(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107239
(43) 공개일자 2023년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7015764
(22) 출원일자(국제) 2021년11월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년05월09일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/041496
(87) 국제공개번호 WO 2022/102695
국제공개일자 2022년05월19일
(30) 우선권주장
JP-P-2020-188910 2020년11월12일 일본(JP)

(71) 출원인
다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
(72) 발명자
야마토 미치코
일본 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 투여에 의한 중피종의 치료**

(57) 요 약

하기 식 (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다) 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, 중피종의 치료제, 및/또는, 그 항체-약물 콘주게이트를 중피종의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는, 중피종의

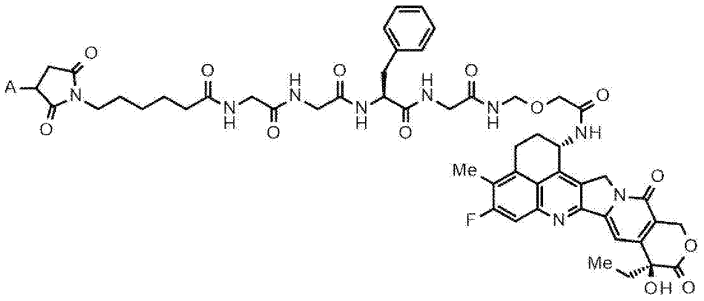
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1

B7-H3 배리언트 1 의 아미노산 서열 (서열 번호 1)

MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTD
ATLCCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQD
GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNP
VLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSF
SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFP
DLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPY
SKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGQGVPLT
GNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAH
GSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQS
CEEENAGAEDQDGEGEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA

치료 방법.



(52) CPC특허분류

A61K 47/6849 (2017.08)

A61K 47/6889 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

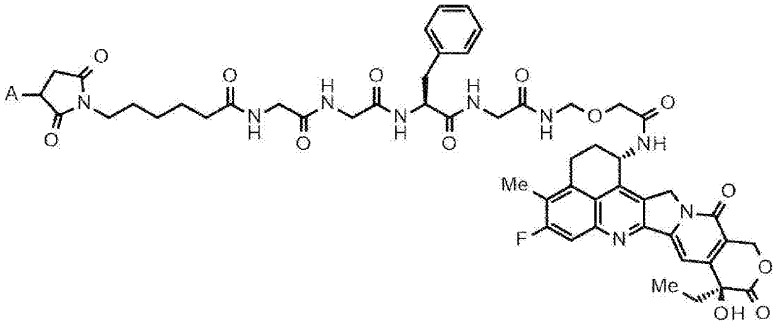
C07K 16/2827 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식



(식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, 중피종의 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

중피종이, 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, 치료제.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

중피종이 흉막 중피종인, 치료제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, 치료제.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중

사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, 치료제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어

지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

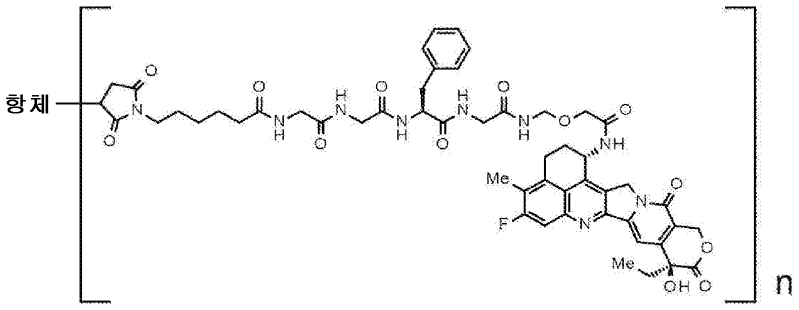
청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료제.

청구항 12

식



(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, 항체는 항 B7-H3 항체를 나타내고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

으로 나타내는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, 중피종의 치료제.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 치료제.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

중피종이, 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, 치료제.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

중피종이 흉막 중피종인, 치료제.

청구항 16

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, 치료제.

청구항 17

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, 치료제.

청구항 19

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 치료제.

청구항 21

제 12 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

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

청구항 22

제 12 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 치료제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 함유하는 중피종의 치료제, 및/또는, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 중피종의 치료 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 중피종이란, 중피 세포로부터 발생하는 악성의 종양이다. 발생 부위로는, 흉막, 복막, 심막, 정소초막 등이 알려져 있으며, 미만성 악성 중피종, 국한성 악성 중피종, 및 고분화 유두형 중피종으로 분류된다 (비특허문헌 1). 또, 조직학적으로는, 유상피, 육종양 및 2 상성의 3 종류로 분류된다 (비특허문헌 1).

[0003] 중피종의 발증 원인의 하나로서 아스베스토 (석면) 가 알려져 있다. 중피종은, 잠복 기간이 긴 것이 특징으로, 노출 후 30 년 내지 50 년의 잠복 기간을 거쳐 발증한다. 1970 년대, 1980 년대에 아스베스토의 사용이 금지되거나, 또는 엄격히 규제되었기 때문에, 호주, 미국 및 서유럽에서의 발증률은 감소하고 있지만, 총 사망자 수는 감소하지 않았다 (비특허문헌 2).

[0004] 악성 흉막 중피종의 치료법에는, (1) 수술 요법 (외과 요법), (2) 화학 요법 (항암제 치료), 및/또는 (3) 방사선 요법이 있다. 그러나, 병의 범위, 연령, 병존 질환이나 저하된 전신 상태를 이유로 대부분의 환자는 외과 수술을 받지 못하고, 대신에 대증 요법적으로 화학 요법이 진행된다. 2004 년 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA) 에서 승인된, 시스플라틴과 페메트렉시드의 병용 요법이 중피종의 표준적 치료이다. 화학 요법 단독의 사용보다, 베바시주맙을 첨가하는 것의 유효성이 보고되어 있지만, FDA 에 의한 승인은 얻어지지 않았다. 최근에는 면역 체크포인트 저해제를 사용한 임상 연구가 복수 행해지고 있으며, 중피종 환자의 20 % 내지 25 % 에 있어서 효과가 보인 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 2). 그러나, 승인이 얻어지기까지는 이르지 않았다.

[0005] B7-H3 은, 항원 제시 세포에 보조 자극 분자로서 발현하는 B7 패밀리의 하나로, T 세포 상의 리셉터에 작용하여 면역 작용을 촉진 또는 억제한다고 생각되고 있다 (비특허문헌 3).

[0006] B7-H3 은 1 회 막관통 구조를 갖는 단백질로, 2 개의 배리언트가 존재한다. B7-H3 배리언트 1 (4Ig-B7-H3) 에는 각 2 개소의 V 또는 C 형 Ig 도메인이 존재하고, B7-H3 배리언트 2 (2Ig-B7-H3) 에는 각 1 개소의 V 또는 C 형 Ig 도메인이 존재한다 (비특허문헌 4).

[0007] 암세포 표면에 발현하는 항원에 결합하고, 또한 세포에 내재화할 수 있는 항체에, 세포 독성을 갖는 약물을 결합시킨 항체-약물 콘주게이트 (Antibody-Drug Conjugate ; ADC) 는, 암세포에 선택적으로 약물을 송달할 수 있음으로써, 암세포 내에 약물을 축적시켜, 암세포를 사멸시키는 것을 기대할 수 있다 (비특허문헌 5 ~ 9).

[0008] 항체-약물 콘주게이트의 하나의 예로서, 항 B7-H3 항체와 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 콘주게이트가 알려져 있다 (특허문헌 1, 2).

선행기술문헌

특허문헌

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

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2017/002776호

비특허문헌

[0010] (비특허문헌 0001) Timothy A Yap., et al., Nat Rev Cancer. 2017 ; 17(8) : 475-488.

(비특허문헌 0002) Carbone M., et al., CA Cancer J Clin 2019 ; 69 : 402-429.

(비특허문헌 0003) Picarda E., et al., Clin Cancer Res. 2016 ; 22(14) : 3425-31.

(비특허문헌 0004) Ling V., et al., Genomics. 2003 ; 82(3) : 365-77.

(비특허문헌 0005) Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

(비특허문헌 0006) Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

(비특허문헌 0007) Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

(비특허문헌 0008) Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

(비특허문헌 0009) Howard A., et al., J Clin Oncol 29 : 398-405.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은, 중피종의 치료제 및 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

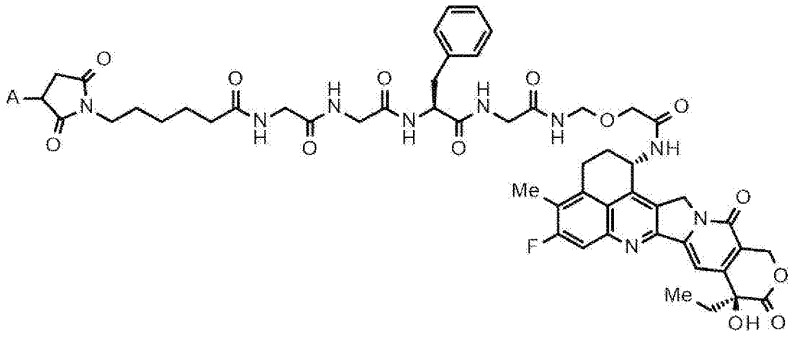
[0012] 본 발명자들은, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트가, 중피종에 대해, 우수한 항종양 효과를 나타내는 것을 알아내었다.

[0013] 즉, 본 발명은, 이하의 [1] ~ [88] 을 제공한다.

[0014] [1]

[0015] 식

[0016] [화학식 1]



[0017]

[0018] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0019] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, 중피종의 치료제.

[0020] [2]

[0021] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [1] 에 기재된 치료제.

[0022] [3]

[0023] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [1] 에 기재된 치료제.

[0024] [4]

[0025] 중피종이 흉막 중피종인, [1] 에 기재된 치료제.

[0026] [5]

[0027] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호

4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0028] [6]

[0029] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0030] [7]

[0031] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [6] 에 기재된 치료제.

[0032] [8]

[0033] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어

지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 서열 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0034] [9]

[0035] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [8] 에 기재된 치료제.

[0036] [10]

[0037] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [1] 내지 [9] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

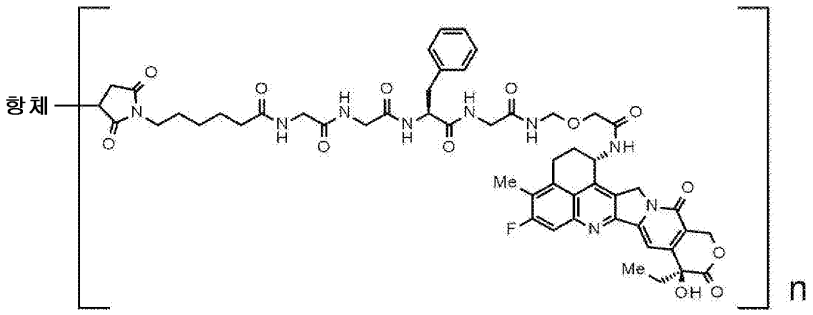
[0038] [11]

[0039] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [1] 내지 [10] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0040] [12]

[0041] 식

[0042] [화학식 2]

[0043] 

[0044] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, 항체는 항 B7-H3 항체를 나타내고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0045] 으로 나타내는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 유효 성분으로서 함유하는, 중피종의 치료제.

[0046] [13]

[0047] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [12] 에 기재된 치료제.

[0048] [14]

[0049] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [12] 에 기재된 치료제.

[0050] [15]

[0051] 중피종이 흉막 중피종인, [12] 에 기재된 치료제.

[0052] [16]

[0053] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [12] 내지 [15] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0054] [17]

[0055] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [12] 내지 [15] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0056] [18]

[0057] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [17] 에 기재된 치료제.

[0058] [19]

[0059] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어

지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 서열 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [12] 내지 [15] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0060] [20]

[0061] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [19] 에 기재된 치료제.

[0062] [21]

[0063] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [12] 내지 [20] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

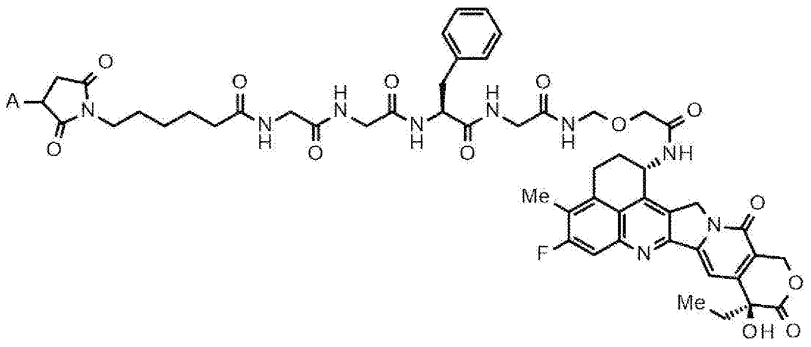
[0064] [22]

[0065] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [12] 내지 [21] 중 어느 한 항에 기재된 치료제.

[0066] [23]

[0067] 식

[0068] [화학식 3]



[0069]

[0070] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0071] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 중피종의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는, 중피종의 치료 방법.

[0072] [24]

[0073] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어

도 하나인, [23] 에 기재된 치료 방법.

[0074] [25]

[0075] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [23] 에 기재된 치료 방법.

[0076] [26]

[0077] 중피종이 흉막 중피종인, [23] 에 기재된 치료 방법.

[0078] [27]

[0079] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [23] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0080] [28]

[0081] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [23] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0082] [29]

[0083] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [28] 에 기재된 치료 방법.

[0084] [30]

[0085] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 서열 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [23] 내지 [26] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0086] [31]

[0087] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [30] 에 기재된 치료 방법.

[0088] [32]

[0089] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [23] 내지 [31] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

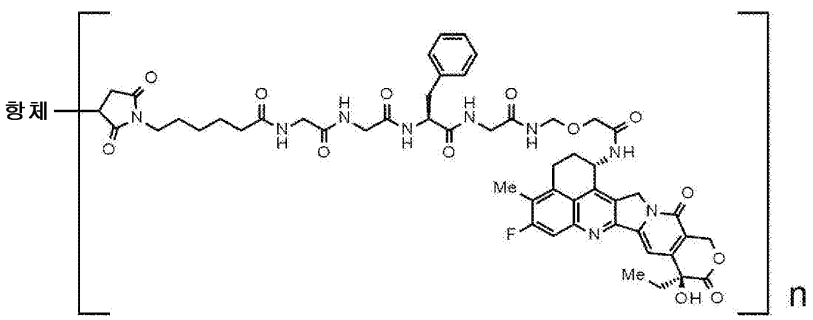
[0090] [33]

[0091] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [23] 내지 [32] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0092] [34]

[0093] 식

[0094] [화학식 4]

[0095] 

[0096] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, 항체는 항 B7-H3 항체를 나타내고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0097] 으로 나타내는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 중피종의 치료를 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는, 중피종의 치료 방법.

[0098] [35]

[0099] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [34] 에 기재된 치료 방법.

[0100] [36]

[0101] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [34] 에 기재된 치료 방법.

[0102] [37]

[0103] 중피종이 흉막 중피종인, [34] 에 기재된 치료 방법.

[0104] [38]

[0105] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [34] 내지 [37] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0106] [39]

[0107] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4

에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [34] 내지 [37] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0108] [40]

[0109] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [39] 에 기재된 치료 방법.

[0110] [41]

[0111] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 서열 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [34] 내지 [37] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0112] [42]

[0113] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [41] 에 기재된 치료 방법.

[0114] [43]

[0115] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [34] 내지 [42] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0116] [44]

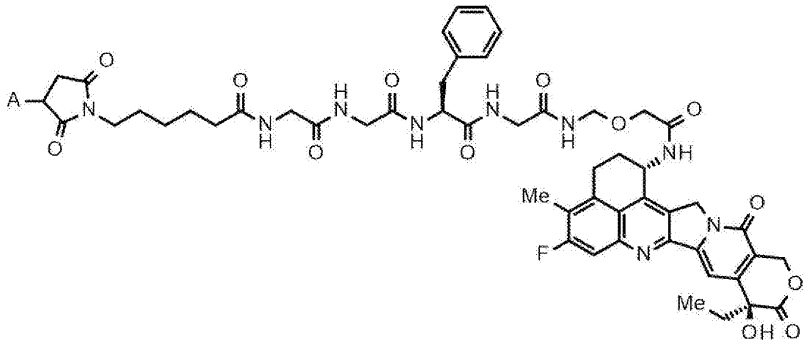
[0117] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [34] 내지 [43] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0118] [45]

[0119] 중피종의 치료를 위한,

[0120] 식

[0121] [화학식 5]



[0122]

[0123] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0124] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0125] [46]

[0126] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [45] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0127] [47]

[0128] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [45] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0129] [48]

[0130] 중피종이 흉막 중피종인, [45] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0131] [49]

[0132] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [45] 내지 [48] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0133] [50]

[0134] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사

슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [45] 내지 [48] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0135] [51]

[0136] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [50] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0137] [52]

[0138] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [45] 내지 [48] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0139] [53]

[0140] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [52] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0141] [54]

[0142] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [45] 내지 [53] 중 어느 한 항에 기재된

항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0143] [55]

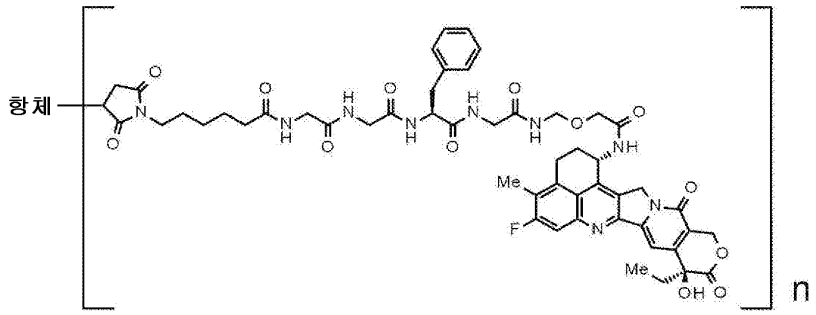
[0144] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [45] 내지 [54] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0145] [56]

[0146] 중피종의 치료를 위한,

[0147] 식

[0148] [화학식 6]

[0149] 

[0150] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, 항체는 항 B7-H3 항체를 나타내고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0151] 으로 나타내는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0152] [57]

[0153] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [56] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0154] [58]

[0155] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [56] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0156] [59]

[0157] 중피종이 흉막 중피종인, [56] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0158] [60]

[0159] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [56] 내지 [59] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0160] [61]

[0161] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어

지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [56] 내지 [59] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0162] [62]

[0163] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [61] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0164] [63]

[0165] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어

지는 항체인, [56] 내지 [59] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0166] [64]

[0167] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [63] 에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0168] [65]

[0169] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [56] 내지 [64] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0170] [66]

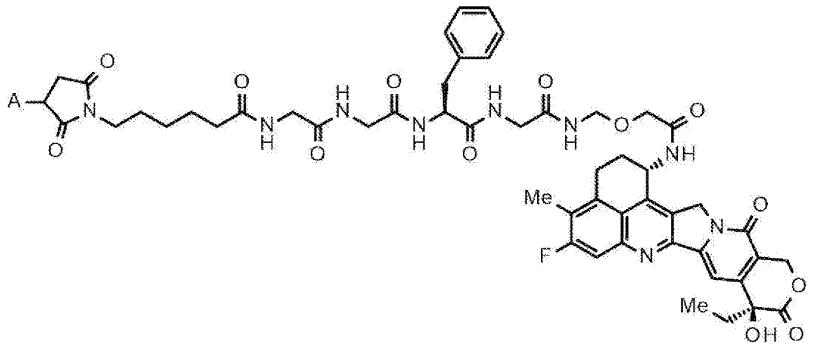
[0171] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [56] 내지 [65] 중 어느 한 항에 기재된 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트.

[0172] [67]

[0173] 중피종의 치료용의 의약을 제조하기 위한,

[0174] 식

[0175] [화학식 7]



[0176]

[0177] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0178] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0179] [68]

[0180] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [67] 에 기재된 사용.

[0181] [69]

[0182] 중피종이, 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [67] 에 기재된 사용.

[0183] [70]

[0184] 중피종이 흉막 중피종인, [67] 에 기재된 사용.

[0185] [71]

[0186] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을

포함하는 항체인, [67] 내지 [70] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0187] [72]

[0188] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [67] 내지 [70] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0189] [73]

[0190] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [72] 에 기재된 사용.

[0191] [74]

[0192] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬

및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [67] 내지 [70] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0193] [75]

[0194] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [74] 에 기재된 사용.

[0195] [76]

[0196] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [67] 내지 [75] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0197] [77]

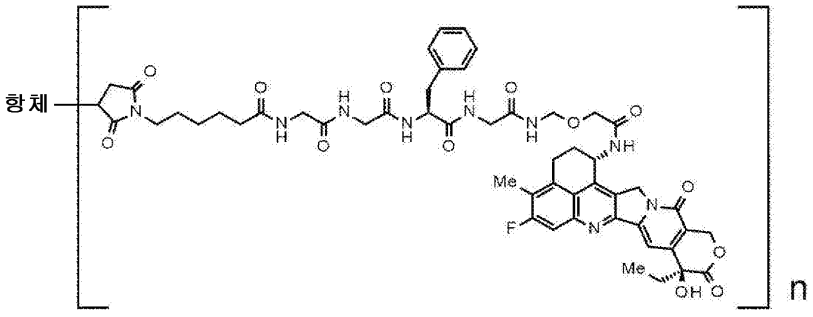
[0198] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [67] 내지 [76] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0199] [78]

[0200] 중피종의 치료용의 의약을 제조하기 위한,

[0201] 식

[0202] [화학식 8]



[0203]

[0204] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있고, 항체는 항 B7-H3 항체를 나타내고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0205] 으로 나타내는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 사용.

[0206] [79]

[0207] 중피종이, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 및 정소초막 중피종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, [78] 에 기재된 사용.

[0208] [80]

[0209] 중피종이 흉막 중피종 및/또는 복막 중피종인, [78] 에 기재된 사용.

[0210] [81]

[0211] 중피종이 흉막 중피종인, [78] 에 기재된 사용.

[0212] [82]

[0213] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [78] 내지 [81] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0214] [83]

[0215] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체인, [78] 내지 [81] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0216] [84]

[0217] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체인, [83] 에 기재된 사용.

[0218] [85]

[0219] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루

어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 또는 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체인, [78] 내지 [81] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0220] [86]

[0221] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [85] 에 기재된 사용.

[0222] [87]

[0223] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [78] 내지 [86] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

[0224] [88]

[0225] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [78] 내지 [87] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

발명의 효과

[0226] 본 발명에 의해, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 함유하는 중피종의 치료제, 및/또는, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 개체에 투여하는 것을 특징으로 하는 중피종의 치료 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0227] 도 1 은, B7-H3 배리언트 1 의 아미노산 서열 (서열 번호 1) 을 나타낸 도면이다.

도 2 은, B7-H3 배리언트 2 의 아미노산 서열 (서열 번호 2) 을 나타낸 도면이다.

도 3 은, 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H1 타입) (서열 번호 3) 을 나타낸 도면이다.

도 4 는, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L4 타입) (서열 번호 4) 을 나타낸 도면이다.

도 5 는, 인간 중피종주 MSTO-211H 세포가 이식된 마우스에 있어서의, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 항종양 효과를 나타낸 도면이다. 흰색 마름모꼴은 10 mM 아세트산 완충액 (pH 5.5), 5 % 소르비톨 (ABS buffer) 처치군, 흰색 동그라미는 3 mg/kg 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 처치군, 검은색 삼각은 10 mg/kg 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 처치군을 나타낸다.

도 6 은, 중피종 PDX 모델에 있어서의, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 항종양 효과를 나타낸 도면이다. 중피종 환자 유래의 종양편이 이식된 마우스가 ABS buffer (검은색 동그라미) 또는 10 mg/kg 항 B7-H3 항체-

약물 콘주게이트 (1) (흰색 동그라미) 로 처치되었다.

도 7 은, 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H2 타입) (서열 번호 5) 을 나타낸 도면이다.

도 8 은, 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H3 타입) (서열 번호 6) 을 나타낸 도면이다.

도 9 은, 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H4 타입) (서열 번호 7) 을 나타낸 도면이다.

도 10 은, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L1 타입) (서열 번호 8) 을 나타낸 도면이다.

도 11 은, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L2 타입) (서열 번호 9) 을 나타낸 도면이다.

도 12 는, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L3 타입) (서열 번호 10) 을 나타낸 도면이다.

도 13 는, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L5 타입) (서열 번호 11) 을 나타낸 도면이다.

도 14 는, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L6 타입) (서열 번호 12) 을 나타낸 도면이다.

도 15 는, 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L7 타입) (서열 번호 13) 을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0228] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 적합한 형태에 대해 설명한다. 또한, 이하에 설명하는 실시형태는, 본 발명의 대표적인 실시형태의 일례를 나타낸 것으로, 이것에 의해 본 발명의 범위가 좁게 해석되지는 않는다.

[0229] 1. 중피종

[0230] 본 발명에 있어서, 「중피종」 또는 「악성 중피종」이란, 중배엽을 기원으로 하는 중피 (흉막, 복막, 심막 등) 로부터 발생한 악성의 종양을 의미한다. 발생 부위에 따라, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종 등으로 나눌 수 있다. 종양 세포의 조직형 진단에 따라, 상피형, 육종형, 2 상형으로 분류된다.

[0231] 악성 흉막 중피종의 증상으로는, 예를 들면, 가슴 통증, 기침, 및 대량의 흉수에 의한 호흡 곤란이나 흉부 압박감 등을 들 수 있다. 악성 복막 중피종은 조기에는 증상이 나타나지 않는다는 특징이 있다. 진행된 악성 복막 중피종의 증상으로는, 예를 들면, 복수 저류에 의한 복부 팽만감, 복통, 요통, 식욕 저하, 배변의 이상, 및 복부의 응어리 등을 들 수 있다.

[0232] 중피종의 검사 방법으로는, 예를 들어, CT (Computed Tomography), PET (Positron Emission Tomography), 및 MRI (Magnetic Resonance Imaging) 등을 사용한 화상 검사, 세포진, 및 생검 등을 들 수 있다. 흉막 중피종의 확정 진단을 위해서는 흉막 생검에 의해 확실한 조직 진단을 실시하는 것이 바람직하다.

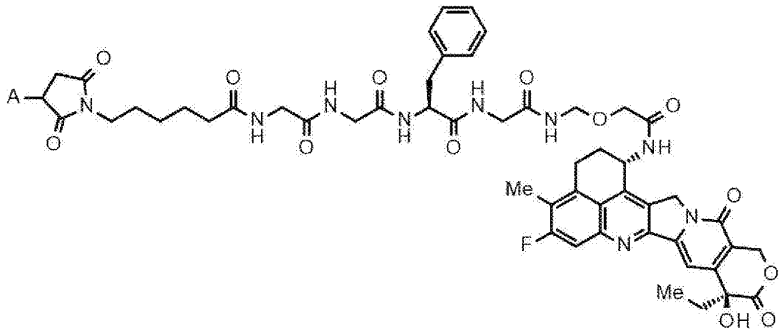
[0233] 중피종으로는, 예를 들면, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 정소초막 중피종 등을 들 수 있다. 이 중 특히, 흉막 중피종이 높은 비율로 존재한다.

[0234] 2. 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트

[0235] 본 발명에 있어서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는,

[0236] 식

[0237] [화학식 9]



[0238]

[0239] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

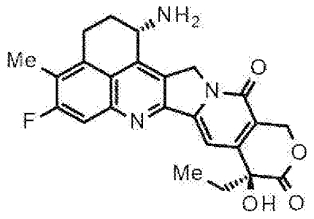
[0240] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트이다.

[0241] 본 발명에 있어서는, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 중, 링커 및 약물로 이루어지는 부분 구조를 「약물 링커」라고 부른다. 이 약물 링커는 항체의 사슬 사이의 디술파이드 결합 부위 (2 지점의 중사슬-중사슬 사이, 및 2 지점의 중사슬-경사슬 사이) 에 있어서 생긴 티올기 (바꿔 말하면, 시스테인 잔기의 황 원자) 에 결합하고 있다.

[0242] 본 발명의 약물 링커는, 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸 (IUPAC 명 : (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-1,2,3,9,12,15-헥사하이드로-9-하이드록시-4-메틸-10H,13H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13-디온, (화학명 : (1S,9S)-1-아미노-9-에틸-5-플루오로-2,3-디하이드로-9-하이드록시-4-메틸-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온으로서 나타낼 수도 있다)) 을 구성 요소로 하고 있다. 엑사테칸은,

[0243] 식

[0244] [화학식 10]



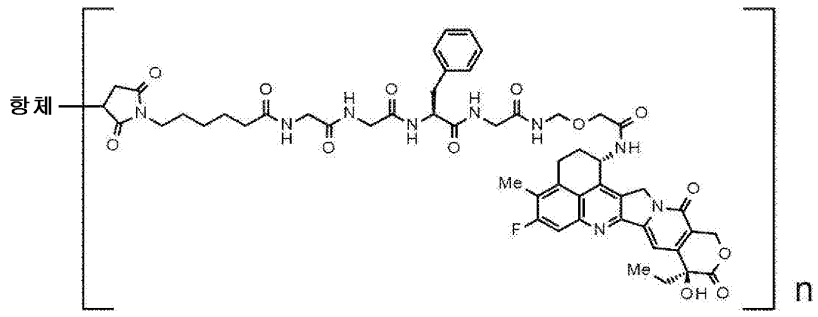
[0245]

[0246] 으로 나타내는, 항종양 효과를 갖는 캠프토테신 유도체이다.

[0247] 본 발명에 있어서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는,

[0248] 식

[0249] [화학식 11]



[0250]

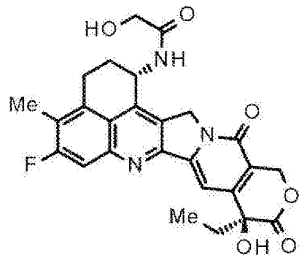
[0251] 으로 나타낼 수도 있다.

[0252] 여기서, 약물 링커는 항 B7-H3 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합하고 있다. 또한 n 은 이른바 평균 약물 결합수 (DAR ; Drug-to-Antibody Ratio) 와 동일한 의미이며, 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다.

[0253] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 암세포 내로 이행함 후에,

[0254] 식

[0255] [화학식 12]

[0256] 

[0257] 으로 나타내는 화합물을 유리시킴으로써, 항종양 효과를 발휘한다.

[0258] 상기 화합물은, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 항종양 활성의 본체인 것으로 생각되며, 토포이소머라아제 I 저해 작용을 갖는 것이 추찰된다 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15 ; 22(20) : 5097-5108, Epub 2016 Mar 29).

[0259] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 바이스탠더 효과를 갖는 것도 추찰된다 (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046).

[0260] 이 바이스탠더 효과는, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트가 표적 발현 암세포에 내재화된 후, 상기 화합물이 유리되어 표적을 발현하고 있지 않은 근방의 암세포에 대해서도 항종양 효과를 미치는 것에 의해 발휘된다고 생각된다.

[0261] 3. 항 B7-H3 항체

[0262] B7-H3 은, 항원 제시 세포에 보조 자극 분자로서 발현하는 B7 패밀리의 하나로, T 세포 상의 리셉터에 작용하여 면역 작용을 촉진 또는 억제하는 것으로 생각되고 있다.

[0263] B7-H3 은 1 회 막관통 구조를 갖는 단백질로, 2 개의 배리언트가 존재한다. B7-H3 배리언트 1 (4Ig-B7-H3) 에는 각 2 개소의 V 또는 C 형 Ig 도메인이 존재하고, B7-H3 배리언트 2 (2Ig-B7-H3) 에는 각 1 개소의 V 또는 C 형 Ig 도메인이 존재한다.

[0264] 본 발명에서 사용하는 B7-H3 은, 인간, 비인간 포유 동물 (래트, 마우스 등) 의 B7-H3 발현 세포로부터 직접 정제하여 사용하거나, 혹은 당해 세포의 세포막 획분을 조제하여 사용할 수 있고, 또, B7-H3 을 in vitro 에서 합성하거나, 혹은 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시킴으로써 얻을 수 있다. 유전자 조작에서는, 구체적으로는, B7-H3 cDNA 를 발현 가능한 벡터에 도입시킨 후, 전사와 번역에 필요한 효소, 기질 및 에너지 물질을 포함하는 용액 중에서 합성하거나, 혹은 다른 원핵 생물, 또는 진핵 생물의 숙주 세포를 형질 전환시키는 것에 의해 B7-H3 을 발현시킴으로써, 그 단백질을 얻을 수 있다.

[0265] 인간 B7-H3 배리언트 1 유전자의 오픈 리딩 프레임 (ORF) 의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 1 에 기재되어 있다. 또한, 서열 번호 1 의 서열은 도 1 에 기재되어 있다.

[0266] 인간 B7-H3 배리언트 2 유전자의 ORF 의 아미노산 서열은 서열표의 서열 번호 2 에 기재되어 있다. 또한, 서열 번호 2 의 서열은 도 2 에 기재되어 있다.

[0267] 또한, 상기 각 B7-H3 의 아미노산 서열에 있어서, 1 또는 수 개의 아미노산이 치환, 결실 및/또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지고, 당해 단백질과 동등한 생물 활성을 갖는 단백질도 B7-H3 에 포함된다.

[0268] 시그널 서열이 제거된 성숙한 인간 B7-H3 배리언트 1 은, 서열 번호 1 에 나타내는 아미노산 서열의 27 번째 내지 534 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열에 상당한다. 또, 시그널 서열이 제거된 성숙한 인간 B7-H3 배리언트 2 은, 서열 번호 2 에 나타내는 아미노산 서열의 27 번째 내지 316 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열에 상당한다.

[0269] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항 B7-H3 항체는, 어느 종에서 유래해도 되지만, 바람직하게는 인간, 래트, 마우스, 및 토끼에서 유래하는 항체이다. 항체가 인간 이외의 종에서 유래하는 경우에는, 주지의 기술을 사용하여, 키메라화 또는 인간화하는 것이 바람직하다. 본 발명의 항체는, 폴리클로날 항체여도 되고, 모노클로날 항체여도 되지만, 모노클로날 항체가 바람직하다.

[0270] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항 B7-H3 항체는, 바람직하게는 암세포를 표

적으로 할 수 있는 성질을 갖는 것이고, 암세포를 인식할 수 있는 특성, 암세포에 결합할 수 있는 특성, 암세포 내에 도입되어 내재화되는 특성, 및/또는 암세포에 대한 살세포 활성 등을 구비하고 있는 것이 바람직하다.

[0271] 항체의 암세포에 대한 결합성은, 플로 사이토메트리를 사용하여 확인할 수 있다. 암세포 내로의 항체의 도입은, (1) 치료 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포 내에 도입된 항체를 형광 현미경으로 가시화하는 어세이 (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2) 치료 항체에 결합하는 2 차 항체 (형광 표지) 를 사용하여 세포 내에 도입된 형광량을 측정하는 어세이 (Molecular Biology of the Cell Vol.15, 5268-5282, December 2004), 또는 (3) 치료 항체에 결합하는 이뮤노톡신을 사용하여, 세포 내에 도입되면 독소가 방출되어 세포 증식이 억제된다는 Mab-ZAP 어세이 (Bio Techniques 28 : 162-165, January 2000) 를 사용하여 확인할 수 있다. 이뮤노톡신으로는, 디프테리아 독소의 촉매 영역과 프로테인 G 의 리콤비넌트 복합 단백질도 사용 가능하다.

[0272] 항체의 항종양 활성은, in vitro 에서는, 세포 증식의 억제 활성을 측정함으로써 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체의 표적 단백질을 과잉 발현하고 있는 암세포주를 배양하고, 배양계에 다양한 농도로 항체를 첨가하여, 포커스 형성, 콜로니 형성 및 스페로이드 증식에 대한 억제 활성을 측정할 수 있다. in vivo 에서는, 예를 들어, 표적 단백질을 고발현하고 있는 암세포주를 이식한 누드 마우스에 항체를 투여하고, 암세포의 변화를 측정함으로써, 항종양 활성을 확인할 수 있다.

[0273] 항체 자체가 항종양 효과를 갖는 것은 바람직하지만, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는 항종양 효과를 발휘하는 화합물을 결합시키고 있으므로, 항 B7-H3 항체 자체의 항종양 효과는 필수는 아니다. 항종양성 화합물의 세포 장해성을 암세포에 있어서 특이적·선택적으로 발휘시키는 목적에서는, 항체가 내재화되어 암세포 내로 이행하는 성질이 있는 것이 중요하고, 바람직하다.

[0274] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항 B7-H3 항체는, 공지된 수단에 의해 취득할 수 있다. 예를 들어, 이 분야에서 통상적으로 실시되는 방법을 사용하여, 항원이 되는 폴리펩티드를 동물에게 면역시키고, 생체 내에 산생되는 항체를 채취, 정제함으로써 얻을 수 있다. 항원의 유래는 인간에 한정되지 않고, 마우스, 래트 등의 인간 이외의 동물에서 유래하는 항원을 동물에게 면역시킬 수도 있다. 이 경우에는, 취득된 이종 항원에 결합하는 항체와 인간 항원의 교차성을 시험함으로써, 인간의 질환에 적용 가능한 항체를 선별할 수 있다.

[0275] 또, 공지된 방법 (예를 들어, Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497 ; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)) 에 따라서, 항원에 대한 항체를 산생하는 항체 산생 세포와 미엘로마 세포를 융합시킴으로써 하이브리도마를 수립하고, 모노클로날 항체를 얻을 수도 있다.

[0276] 또한, 항원은 항원 단백질을 코드하는 유전자를 유전자 조작에 의해 숙주 세포에 산생시킴으로써 얻을 수 있다. 구체적으로는, 항원 유전자를 발현 가능한 벡터를 제조하고, 이것을 숙주 세포에 도입하여 그 유전자를 발현시키고, 발현된 항원을 정제하면 된다. 상기의 유전자 조작에 의한 항원 발현 세포, 혹은 항원을 발현하고 있는 세포주를 동물에게 면역시키는 방법을 사용함으로써도 항체를 취득할 수 있다.

[0277] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항 B7-H3 항체는, 인간에 대한 이종 항원성을 저하시키는 것 등을 목적으로 하여 인위적으로 개변한 유전자 재조합형 항체, 예를 들어, 키메라 (Chimeric) 항체, 인간화 (Humanized) 항체인 것이 바람직하고, 또는 인간 유래의 항체의 유전자 서열만을 갖는 항체, 즉 인간 항체인 것이 바람직하다. 이들 항체는, 이미 알려진 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0278] 키메라 항체로는, 항체의 가변 영역과 정상 영역이 서로 이종인 항체, 예를 들어 마우스 또는 래트 유래 항체의 가변 영역을 인간 유래의 정상 영역에 접합한 키메라 항체를 들 수 있다 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984)).

[0279] 인간화 항체로는, 이종 항체의 상보성 결정 영역 (CDR ; complementarity determining region) 만을 인간 유래의 항체에 도입한 항체 (Nature (1986) 321, p.522-525), CDR 이식법에 의해, 이종 항체의 CDR 의 서열에 추가하여, 이종 항체의 일부의 프레임 워크의 아미노산 잔기도 인간 항체에 이식한 항체 (국제 공개 제90/07861호), 유전자 변환 돌연변이 유발 (gene conversion mutagenesis) 스트레티지를 사용하여 인간화한 항체 (미국 특허 제5821337호) 를 들 수 있다.

[0280] 인간 항체로는, 인간 항체의 중사슬과 경사슬의 유전자를 포함하는 인간 염색체 단편을 갖는 인간 항체 산생 마우스를 사용하여 작성한 항체 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997) 16, p.133-143 ; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, p.3447-3448 ; Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology : Basic

and Applied Aspects vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999 ; Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, p.722-727 등을 참조.) 를 들 수 있다. 혹은, 인간 항체 라이브러리에서 선별한 파지 디스플레이에 의해 취득한 항체 (Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science.) (2002) 43 (7), p.2301-2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1 (2), p.189-203 ; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology (2002) 109 (3), p.427-431 등 참조) 도 들 수 있다.

[0281] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항 B7-H3 항체에는, 항체의 수식체도 포함된다. 당해 수식체란, 본 발명에 관련된 항체에 화학적 또는 생물학적인 수식이 실시되어 이루어지는 것을 의미한다. 화학적인 수식체에는, 아미노산 골격에 대한 화학 부분의 결합, N-결합 또는 O-결합 탄수화물 사슬에 대한 화학 부분의 결합을 갖는 화학 수식체 등이 포함된다. 생물학적인 수식체에는, 번역 후 수식 (예를 들어, N-결합 또는 O-결합형 당사슬의 부가, N 말단 또는 C 말단의 프로세싱, 탈아미드화, 아스파르트산의 이성화, 메티오닌의 산화 등) 된 것, 원핵 생물 숙주 세포를 사용하여 발현시킴으로써 N 말단에 메티오닌 잔기가 부가된 것 등이 포함된다. 또, 본 발명에 관련된 항체 또는 항원의 검출 또는 단리를 가능하게 하기 위해 표지된 것, 예를 들어, 효소 표지체, 형광 표지체, 어피니티 표지체도 이러한 수식체의 의미에 포함된다. 이와 같은 본 발명에 관련된 항체의 수식체는, 항체의 안정성 및 혈중 체류성의 개선, 항원성의 저감, 항체 또는 항원의 검출 또는 단리 등에 유용하다.

[0282] 또, 본 발명에 관련된 항체에 결합되어 있는 당사슬 수식을 조절함 (글리코실화, 탈푸코오스화 등) 으로써, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강시키는 것이 가능하다. 항체의 당사슬 수식의 조절 기술로는, 국제 공개 제99/54342호, 국제 공개 제00/61739호, 국제 공개 제02/31140호, 국제 공개 제2007/133855호 및 국제 공개 제2013/120066호 등이 알려져 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 관련된 항체에는 당해 당사슬 수식이 조절된 항체도 포함된다.

[0283] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있으며 (Journal of Chromatography A, 705 : 129-134 (1995)), 또한, 마찬가지로 중사슬 카르복실 말단의 글리신, 리신의 2 아미노산 잔기가 결실되고, 새롭게 카르복실 말단에 위치하는 프롤린 잔기가 아미드화되는 것이 알려져 있다 (Analytical Biochemistry, 360 : 75-83 (2007)). 그러나, 이들 중사슬 서열의 결실 및 수식은, 항체의 항원 결합능 및 이펙터 기능 (보체의 활성화나 항체 의존성 세포 상해 작용 등) 에는 영향을 미치지 않는다. 따라서, 본 발명에 관련된 항체에는, 당해 수식을 받은 항체 및 당해 항체의 기능성 단편도 포함되고, 중사슬 카르복실 말단에 있어서 1 또는 2 의 아미노산이 결실된 결실체, 및 아미드화된 당해 결실체 (예를 들어, 카르복실 말단 부위의 프롤린 잔기가 아미드화된 중사슬) 등도 포함된다. 단, 항원 결합능 및 이펙터 기능이 유지되고 있는 한, 본 발명에 관련된 항체의 중사슬의 카르복실 말단의 결실체는 상기 종류에 한정되지 않는다. 본 발명에 관련된 항체를 구성하는 2 개의 중사슬은, 완전 길이 및 상기 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬 중 어느 1 종이어도 되고, 어느 2 종을 조합한 것이어도 된다. 각 결실체의 양비 (量比) 는 본 발명에 관련된 항체를 산생하는 포유류 배양 세포의 종류 및 배양 조건에 영향을 받을 수 있지만, 본 발명에 관련된 항체는, 바람직하게는 2 개의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 것을 들 수 있다.

[0284] 본 발명에 관련된 항체의 아이소 타입으로는, 예를 들어 IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 IgG1 또는 IgG2 를 들 수 있다.

[0285] 본 발명에 있어서,「항 B7-H3 항체」란, B7-H3 (B cell antigen #7 homolog 3 ; PD-L3 ; CD276) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는 B7-H3 과 결합함으로써 B7-H3 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0286] 항 B7-H3 항체로는, 예를 들어, (1) 서열표의 서열 번호 3, 5, 6 또는 7 의 20 내지 141 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열, (2) 상기 (1) 의 아미노산 서열에 대해 적어도 95 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 및 (3) 상기 (1) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수 개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열 중 어느 하나로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 그리고 (4) 서열 번호 4, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 의 21 내지 128 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열, (5) 상기 (4) 의 아미노산 서열에 대하여 적어도 95 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 및 (6) 상기 (4) 의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수 개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열 중 어느 하나로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬의 임의의 조합을 들 수 있으며, 바람직하게는 M30-H1-L4 (국제 공개 제

2014/057687호) 를 들 수 있다. 또한, 본 명세서 중에 있어서의 「수 개」란, 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 또는 2 개를 의미한다.

[0287] 또한, 본 명세서 중에 있어서의 아미노산의 치환으로는 보존적 아미노산 치환이 바람직하다. 보존적 아미노산 치환이란, 아미노산 측사슬에 관련이 있는 아미노산 그룹 내에서 발생하는 치환이다. 바람직한 아미노산 그룹은 이하와 같다 : 산성 그룹 = 아스파르트산, 글루탐산 ; 염기성 그룹 = 리신, 아르기닌, 히스티딘 ; 비극성 그룹 = 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판 ; 및 비대전극성 패밀리 = 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신. 다른 바람직한 아미노산 그룹은 다음과 같다 : 지방족 하이드록시 그룹 = 세린 및 트레오닌 ; 아미드 함유 그룹 = 아스파라긴 및 글루타민 ; 지방족 그룹 = 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신 ; 그리고 방향족 그룹 = 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신. 이러한 아미노산 치환은 원래의 아미노산 서열을 갖는 물질의 특성을 저하시키지 않는 범위에서 실시하는 것이 바람직하다.

[0288] 상기 중사슬 및 경사슬의 바람직한 조합의 항체로는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체, 그리고 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 갖는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 갖는 경사슬로 이루어지는 항체를 들 수 있다.

[0289] 더욱 바람직한 조합의 항체로는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지

는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 번째의 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 그리고 서열 번호 7 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체를 들 수 있다.

[0290] 또한, 다른 바람직한 조합으로는, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 13 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체, 그리고 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬로 이루어지는 항체를 들 수 있다.

[0291] 상기의 중사슬 아미노산 서열 및 경사슬 아미노산 서열과 높은 상동성을 나타내는 서열을 조합함으로써, 상기의 각 항체와 동등한 세포 상해성 활성을 갖는 항체를 선택하는 것이 가능하다. 이러한 상동성은, 일반적으로는 80 % 이상의 상동성이고, 바람직하게는 90 % 이상의 상동성이고, 보다 바람직하게는 95 % 이상의 상동성이고, 가장 바람직하게는 99 % 이상의 상동성이다. 또한, 중사슬 또는 경사슬의 아미노산 서열에 1 내지 수 개의 아미노산 잔기가 치환, 결실 또는 부가된 아미노산 서열을 조합하는 것에 의해서도, 상기의 각 항체와 동등한 세포 상해성 활성을 갖는 항체를 선택하는 것이 가능하다.

[0292] 2 종류의 아미노산 서열 사이의 상동성은, Blast algorithm version 2.2.2 (Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman (1997),「Gapped BLAST and PSI-BLAST : a new generation of protein database search programs」, Nucleic Acids Res. 25 : 3389-3402) 의 디폴트 파라미터를 사용함으로써 결정할 수 있다. Blast algorithm 은, 인터넷에서 www.ncbi.nlm.nih.gov/blast 에 액세스함으로써도 사용할 수 있다.

[0293] 또한, 서열표의 서열 번호 3, 5, 6 또는 7 에 나타내는 중사슬 아미노산 서열 중에서, 1 내지 19 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 시그널 서열이고, 20 내지 141 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 가변 영역이고, 142 내지 471 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 정상 영역이다.
서열 번호 3 의 서열은 도 3 에, 서열 번호 5 의 서열은 도 7 에, 서열 번호 6 의 서열은 도 8 에, 서열 번호 7 의 서열은 도 9 에 각각 기재되어 있다.

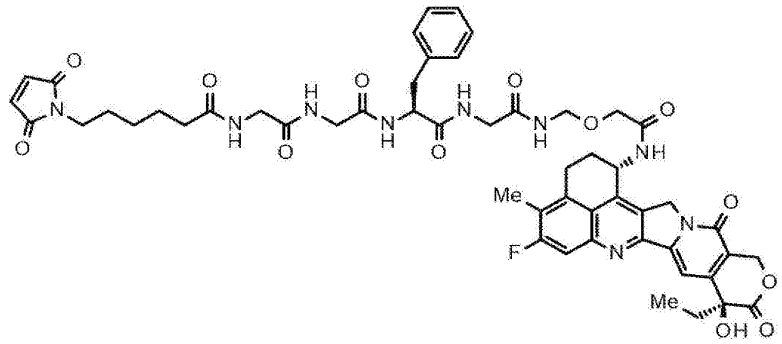
[0294] 또한, 서열표의 서열 번호 4, 8, 9, 10, 11, 12 또는 13 에 나타내는 경사슬 아미노산 서열 중에서, 1 내지 20 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 시그널 서열이고, 21 내지 128 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 가변 영역이고, 129 내지 233 번째의 아미노산 잔기로 이루어지는 아미노산 서열은 정상 영역이다. 서열 번호 4 의 서열은 도 4 에, 서열 번호 8 의 서열은 도 10 에, 서열 번호 9 의 서열은 도 11 에, 서열 번호 10 의 서열은 도 12 에, 서열 번호 11 의 서열은 도 13 에, 서열 번호 12 의 서열은 도 14

에, 서열 번호 13 의 서열은 도 15 에 각각 기재되어 있다.

[0295] 4. 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 제조

[0296] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 제조에 사용되는 약물 링커 중간체는, 다음 식으로 나타낸다.

[0297] [화학식 13]



[0298]

[0299] 상기의 약물 링커 중간체는, N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]글리실글리실-L-페닐알라닐-N-[(2-{[(1S,9S)-9-에틸-5-플루오로-9-히드록시-4-메틸-10,13-디옥소-2,3,9,10,13,15-헥사하이드로-1H,12H-벤조[de]피라노[3',4' : 6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-1-일]아미노}-2-옥소에톡시)메틸]글리신아미드, 라는 화학명으로 나타낼 수 있으며, 국제 공개 제2014/057687호, 국제 공개 제2015/098099호, 국제 공개 제2015/115091호, 국제 공개 제2015/155998호, 및 국제 공개 제2019/044947호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0300] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 전술한 약물 링커 중간체와, 티올기 (또는 술프하이드릴기라고도 한다) 를 갖는 항 B7-H3 항체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0301] 술프하이드릴기를 갖는 항체는, 당업자 주지의 방법으로 얻을 수 있다 (Hermanson, G.T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press (1996)). 예를 들어, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 염산염 (TCEP) 등의 환원제를, 항체내 사슬간 디술파이드 1 개당에 대하여 0.3 내지 3 몰 당량 사용하고, 에틸렌디아민사아세트산 (EDTA) 등의 킬레이트제를 함유하는 완충액 중에서, 항체와 반응시킴으로써, 항체내 사슬간 디술파이드가 부분적 혹은 완전히 환원된 술프하이드릴기를 갖는 항체를 얻을 수 있다.

[0302] 또한, 술프하이드릴기를 갖는 항체 1 개당, 2 내지 20 몰 당량의 약물 링커 중간체를 사용하여, 항체 1 개당 2 개 내지 8 개의 약물이 결합한 항체-약물 콘주게이트를 제조할 수 있다.

[0303] 제조한 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 예를 들어, 280 nm 및 370 nm 의 2 파장에 있어서의 항체-약물 콘주게이트와 그 콘주게이션 전구체의 UV 흡광도를 측정함으로써 산출하는 방법 (UV 법) 이나, 항체-약물 콘주게이트를 환원제로 처리하여 얻어진 각 프래그먼트를 HPLC 측정에 의해 정량하여 산출하는 방법 (HPLC 법) 에 의해 실시할 수 있다.

[0304] 항체와 약물 링커 중간체의 콘주게이션, 및 항체-약물 콘주게이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 국제 공개 제2014/057687호, 및 국제 공개 제2017/002776호 등의 기재를 참고로 실시할 수 있다.

[0305] 본 발명에 있어서, 「항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 콘주게이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인 항체-약물 콘주게이트를 나타낸다.

[0306] 항 B7-H3 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이며,

[0307] 보다 바람직하게는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는

중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하는 항체이며,

[0308] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0309] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8 이고, 보다 바람직하게는 3 내지 5 이고, 더욱 바람직하게는 3.5 내지 4.5 이고, 보다 더 바람직하게는 약 4 이다. 본 발명에 있어서「약 4」란, 바람직하게는 3.8 ~ 4.2 이고, 보다 바람직하게는 3.9 ~ 4.1 이고, 보다 더 바람직하게는 4 이다.

[0310] 본 발명에 있어서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 국제 공개 제2014/057687호, 및 국제 공개 제2017/002776호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0311] 5. 치료제 및/또는 치료 방법

[0312] 본 발명의 치료제는, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 함유하는 것을 특징으로 한다. 또한, 본 발명의 치료 방법은, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트를 투여하는 것을 특징으로 한다. 이들 치료제 및 치료 방법은, 중피종의 치료를 위해서 사용할 수 있다.

[0313] 본 발명의 치료제 및/또는 치료 방법을 사용할 수 있는 중피종으로는, 중피에 발생하는 종양이면 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들면, 흉막 중피종, 복막 중피종, 심막 중피종, 정소초막 중피종 등을 들 수 있고, 바람직하게는, 흉막 중피종, 복막 중피종을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 흉막 중피종을 들 수 있다.

[0314] B7-H3 및 그 밖의 종양 마커의 유무는, 예를 들면, 암환자로부터 종양 조직을 채취하고, 포르말린 고정 파라핀 포매된 검체 (FFPE) 를, 면역 조직 화학 (IHC) 법이나, 플로 사이토메트리, western blot 법 등에 의한 유전자 산물 (단백질) 레벨에서의 검사, 또는, in situ 하이브리다이제이션법 (ISH) 이나 정량적 PCR 법 (q-PCR), 마이크로어레이 해석 등에 의한 유전자의 전사 레벨에서의 검사에 의해 확인할 수 있으며, 혹은, 암환자로부터 무세포 혈중 순환 종양 DNA (ctDNA) 를 채취하고, 차세대 시퀀스 (NGS) 등의 방법을 사용한 검사에 의해 확인할 수도 있다.

[0315] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 포유 동물에 대해 바람직하게 사용할 수 있지만, 보다 적합하게는 인간에 대해 사용할 수 있다.

[0316] 본 발명의 치료제 및 치료 방법의 항종양 효과는, 중피종 세포주를 피검 동물에 피하 이식한 모델을 작성하고, 본 발명의 치료제 또는 치료 방법을 실시함으로써 확인할 수 있다. 예를 들면, 모델 동물에 중피종 세포주를 피검 동물에 피하 이식한 경우에, 종양 직경을 측정하여 추정 종양 체적을 산출하고, 본 발명의 치료제 또는 치료 방법을 실시함으로써 추정 종양 체적이 컨트롤에 비해 감소되어 있는 경우, 항종양 효과가 있다고 인정할 수 있다.

[0317] 또한, 본 발명의 치료제 및 치료 방법의 항종양 효과는, 중피종의 환자 유래의 생검을 피검 동물에 이식한 모델 (예를 들어, PDX 중피종 모델) 을 작성하고, 본 발명의 치료제 또는 치료 방법을 실시함으로써도 확인할 수 있으며, 또, 중피종의 환자에게 본 발명의 치료제를 투여 또는 치료 방법을 실시함으로써도 확인할 수 있다. 항종양 효과의 측정은, 예를 들어, CT, PET, 및/또는 MRI 등을 사용하여, 본 발명의 치료제 또는 치료 방법을 실시하기 전후에서의 종양 체적의 변화를 확인함으로써 실시할 수 있다.

[0318] 또, 본 발명의 치료제 및 치료 방법의 항종양 효과는, 임상 시험에 있어서, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 평가법, WHO 평가법, Macdonald 평가법, 체중 측정, 및 그 밖의 수법에 의해 확인할 수 있고, 완전 주효 (奏效) 법 (Complete response ; CR), 부분 주효 (Partial response ; PR), 진행 (Progressive disease ; PD), 주효율 (Objective Response Rate ; ORR), 주효 기간 (Duration of response ; DoR), 무진행 생존 기간 (Progression-Free Survival ; PFS), 전체 생존 기간 (Overall Survival ; OS) 등의 지표에 의해 판정할 수 있다.

[0319] 상기 서술한 방법에 의해, 본 발명의 치료제 및 치료 방법의 중피종에 대한 항종양 효과에 대해, 기존의 항암제에 대한 우위성을 확인할 수 있다.

[0320] 본 발명의 치료제 및 치료 방법은, 암세포의 성장을 늦추어, 증식을 억제하고, 나아가서는 암세포를 파괴할 수

있다. 이들 작용에 의해, 암환자에 있어서, 암으로 인한 증상으로부터의 해방이나, QOL 의 개선을 달성할 수 있고, 암환자의 생명을 유지하여 치료 효과가 달성된다. 암세포의 파괴에는 이르지 않는 경우라도, 암세포의 증식의 억제나 컨트롤에 의해 암환자에 있어서 보다 높은 QOL 을 달성하면서 보다 장기의 생존을 달성시킬 수 있다.

[0321] 본 발명의 치료제는, 환자에 대해서는 전신 요법으로 적용하는 것 외에, 암 조직에 국소적으로 적용하여 치료 효과를 기대할 수 있다.

[0322] 본 발명의 치료제는, 1 종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 함유하는 의약 조성물로서 투여될 수 있다. 약학적으로 적합성의 성분은, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트의 투여량이나 투여 농도 등에 따라, 이 분야에 있어서 통상 사용되는 제제 첨가물 그 밖으로부터 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 치료제는, 히스티딘 완충제 등의 완충제, 수크로오스 또는 트레할로오스 등의 부형제, 및 폴리소르베이트 80 또는 20 등의 계면 활성제를 함유하는 의약 조성물 (이하, 「본 발명의 의약 조성물」이라고 한다) 로서 투여될 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 바람직하게는,

[0323] (i) 항체 - 약물 콘주게이트 20 mg 당,

[0324] (ii) 10 mmol 의 히스티딘 완충제,

[0325] (iii) 90 mg 의 수크로오스, 및

[0326] (iv) 0.2 또는 0.3 mg 의 폴리소르베이트 20,

[0327] 을 함유하는, 의약 조성물이다.

[0328] 또한, 그 항체-약물 콘주게이트가 물에 20 mg/mL 의 농도로 용해되어 있는 상태에서의 상기 의약 조성물의 pH 는, 바람직하게는 5.7 ~ 6.1 이고, 보다 바람직하게는 5.8 ~ 6.0 이고, 보다 더 바람직하게는 5.9 이다.

[0329] 또한, 히스티딘 완충제를, L-히스티딘과 L-히스티딘염산염의 함유량으로서 나타내면, pH 가 5.9 일 때의 상기 의약 조성물은, 바람직하게는,

[0330] (i) 항체-약물 콘주게이트 20 mg 당,

[0331] (ii) 0.65 mg 의 L-히스티딘 및 1.22 mg 의 L-히스티딘염산염 수화물,

[0332] (iii) 90 mg 의 수크로오스, 및

[0333] (iv) 0.2 또는 0.3 mg 의 폴리소르베이트 20 을 함유하는, 의약 조성물로서 나타낼 수 있다.

[0334] 또한, 항체-약물 콘주게이트를 100 mg 함유하는 단위 제제로서 나타내면, pH 가 5.9 일 때의 상기 의약 조성물은,

[0335] (i) 100 mg 의 항체-약물 콘주게이트,

[0336] (ii) 3.23 mg 의 L-히스티딘 및 6.12 mg 의 L-히스티딘염산염 수화물,

[0337] (iii) 450 mg 의 수크로오스, 및

[0338] (iv) 1.0 또는 1.5 mg 의 폴리소르베이트 20 을 함유하는, 의약 조성물로서 나타낼 수 있다.

[0339] 혹은, 항체-약물 콘주게이트의 농도가 20 mg/mL 인 수용액으로서 나타내면, 상기 의약 조성물은,

[0340] (i) 20 mg/mL 의 항체-약물 콘주게이트,

[0341] (ii) 10 mM 의 히스티딘 완충제,

[0342] (iii) 9 % 의 수크로오스, 및

[0343] (iv) 0.02 또는 0.03 % 의 폴리소르베이트 20, 및

[0344] (v) 물

[0345] 을 함유하고, pH 가 5.9 인, 의약 조성물로서 나타낼 수 있다.

[0346] 본 발명의 의약 조성물은, 바람직하게는 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는 수성 주사제 또는 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 더 바람직하게는 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있다.

[0347] 본 발명의 의약 조성물이 수성 주사제인 경우, 바람직하게는, 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥 내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0348] 본 발명의 의약 조성물이 동결 건조 주사제인 경우, 바람직하게는 주사용수에 의해 용해한 후, 필요량을 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥 내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.

[0349] 본 발명의 의약 조성물을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 도입 경로로는, 예를 들면, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 및 복강내의 경로를 들 수 있고, 바람직하게는 정맥내의 경로를 들 수 있다.

[0350] 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 인간에 대해, 1 ~ 180 일간에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 바람직하게는 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있으며, 보다 더 바람직하게는 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 mg/kg 의 투여량으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 회당, 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg, 12.0 mg/kg 또는 16.0 mg/kg 의 투여량으로 투여할 수 있으며, 보다 더 바람직하게는, 8.0 mg/kg 또는 12.0 mg/kg 의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다.

[0351] 본 발명의 치료제는, 본 발명에서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 이외의 암 치료제와 병용하여 투여할 수도 있으며, 이것에 의해 항종양 효과를 증강시킬 수 있다. 이와 같은 목적으로 사용되는 다른 암 치료제는, 본 발명의 치료제와 동시에, 따로따로, 혹은 연속해서 개체에 투여되어도 되고, 각각의 투여 간격을 바꾸어 투여되어도 된다. 이러한 암 치료제로는, 항종양 활성을 갖는 약제라면 한정되지 않으나, 예를 들어, 이리노테칸 (Irinotecan, CPT-11), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라틴 (Carboplatin), 옥살리플라틴 (Oxaliplatin), 플루오로우라실 (Fluorouracil, 5-FU), 겜시타빈 (Gemcitabine), 카페시타빈 (Capecitabine), 파클리탁셀 (Paclitaxel), 도세탁셀 (Docetaxel), 독소루비신 (Doxorubicin), 에피루비신 (Epirubicin), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 마이토마이신 C (Mitomycin C), 테가푸르 (Tegafur)·기메라실 (Gimeracil)·오테라실 (Oteracil) 배합제, 세툭시맙 (Cetuximab), 파니투무맙 (Panitumumab), 베바시주맙 (Bevacizumab), 람시루맙 (Ramucirumab), 레고라페닙 (Regorafenib), 트리플루리딘 (Trifluridine)·티피라실 (Tipiracil) 배합제, 게피티닙 (Gefitinib), 엘로티닙 (Erlotinib), 아파티닙 (Afatinib), 메토트렉세이트 (Methotrexate), 페메트렉시드 (Pemetrexed), 타목시펜 (Tamoxifen), 토레미펜 (Toremifene), 풀베스트란트 (Fulvestrant), 류프로렐린 (Leuprorelin), 고세렐린 (Goserelin), 레트로졸 (Letrozole), 아나스트로졸 (Anastrozole), 프로게스테론 제제 (Progesterone formulation), 트라스투주맙 엠탄신 (Trastuzumab emtansine), 트라스투주맙 (Trastuzumab), 퍼투주맙 (Pertuzumab), 및 라파티닙 (Lapatinib) 으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나를 들 수 있다.

[0352] 본 발명의 치료제는, 방사선 요법과 조합하여 사용할 수도 있다. 예를 들어, 암 환자는, 본 발명의 치료제에 의한 치료를 받기 전 및/또는 후, 혹은 동시에 방사선 요법을 받는다. 방사선 요법의 방법으로는, 예를 들면, 정위 방사선 조사 (Stereotactic irradiation ; STI), 정위 수술적 조사 (Stereotactic radiosurgery ; SRS) 를 들 수 있다.

[0353] 본 발명의 치료제는, 외과 수술과 조합한 보조 화학 요법으로서 사용할 수도 있다. 흉막 중피종의 외과 수술은, 예를 들어, 흉막만을 절제하는 흉막 절제/폐박피술 (P/D : Pleurectomy/decortication), 및 흉막과 폐를 한 덩어리로 절제하는 흉막 폐 전적 (EPP : Extrapleural pneumonectomy) 이 있다.

[0354] **실시예**

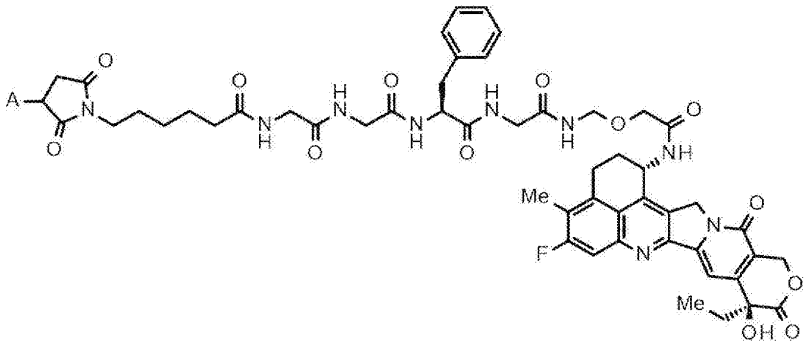
[0355] 이하에 나타내는 예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 이들은 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다.

[0356] 실시예 1 : 항체-약물 콘주게이트의 제조

[0357] 국제 공개 제2014/057687호에 기재된 제조 방법을 참고로, 인간화 항 B7-H3 항체 (서열 번호 3 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여,

[0358] 식

[0359] [화학식 14]



[0360]

[0361] (식 중, A 는 항 B7-H3 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0362] 으로 나타내는 약물 링커와 항 B7-H3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (이하, 「항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1)」이라고 한다) 를 제조하였다. 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 DAR 은 4.0 이다.

[0363] 실시예 2 : 세포주 유래 이종 이식편 (CDX) 모델에 있어서의 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 항종양 활성

[0364] 마우스 : 5 주령의 암컷 BALB/c 누드 마우스 (일본 찰스·리버사) 를 실험 사용 전에 SPF 조건하에서 3 일간 순화 (馴化) 하였다. 마우스에는 멸균된 고형 사료 (FR-2, Funabashi Farms Co., Ltd) 를 급이하고, 염소 (차아염소산나트륨) 첨가 상수도물을 주었다.

[0365] 측정, 계산식 : 종양의 장경 및 단경을 디지털 캐리퍼로 1 주일에 2 회 측정하여, 종양 체적 (mm^3) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같다.

[0366] 종양 체적 (mm^3) = 1/2×장경 (mm)×[단경 (mm)]^2

[0367] 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 는 모두 10 mM 아세트산 완충액 (pH 5.5), 5 % 소르비톨 (ABS buffer) 로 희석하여, 10 mL/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 인간 중피종주 MSTO-211H 세포를 ATCC (American Type Culture Collection) 로부터 구입하였다. 마트리겔에 현탁한 2.5×10^6 cells 을 암컷 누드 마우스의 우측 복부에 피하 이식하고 (Day 0), Day 10 에 무작위로 군 분류를 실시하였다. 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 을 Day 10, 24 에 3 mg/kg 또는 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다.

[0368] 결과를 도 5 에 나타낸다. 도면 중의 흰색 마름모꼴은 ABS buffer 처치군, 흰색 동그라미는 3 mg/kg 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 처치군, 검은색 삼각은 10 mg/kg 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 처치군을 나타낸다. 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 은 용량 의존적으로 종양의 증식 억제 효과를 발휘하였다.

[0369] 실시예 3 : 환자 유래 이종 이식편 (PDX) 모델에 있어서의 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 항종양 활성

[0370] PDX 모델을 사용한 연구는 Champions Oncology, Inc. 에서 수행되었다. PDX 모델 (CTG-0967) 은, 숙주 마우스에서 유지되고 있던 중피종 환자 유래의 종양편을 암컷 Hsd : Athymic Nude-Foxn1^{nu} 마우스에 피하 이식함으로써 수립되었다. 종양의 장경 및 단경이 디지털 캐리퍼로 1 주일에 2 회 측정되었고, 종양 체적 (mm^3) 은 다음 식으로 계산되었다.

[0371] 종양 체적 (mm^3) = 0.52×장경 (mm)×[단경 (mm)]^2

[0372] 군 배당은, 종양 체적이 대략 150 에서 300 mm^3 에 도달한 시점에서 이루어졌다 (n = 6 마우스/군, Day 0). ABS buffer 는 용매 컨트롤 및 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 의 희석액으로서 사용되었다. ABS buffer 또는 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) (10 mg/kg) 이 Day 0 와 Day 14 에 마우스에 꼬리 정맥내 투여되었다.

[0373] 도 6 에 있어서의 데이터는 각 군의 평균 종양 체적±평균값의 표준 오차를 나타낸다. 중피종 PDX 모델

(CTG-0967) 에 있어서 ABS buffer (검은색 동그라미) 와 비교하여, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) (흰색 동그라미) 는 강한 항종양 효과를 나타냈다.

[0374] 이상의 결과로부터, 항 B7-H3 항체-약물 콘주게이트 (1) 은 중피종에 대해 항종양 효과를 나타내는 것이 시사되었다.

[0375] **서열표 프리텍스트**

[0376] 서열 번호 1 : B7-H3 배리언트 1 의 아미노산 서열

[0377] 서열 번호 2 : B7-H3 배리언트 2 의 아미노산 서열

[0378] 서열 번호 3 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H1 타입)

[0379] 서열 번호 4 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L4 타입)

[0380] 서열 번호 5 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H2 타입)

[0381] 서열 번호 6 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H3 타입)

[0382] 서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H4 타입)

[0383] 서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L1 타입)

[0384] 서열 번호 9 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L2 타입)

[0385] 서열 번호 10 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L3 타입)

[0386] 서열 번호 11 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L5 타입)

[0387] 서열 번호 12 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L6 타입)

[0388] 서열 번호 13 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L7 타입)

도면

도면1

B7-H3 배리언트 1 의 아미노산 서열 (서열 번호 1)

MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTD
ATLCCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQD
GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNP
VLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRCSF
SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFP
DLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVSLQVAAPY
SKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGQGVPLT
GNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPVLQQDAH
GSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQS
CEEENAGAEDQDGEGEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA

도면2

B7-H3 배리언트 2 의 아미노산 서열 (서열 번호 2)

MLRRRGSPGMGVHVGAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTD
ATLCCSFSPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSIRDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQD
GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNP
VLQQDAHGSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVC
WRKIKQSCEEENAGAEDQDGEGEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEI
A

도면3

서열 번호 3 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H1 타입)

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

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

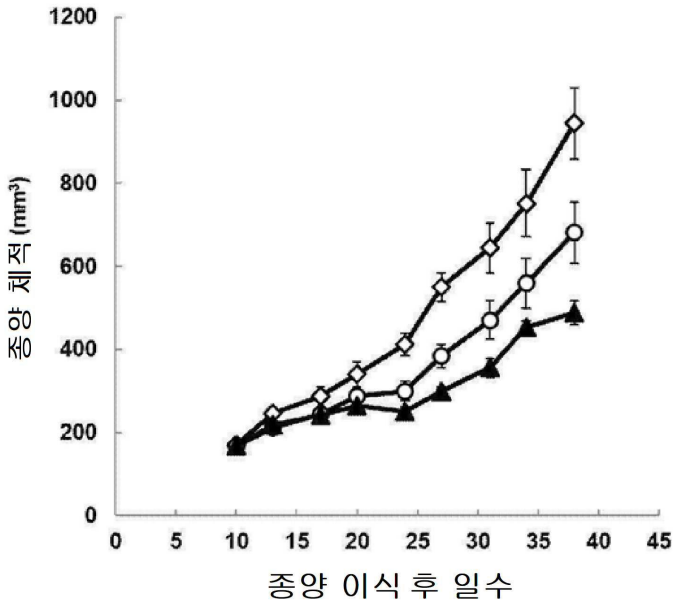
도면4

서열 번호 4 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L4 타입)

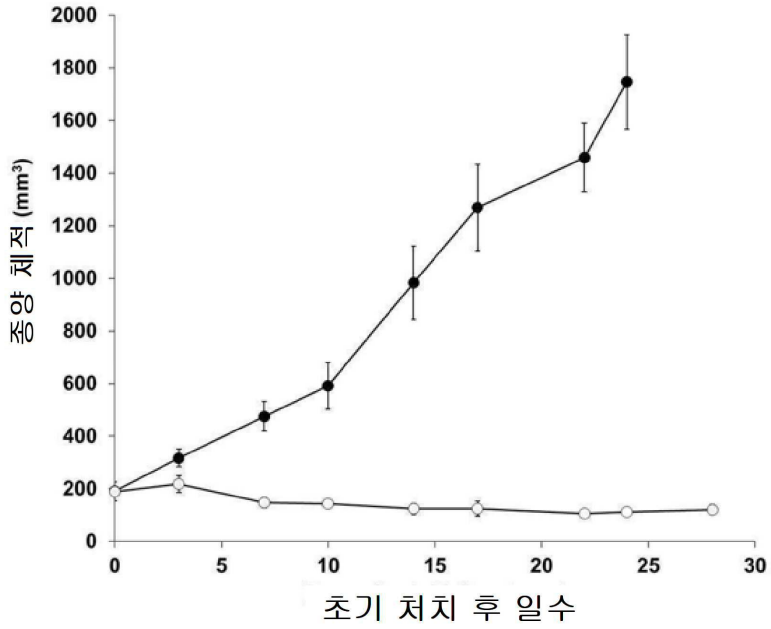
MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

도면5


종양 체적 (mm³)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
종양 이식 후 일수

도면6


종양 체적 (mm³)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
초기 처치 후 일수

도면7

서열 번호 5 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H2 타입)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
YTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTIT
ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

도면8

서열 번호 6 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H3 타입)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
YTFTNYVMHWVKQAPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATIT
ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

도면9

서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (M30-H4 타입)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
YTFTNYVMHWVKQAPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATQT
SDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

도면10

서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L1 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
SSRLIYMHWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

도면11

서열 번호 9 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L2 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
SSRLIYMHWYQQKPGQAPRLWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDY
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

도면12

서열 번호 10 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L3 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQIVLSQSPATLSLSPGERATLTCRA
SSRLIYMHWYQQKPGSAPKLWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTSY
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

도면13

서열 번호 11 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L5 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQIVLSQSPATLSLSPGERATLTCRA
SSRLIYMHWYQQKPGSAPKPWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTSY
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

도면14

서열 번호 12 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L6 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
SSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDF
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

도면15

서열 번호 13 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (M30-L7 타입)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
SSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDY
TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC

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

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> TREATMENT OF MESOTHELIOMA BY ADMINISTRATION OF ANTI-B7-H3
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

<130> DSFP2125WO

<150> JP2020-188910

<151> 2020-11-12

<160> 13

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 534

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala

1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln

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

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

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

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

Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn Leu Ile Trp Gln Leu Thr

275 280 285

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

290 295 300

Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe Pro Asp Leu Leu Ala Gln

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Phe Thr Cys Phe Val Ser Ile Arg Asp Phe Gly Ser Ala Ala Val

340 345 350

Ser Leu Gln Val Ala Ala Pro Tyr Ser Lys Pro Ser Met Thr Leu Glu

355 360 365

Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Ser

370 375 380

Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val Phe Trp Gln Asp Gly Gln

385 390 395 400

Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr Ser Gln Met Ala Asn Glu

405 410 415

Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu Arg Val Val Leu Gly Ala

420 425 430

Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn Pro Val Leu Gln Gln Asp

435 440 445

Ala His Gly Ser Val Thr Ile Thr Gly Gln Pro Met Thr Phe Pro Pro

450 455 460

Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser Val Cys Leu Ile Ala Leu

465 470 475 480

Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg Lys Ile Lys Gln Ser Cys

485 490 495

Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln Asp Gly Glu Gly Glu Gly

500 505 510

Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His Ser Asp Ser Lys Glu Asp

515 520 525

Asp Gly Gln Glu Ile Ala

530

<210> 2

<211> 316

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Leu Arg Arg Arg Gly Ser Pro Gly Met Gly Val His Val Gly Ala

1 5 10 15

Ala Leu Gly Ala Leu Trp Phe Cys Leu Thr Gly Ala Leu Glu Val Gln

20 25 30

Val Pro Glu Asp Pro Val Val Ala Leu Val Gly Thr Asp Ala Thr Leu

35 40 45

Cys Cys Ser Phe Ser Pro Glu Pro Gly Phe Ser Leu Ala Gln Leu Asn

50 55 60

Leu Ile Trp Gln Leu Thr Asp Thr Lys Gln Leu Val His Ser Phe Ala

65 70 75 80

Glu Gly Gln Asp Gln Gly Ser Ala Tyr Ala Asn Arg Thr Ala Leu Phe

85 90 95

Pro Asp Leu Leu Ala Gln Gly Asn Ala Ser Leu Arg Leu Gln Arg Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Met Thr Leu Glu Pro Asn Lys Asp Leu Arg Pro Gly Asp Thr

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Ser Ser Tyr Arg Gly Tyr Pro Glu Ala Glu Val

165 170 175

Phe Trp Gln Asp Gly Gln Gly Val Pro Leu Thr Gly Asn Val Thr Thr

180 185 190

Ser Gln Met Ala Asn Glu Gln Gly Leu Phe Asp Val His Ser Val Leu

195 200 205

Arg Val Val Leu Gly Ala Asn Gly Thr Tyr Ser Cys Leu Val Arg Asn

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Met Thr Phe Pro Pro Glu Ala Leu Trp Val Thr Val Gly Leu Ser

245 250 255

Val Cys Leu Ile Ala Leu Leu Val Ala Leu Ala Phe Val Cys Trp Arg

260 265 270

Lys Ile Lys Gln Ser Cys Glu Glu Glu Asn Ala Gly Ala Glu Asp Gln

275 280 285

Asp Gly Glu Gly Glu Gly Ser Lys Thr Ala Leu Gln Pro Leu Lys His

290 295 300

Ser Asp Ser Lys Glu Asp Asp Gly Gln Glu Ile Ala

305 310 315

<210> 3

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 4
<211> 233
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-B7-H3 antibody
<400> 4

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

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

50 55 60

Pro Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 5

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

1 5 10 15

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 6
<211> 471
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 7

<211> 471

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 7

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Val Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Gln Thr Ser Asp Lys Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

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

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

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

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 8
<211> 233
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-B7-H3 antibody
<400> 8

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser

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

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

145 150 155 160

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

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

<210> 9
<211> 233
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-B7-H3 antibody
<400> 9
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

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

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

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 10
<211> 233
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Light chain of anti-B7-H3 antibody
<400> 10
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15
Gly Ala Tyr Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Ser Arg

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

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 11

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Humanized light chain of M30

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg
85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser
100 105 110

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

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

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

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 12

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Pro Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 13

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

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

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

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

225 230