVC 에서 효능 및 질환 평가와 상관관계가 있는 바이오마커 평가가 포함되었다.
- [0838] 포함 기준은 다음을 포함하였다: ≥ 18 세 환자; Eastern Cooperative Oncology Group 성능 상태 0 또는 1; 적절한 장기 기능을 가짐; 국소적으로 진행된 또는 전이성 RCC (투명 세포 [CC] 또는 비-CC); 나팔관 및 1차 복막 암종을 포함하는 진행된 고등급 장액성 OVC 및 백금 + 탁산 요법으로 사전 치료되었음; 및 면역조직화학에 의한 CDH6 수준의 측정을 위한 이용가능한 종양 조직.
- [0839] 제외 기준은 다음을 포함하였다: 다른 CDH6 표적 작용제로 이전 치료를 받은 적이 있음; 엑사테칸 유도체로 이루어진 ADC 로 이전 치료를 받은 적이 있음; 다발성 1차 악성 종양이 있음; 또는 코르티코스테로이드를 필요로 하는 간질성 폐 질환 (ILD)/폐렴의 이력이 있음.
- [0840] 환자 평가에는 초음파심전도 또는 다중게이트 획득 스캔, 12-리드 심전도, AE, PK, 인간 항-인간 항체, 바이오마커, 및 사전 지정된 방문에서의 종양 평가가 포함되었다.
- [0841] 객관적 반응률 (ORR), 임상적 편익률 (CBR), 및 질환 통제율 (DCR) 은 95% 신뢰 구간 (CI) 으로 Clopper-Pearson 방법을 이용하여 요약하였고; 반응 기간 (DOR) 및 무진행 생존 (PFS) 은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 요약하였다. 안전성 종말점, PK 매개변수 및 혈장 항-약물 항체는 기술 통계를 사용하여 요약되었다.
- [0842] 실시예 2-3 신규 컷오프 일자로서의 1 상 임상 연구
- [0843] 초기 데이터-컷 후, 추가 환자를 1 상 연구에 등록하여 (증량 및 확장 모두), 전체 참가자 수를 67 명 (N=67) 으로 만들었다. 신규 컷-오프 날짜로서 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트에 등록된 환자의 인구통계학 및 기준선 특성이 도 13 에 도시되어 있다. 대상체의 연령은 34 세에서 83 세 사이였으며, 평균 연령은 63 세였다. 4 개의 이전 요법 라인의 중양값이 투여되었다. 요법의 이전 라인은 백금계 화학치료제, 화학치료제, PARP 억제제, 면역 체크포인트 억제제, 혈관신생 억제제 및 VEGFR-TKI 를 포함한다. 대상체는 RCC 25.4%, OVC 74.6% 였으며, Eastern Cooperative Oncology Group 수행 상태 (ECOG PS) 가 1 인 것이 64.2% 였다.
- [0844] 대상체는 15.4 주 (3.0 내지 93.9 주 범위) 의 중양값 치료 기간을 갖는 단일요법으로서 DS-6000a 를 받았다. TEAE 를 사용한 새로운 컷오프 날짜 기준으로 1 상 연구의 투여량 증량 및 확장 파트의 환자 수는 인과관계와 관계없이, 환자의 $\geq 15\%$ 에서 발생했으며 도 14 에 제시된다. 가장 자주 보고된 TEAE 는 위장관 사건 (메스꺼움, 구토 및 설사), 피로, 식욕 감소 및 혈액학적 사건 (빈혈, 호중구 수 감소 및 혈소판 수 감소) 이었다. 가장 자주 보고된 등급 ≥ 3 사건은 혈액학적 사건이었고; 위장관 사건의 대부분은 심각도가 등급 1 또는 2 였다.
- [0845] 도 15 는 새로운 컷오프 날짜 기준으로 1 상 연구의 용량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체의 표적 병변의 기준선으로부터 가장 긴 치수 측정의 합에서 최상의 백분율 변화를 보여주고; 도 16 은 새로운 컷오프 날짜 기준으로 1 상 연구의 용량 증량 및 확장 파트에서 OVC 대상체에 대한 효능에 대한 용량-효과를 보여주는데, 더 높은 투여량 그룹에 있는 환자는 종양 크기의 일관되고 현저한 감소를 보여주는 경향이 있기 때문이다. 1.6 내지 9.6 mg/kg 의 범위의 투여량에서 44 명의 평가가능한 OVC 대상체 중에서 1 명의 확인된 CR 과 14 명의 확인된 PR 이 관찰되었다. SD 는 24 명의 대상체에 대해 보고되었다 (도 17).
- [0846] 도 21 에 도시된 바와 같이, ORR 은 기준선에서 측정가능한 질병이 있고 1.6 내지 9.6 mg/kg 범위의 투여량을 받은 41 명의 평가가능한 OVC 대상체 중에서 36.6% 였다. 단일-작용제 화학요법인 백금 내성 난소암에서 현재의 치료 기준에 비해 더 높은 ORR 가 관찰되었다 (Pujade-Lauraine E, et al., J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308).
- [0847] CA-125 감소는 도 18 에 도시된 바와 같이 깊고 영속성이 있었다. 도 19 는 대상체의 기준선으로부터 CA-125 의 최상의 백분율 변화를 보여준다. 28 명의 효능 평가가능한 OVC 환자 중, 15 명의 환자가 CA-125 반응자 (CA-125 기준선이 치료를 시작하기 전 2 주 이내에 정상 상한치 $\times \geq 2$ 이고 기준선으로부터 CA-125 수준의 적어도 50% 감소로 정의됨) 임을 보였다. 반응은 적어도 28 일 동안 확인 및 유지되어야 한다. 투여량 수준 간에 높은 CA-125 반응률이 관찰되었다.
- [0848] 중양값 PFS 는 1.6 내지 9.6 mg/kg 범위의 투여량에서 OVC 대상체에서 5.8 개월이었고; 각각 3.2, 4.8, 6.4 및

8.0 mg/kg 투여량 수준에서 13.9 개월, 7.9 개월, 5.8 개월 및 5.6 개월이었다 (도 20).

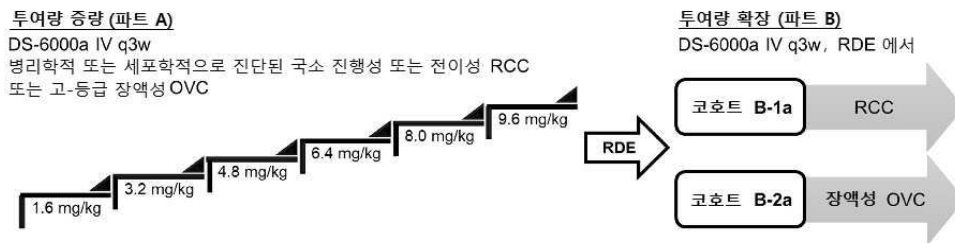
[0849] 단일-작용제 화학요법인 백금 내성 난소암에서 현재의 치료 기준에 비해 더 긴 PFS 가 관찰되었다 (Pujade-Lauraine E, et al., J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308).

[0850] 요약하면, DS-6000a 는 최대 6.4 mg/kg 의 투여량에서 잘 용인되었다. 8.0 mg/kg 은 저용량에 비해 3 건의 치명적인 경우와 빈번한 용량 감소/중단을 용인하지 못하였다. 표본 크기는 작지만 8.0 mg/kg 에 비해 4.8 및 6.4 mg/kg 이 더 나은 예비 효능 신호를 보였다. 결과는 백금-내성 난소암에서 치료의 표준으로서 단일-작용제 화학요법 (즉, 파클리탁셀, PLD, 젬시타빈, 또는 토포테칸) 보다 우수하다 (Pujade-Lauraine E, et al., J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308). 종합하면, DS-6000a 는 심하게 전처리된 OVC 대상체에 서 허용가능한 안전성 및 장려 효능을 입증하였다.

[0851] 4.8, 5.6, 6.4 및 8.0 mg/kg 의 안전성 및 효능은 I 상 연구에서 연속적으로 평가되고 있다.

도면

도면1



도면2

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						증량 총 (N=30)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=6)	6.4 (N=8)	8.0 (N=6)	9.6 (N=3)	
연령, y, 중앙값 (범위)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	71.0 (66-78)	65.5 (41-74)	64.0 (57-72)	59.0 (51-65)	64.5 (41-78)
요법 전 횟수, 중앙값 (범위)	8.0 (8-8)	3.5 (1-9)	4.5 (2-9)	2.5 (1-12)	2.5 (2-7)	6.0 (4-8)	3.0 (1-12)
종양 유형, n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	8 (26.7)
비-ccRCC	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.3)
OVC	1 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (50.0)	5 (83.3)	3 (100)	20 (66.7)
누락	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (62.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	16 (53.3)
1	1 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	1 (33.3)	14 (46.7)

ECOG PS, eastern Cooperative Oncology Group performance status 는 누락되었음, 종양 유형은 데이터 컷 오프에 입력되지 않았다.

도면3

TEAE, n (%)	N=30	
	모든 등급	등급 ≥3
임의의 TEAE	26 (86.7)	10 (33.3)
우선 용어에 의한 TEAE (환자의 ≥10%)		
피로	19 (63.3)	0
메스꺼움	18 (60.0)	0
구토	14 (46.7)	0
식욕 감소	12 (40.0)	0
호중구 감소	7 (23.3)	5 (16.7)
설사	6 (20.0)	0
탈수	5 (16.7)	0
저칼륨혈증	5 (16.7)	3 (10.0)
복통	4 (13.3)	0
빈혈	4 (13.3)	3 (10.0)
변비	3 (10.0)	0
기침	3 (10.0)	0
두통	3 (10.0)	0
근력 약화	3 (10.0)	0
동성 빈맥	3 (10.0)	0
요로 감염	3 (10.0)	0

도면4

TEAE, n (%)	N=30	
	모든 등급	등급 ≥3
임의의 관련된 TEAE	25 (83.3)	7 (23.3)
우선 용어에 의한 관련된 TEAE (환자의 ≥10%)		
메스꺼움	18 (60.0)	0
피로	17 (56.7)	0
구토	9 (30.0)	0
호중구 감소	7 (23.3)	5 (16.7)
식욕 감소	6 (20.0)	1 (3.3)
설사	4 (13.3)	0

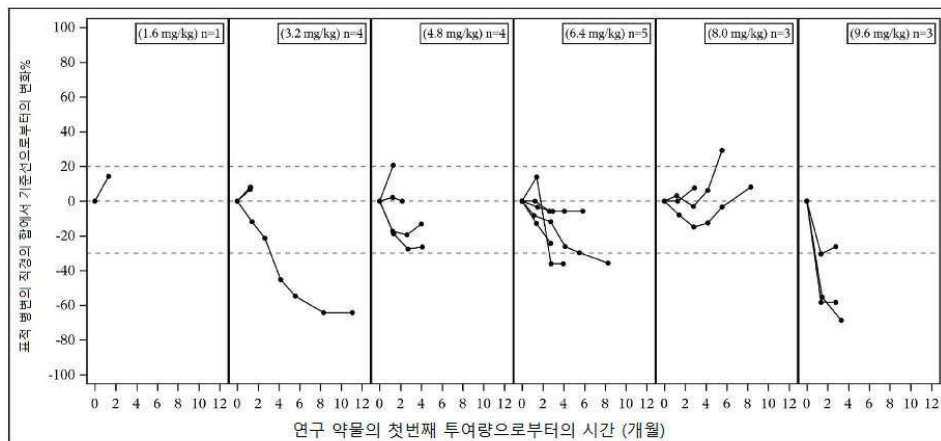
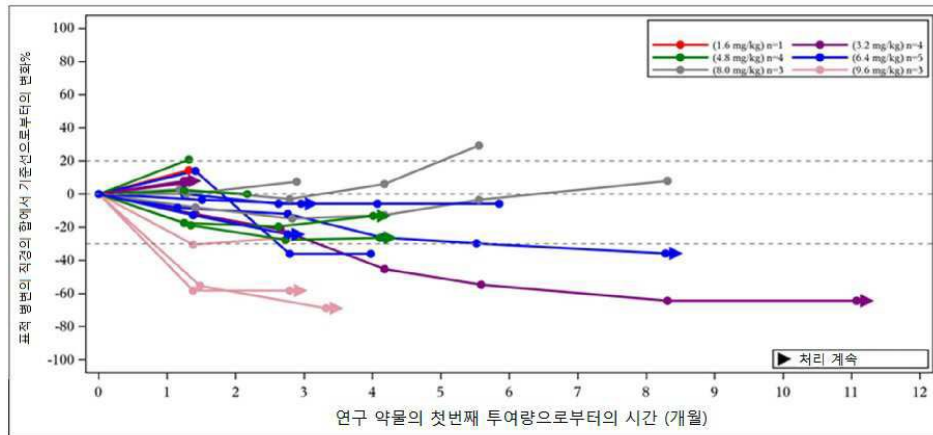
도면5

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						증량 총 (N=24)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=5)	4.8 (N=4)	6.4 (N=7)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
최고 단일 반응, n (%)							
CR	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (100)	6 (25.0)
비-CR/ 비-PD	0	1 (20.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (8.3)
SD	0	3 (60.0)	3 (75.0)	3 (42.9)	3 (75.0)	0	12 (50.0)
PD	1 (100)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	3 (12.5)
NE	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.2)

주석: 적어도 1 회 투여량의 연구 치료를 받았으며 적어도 1 회의 기준선-이후 종양 평가를 완료했거나 첫번째 기준선-이후 종양 평가 전에 임의의 이유로 인해 치료를 중단한 모든 대상체를 포함함.

CR, 완전 반응; PR, 부분 반응; SD, 안정한 질환; PD, 진행성 질환; NE, 평가 불가능

도면6



주석: 적어도 1 회 투여량의 연구 치료를 받았으며 적어도 1 회의 기준선-이후 종양 평가를 완료한 대상체만이 포함된다.

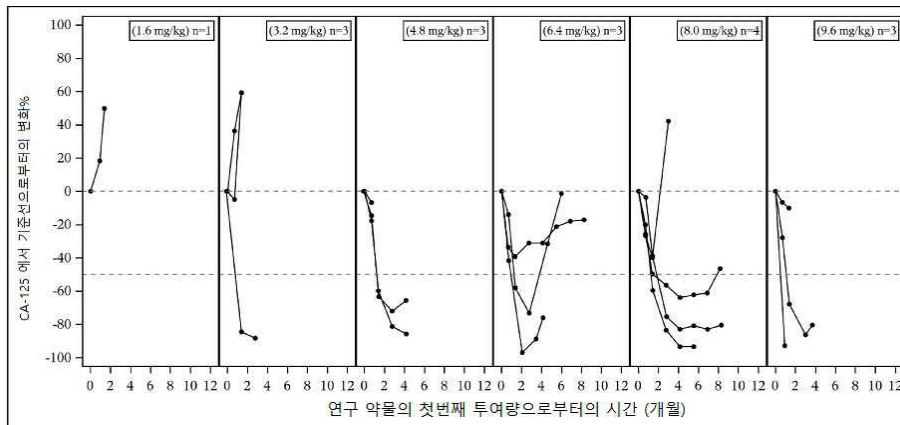
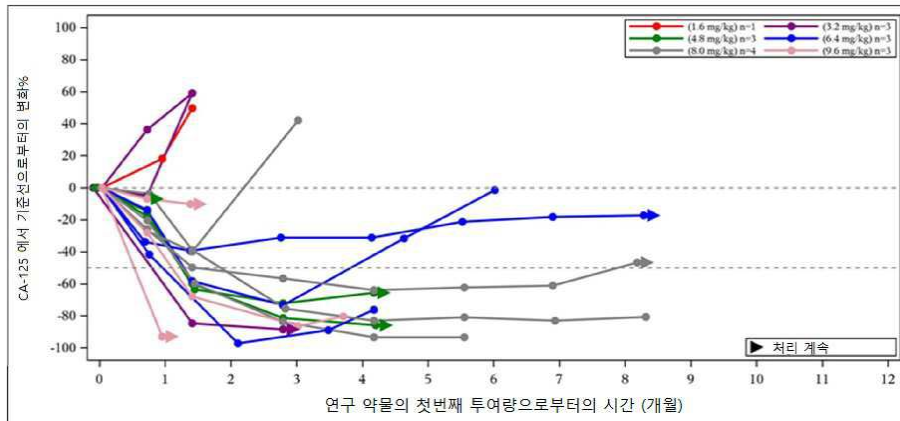
도면7

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						증량 총 (N=17)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=3)	6.4 (N=3)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
CA-125 응답율, n (%)							
응답자	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (33.3.)	8 (47.1)

주석: 기준선 및 적어도 1 회의 기준선-이후 값에서 측정가능한 CA-125 를 가진 대상체만이 포함된다.

대상체는 오직 이들이 $\geq 2 \times$ 정상의 상한인 기준선 샘플을 갖고 처리 시작 전 2 주 내에만 반응에 대해 평가될 수 있다. CA-125 반응은 전-처리 샘플로부터 CA-125 수준의 적어도 50% 감소로서 정의된다. 반응은 적어도 28 일 동안 확인되고 유지되어야만 한다.

도면8



주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 CA-125 값에서 측정가능한 CA-125 를 가진 대상체만이 포함된다.

도면9

케이스 요약: 투명 세포 RCC 가 있는 환자

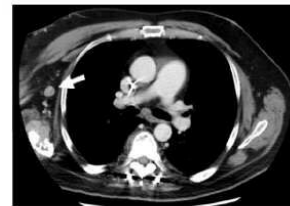
- 병기 IV RCC 의 60 세 남성
- DS-6000a 3.2 mg/kg 정맥내 q3w 로 처리됨
- 3 가지 이전 요법
 - 소라페닙
 - 니볼루맙
 - 텔라글레나스타트 + 카보잔티닙
- 사이클 18 처리 진행중



기준선



19 주
전체적 PR (-45.2%)



48 주
전체적 PR (-64.3%)

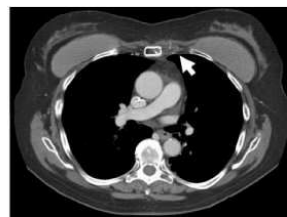
도면10

케이스 요약: 장액성 ovc 가 있는 환자

- 병기 IV 백금-저항성 OVC 의 67 세 여성
- DS-6000a 6.4 mg/kg 정맥내 q3w 로 처리됨
- 3 가지 이전 요법
 - 파클리탁셀 + 카르보플라틴을 올라파립 유지와 함께
 - 카르보플라틴 + 겐시타빈 + 베바시주맙
 - 페길화 리포솜 독소루비신
- 사이클 14 처리 진행중



기준선

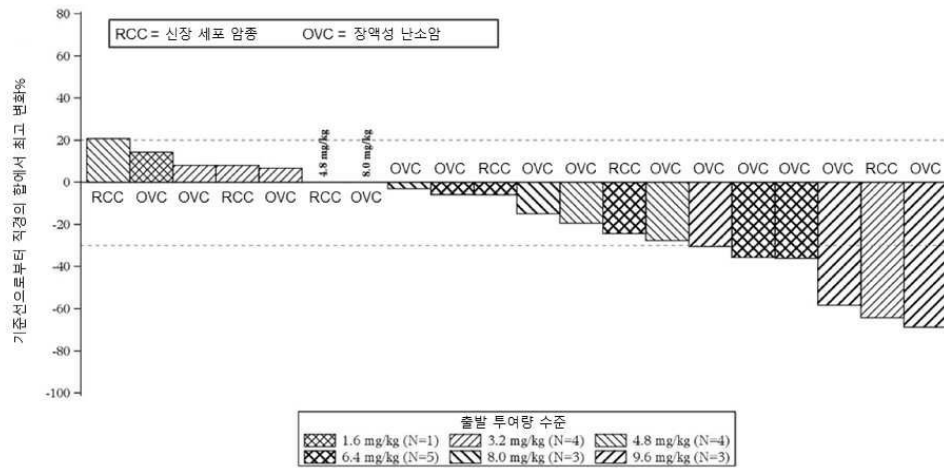


18 주
전체적 SD (-26.2%)



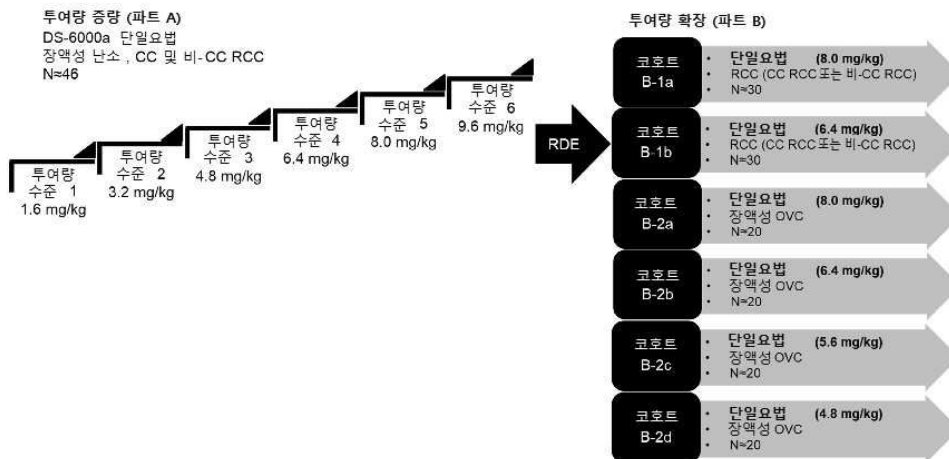
36 주
전체적 PR (-35.7%)

도면11



주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 종양 스캔에서 측정가능한 질환을 가진 대상체만이 폭포 그래프에 포함된다.

도면12



도면13

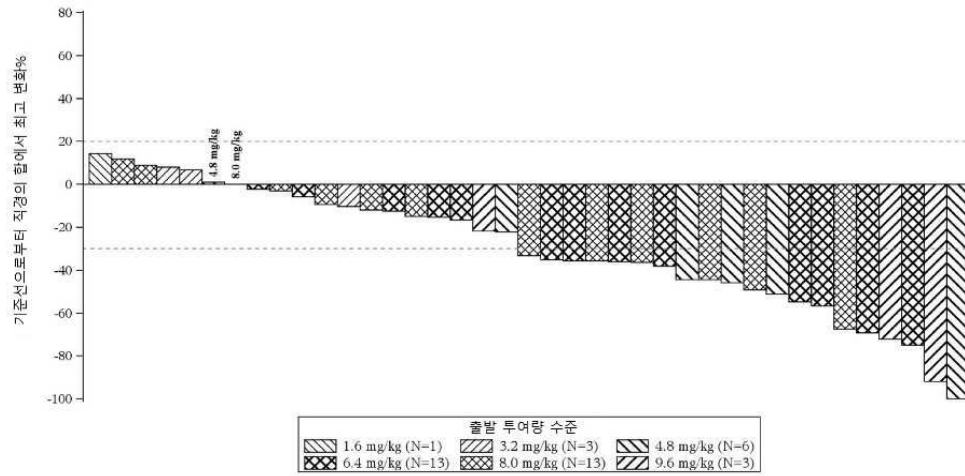
파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						총 N=67
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=9)	6.4 (N=27)	8.0 (N=21)	9.6 (N=3)	
연령, y, 중앙값 (범위)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	70.0 (54-78)	63.0 (41-83)	65.0 (34-77)	59.0 (51-65)	63.0 (34-83)
요법 전 횡수 , 중앙값 (범위)	6.0 (6-6)	3.0 (1-9)	3.0 (1-9)	3.5 (1-12)	3.5 (1-13)	6.0 (4-8)	4.0 (1-13)
종양 유형 n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (18.5)	4 (19.1)	0	13 (19.4)
비-ccRCC	0	0	0	2 (7.4)	2 (9.5)	0	4 (6.0)
OVC	1 (100)	4 (66.7)	7 (77.8)	20 (74.1)	15 (71.4)	3 (100)	50 (74.6)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	5 (55.6)	10 (37.0)	5 (23.8)	2 (66.7)	24 (35.8)
1	1 (100)	4 (66.7)	4 (44.4)	17 (63.0)	16 (76.2)	1 (33.3)	43 (64.2)

주석: ECOG PS, eastern Cooperative Oncology Group performance status

도면14

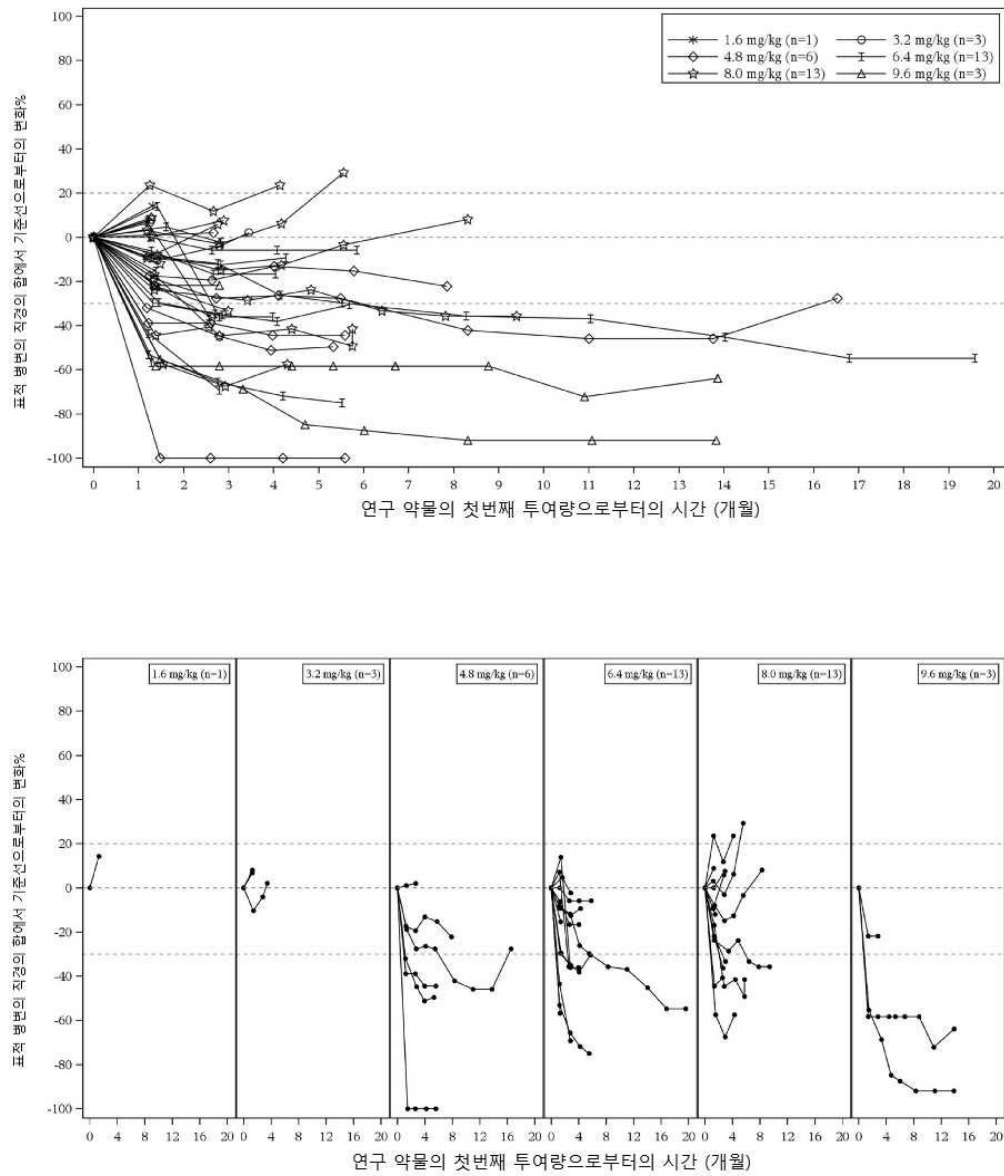
	연구 총 (N=67)	
	모든 등급	등급 ≥3
임의의 TEAE 가 있는 대상체, n (%)	41 (61.2)	20 (29.9)
메스꺼움	39 (58.2)	0
피로	33 (49.3)	4 (6.0)
구토	27 (40.3)	1 (1.5)
식욕 감소	22 (32.8)	2 (3.0)
빈혈	21 (31.3)	15 (22.4)
설사	18 (26.9)	1 (1.5)
호중구 감소	18 (26.9)	5 (7.5)
탈수	16 (23.9)	4 (6.0)
혈소판 감소	12 (17.9)	0

도면15



주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 중앙 스캔에서 측정가능한 질환을 가진 대상체만이 폭포 그래프에 포함된다.

도면16



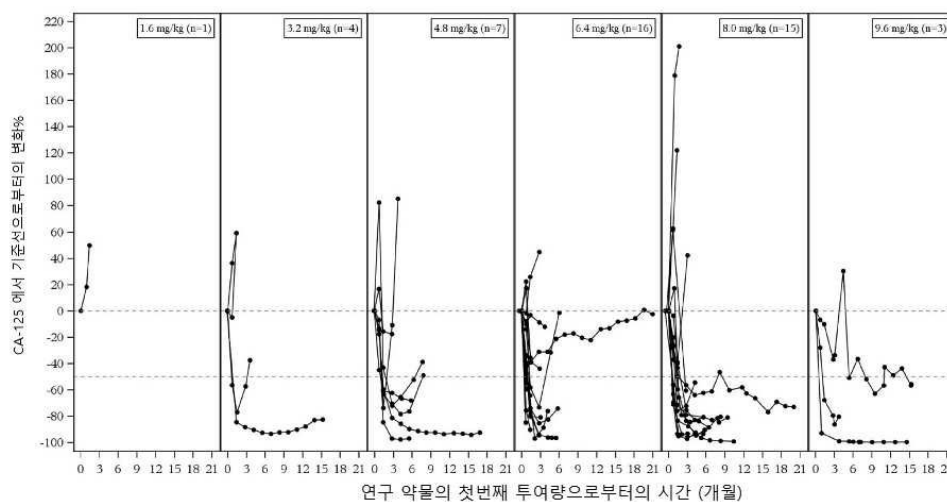
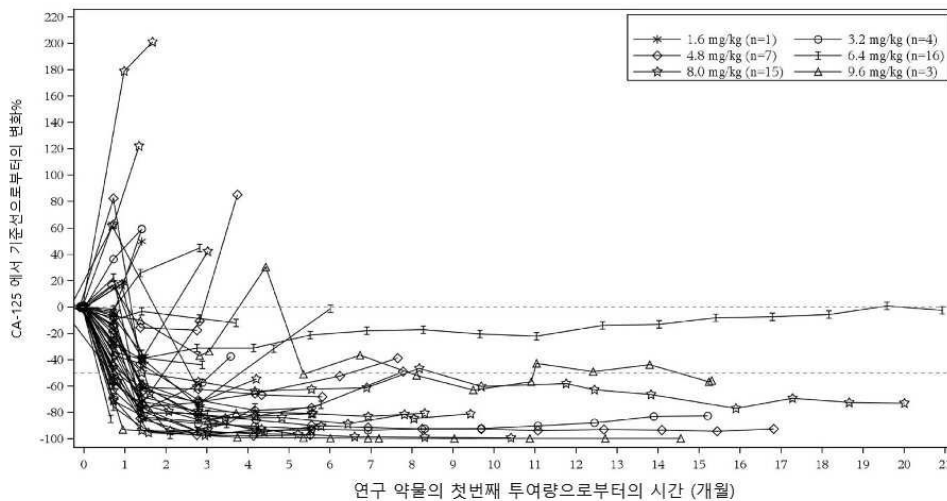
주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 종양 스캔에서 측정가능한 질환을 가진 대상체만이 그래프에 포함된다.

도면17

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						연구 총 (N=44)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=15)	8.0 (N=14)	9.6 (N=3)	
최고 전체적 반응, n (%)							
완전 반응 (CR)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)
부분 반응 (PR)	0	0	3 (42.9)	5 (33.3)	4 (28.6)	2 (66.7)	14 (31.8)
비-CR/ 비-PD	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	3 (6.8)
안정한 질환 (SD)	0	3 (75.0)	2 (28.6)	9 (60.0)	9 (64.3)	1 (33.3)	24 (54.5)
진행성 질환 (PD)	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
평가 불가능 (NE)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (2.3)

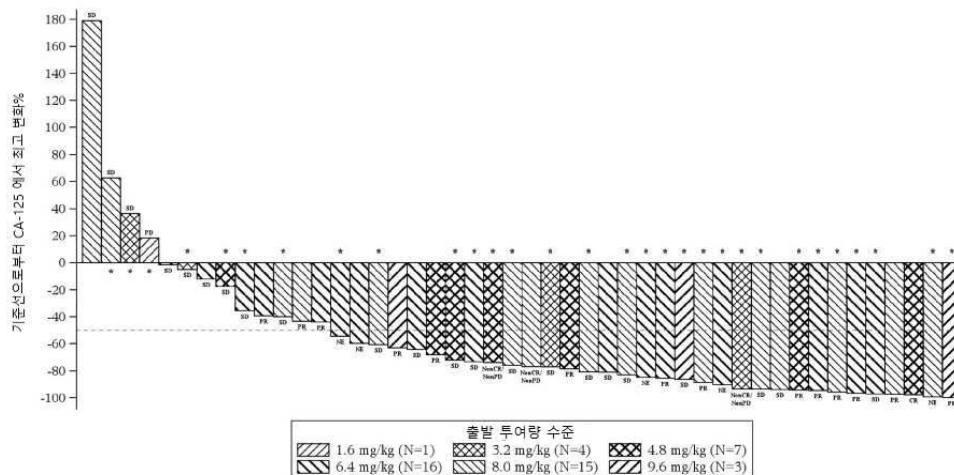
주석: 적어도 1 회 투여량의 연구 치료를 받았으며 적어도 1 회의 기준선-이후 종양 평가를 완료했거나 첫번째 기준선-이후 종양 평가 전에 임의의 이유로 인해 치료를 중단한 모든 대상체를 포함함.

도면18



주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 값에서 측정가능한 CA-125 를 가진 대상체만이 그래프에 포함된다.

도면19



주석: 기준선 및 적어도 하나의 기준선-이후 값에서 측정가능한 CA-125 를 가진 대상체만이 폭포 그래프에 포함된다.

* 기준선 CA-125 $\geq 2 \times$ 정상의 상한 및 처리 시작 전 2 주 내에 있는 대상체에 상응함.

도면20

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						총 N=50
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=20)	8.0 (N=15)	9.6 (N=3)	
중간값 PFS, 개월 (95% CI)	1.3 (NE)	13.9 (2.9-NE)	7.9 (3.7-NE)	5.8 (4.0-NE)	5.6 (3.2-8.3)	NE	5.8 (4.3-13.9)
3 개월에 PFS 비율, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	100 (100-100)	100 (100-100)	84.6 (51.2-95.9)	100 (100-100)	88.6 (72.1-95.6)
6 개월에 PFS 비율, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	83.3 (27.3-97.5)	28.6 (1.0-71.1)	25.4 (4.0-55.7)	100 (100-100)	47.0 (24.9-66.4)
9 개월에 PFS 비율, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	12.7 (0.7-42.4)	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)
12 개월에 PFS 비율, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	NE	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)

주석: NE, 평가 불가능; 95% CI, 95% 신뢰 구간

도면21

파라미터	DS-6000a 투여량, mg/kg						총 N=41
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=6)	6.4 (N=15)	8.0 (N=13)	9.6 (N=3)	
ORR, n (%)	0	0	4 (66.7)	5 (33.3)	4 (30.8)	2 (66.7)	15 (36.6)
95% CI	0.0-97.7	0.0-70.8	22.3-95.7	11.8-61.6	9.1-61.4	9.4-99.2	22.1-53.1

주석: 적어도 1 회 투여량의 연구 치료를 받았으며 적어도 1 회의 기준선-이후 종양 평가를 완료했거나 첫번째 기준선-이후 종양 평가 전에 임의의 이유로 인해 치료를 중단한 기준선에서 측정가능한 질환을 가진 대상체를 포함함. 95% CI, 95% 신뢰 구간

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.