

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일

2019년 2월 21일 (21.02.2019)

WIPO | PCT

WO 2019/035649 A1

- (51) 국제특허분류: *A61K 47/68* (2017.01) *C07K 16/28* (2006.01)
- (74) 대리인: 홍현경 (HONG, Hyun-Kyung); 06736 서울시 서초구 강남대로 212 8층, Seoul (KR).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/009362
- (22) 국제출원일: 2018년 8월 14일 (14.08.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2017-0103096 2017년 8월 14일 (14.08.2017) KR
10-2018-0095186 2018년 8월 14일 (14.08.2018) KR
- (71) 출원인: 주식회사 레고켄 바이오사이언스 (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) [KR/KR]; 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 사회복지법인 삼성생명공익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로55길 48, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 정철웅 (CHUNG, Chul-Woong); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 박윤희 (PARK, Yun-Hee); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 최효정 (CHOI, Hyo Jung); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 송호영 (SONG, Ho Young); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 박경은 (PARK, Kyung Eun); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 김성민 (KIM, Sung Min); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 김형래 (KIM, Hyoung Rae); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 김용주 (KIM, Yong Zu); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 오영수 (OH, Yeong Soo); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 채제욱 (CHAE, Jeiwook); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 남도현 (NAM, Do-Hyun); 06351 서울시 강남구 일원로 81 삼성서울병원, Seoul (KR). 박현규 (PARK, Hyunkyu); 06351 서울시 강남구 일원로 81 삼성서울병원, Seoul (KR). 박창식 (PARK, Chang Sik); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR). 최민지 (CHOI, Min Ji); 34302 대전시 대덕구 문평서로 8-26, Daejeon (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

(54) Title: ANTIBODY-DRUG CONJUGATES INCLUDING ANTIBODY AGAINST EGFRVIII

(54) 발명의 명칭: EGFRvIII에 대한 항체를 포함하는 항체 약물 접합체

(57) Abstract: The present invention relates to: novel antibody-drug conjugates (ADC) targeting EGFRvIII; a metabolite for activating the ADCs; a method for producing the ADCs; uses of the ADCs to treat and/or prevent diseases; and uses of the ADCs to produce drugs for treating and/or preventing diseases, more specifically, hyperplasia and/or angiogenesis for example, and cancerous diseases. More specifically, the present invention relates to: an antibody-drug conjugate which includes an antibody binding to epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII), or includes an antigen-binding fragment of the antibody; and a pharmaceutical composition including same.

(57) 요약서: 본 발명은 EGFRvIII를 타겟팅하는 신규한 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC), 이들 ADC의 활성 대사물, 이들 ADC의 제조방법, 병의 치료 및/또는 예방을 위한 이들 ADC의 용도, 및 또한 병, 더 상세하게는 과증식 및/또는 혈관신생질환 예컨대, 암 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 생산하기 위한 이들 ADC의 용도에 관한 것이며, 보다 구체적으로, EGFRvIII (Epidermal Growth Factor Receptor Variant III)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.



WO 2019/035649 A1

명세서

발명의 명칭: EGFRvIII에 대한 항체를 포함하는 항체 약물 접합체 기술분야

- [1] 본 발명은 EGFRvIII를 타겟팅하는 신규한 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC), 이들 ADC의 활성 대사물, 이들 ADC의 제조방법, 병의 치료 및/또는 예방을 위한 이들 ADC의 용도, 및 또한 병, 더 상세하게는 과증식 및/또는 혈관신생질환 예컨대, 암 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 생산하기 위한 이들 ADC의 용도에 관한 것이며, 보다 구체적으로, EGFRvIII (Epidermal Growth Factor Receptor Variant III)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 암(cancer)은 신체 조직의 자율적인 과잉 성장에 의해 비정상적으로 자라난 덩어리로 인한 질환을 말하며, 다양한 조직에서 조절되지 않는 세포 성장의 결과이다. 초기 단계 종양은 수술 및 방사선치료 조치에 의해 제거될 수 있으며, 전이된 종양의 경우 일반적으로 화학요법에 의해 완화치료를 하게 된다.
- [4] 비경구로 투여되는 대다수 화학요법제는 전신 투여의 결과로서 원치않는 부작용 및 심지어 독성이라는 심각한 효과를 유도할 수 있으며, 따라서 종양 세포 또는 바로 인접한 조직에서 이들 화학요법제의 개선되었으면서도 선택적인 적용을 통해 약효 증가 및 독성/부작용의 최소화를 동시에 이루기 위한 신규한 화학요법제의 개발에 초점이 맞추어져 왔다.
- [5] 항체-약물 접합체(ADC, antibody-drug conjugate)는 항원과 결합하는 항체에 독소 또는 약물을 결합시킨 후 세포 내부에서 독성물질을 방출하면서 암세포 등을 사멸에 이르게 하는 표적지향성 신기술이다. 건강한 세포에는 최소한으로 영향을 주면서 약물을 타겟 암세포에 정확하게 전달하고, 특정한 조건하에서만 방출되도록 해주기 때문에 항체 치료제 자체보다 효능이 우수하고 기존의 항암제들에 비해 부작용의 위험성을 크게 낮출 수 있는 기술이다.
- [6] 이러한 항체-약물 접합체의 기본 구조는 “항체-링커-저분자 약물(독소)”로 구성되어 있다. 여기서 링커는 단순히 항체와 약물을 연결시켜 주는 기능적인 역할뿐 아니라, 체내 순환시 안정하게 타겟 세포까지 도달 후 항체-약물 접합체가 세포 내로 들어가 항체-약물간 해리현상(예, 효소에 의한 가수분해에 의한 결과)에 의해 약물이 잘 떨어지면서 타겟 암세포에 약효를 나타내도록 해야 한다. 즉 링커의 안정성에 따라 항체-약물 접합체의 효능 및 전신독성(systemic toxicity) 등의 안전성 면에서 링커는 매우 중요한 역할을 한다 (Discovery Medicine 2010, 10(53): 329-39).

- [7] 본 발명의 발명자는 혈장 내에서 보다 안정하고 체내 순환시에도 안정적이며 약물이 암세포 내에서 쉽게 방출되어 약효를 나타낼 수 있는 효과적인 자가-희생기(self-immolative group)을 포함하는 링커를 개발하여 이에 대해 특허를 확보한 바 있다(한국등록특허 제1,628,872호 등).
- [8]
- [9] 한편 암 치료를 위한 단일클론 항체의 사용은 상당한 성공을 거두고 있다. 단일클론 항체는 종양 조직 및 종양 세포의 표적-지향된 어드레싱(addressing)에 적합하다. 항체 약물 접합체들은 림프종과 고형암 치료를 위해 강력하고 새로운 치료의 옵션이 되었으며, 최근 들어 면역 조절 항체들도 임상에서 상당한 성공을 거두고 있다. 치료 항체들의 개발은 암 혈청학, 단백질 엔지니어링 기술과 그 작용, 저항성의 기작들 및 면역 시스템과 암 세포들 간의 상호 작용에 대한 깊은 이해를 바탕으로 한다.
- [10] 인간 암의 세포 표면에서 발현되는 항원의 정의는 정상 조직에 비해 과다 발현되거나 돌연변이 및 선택적으로 발현되는 광범위한 목표물들을 의미한다. 핵심적인 문제는 항체를 기반으로 한 치료법들에 적절한 항원을 동정하는 것이다. 이러한 치료제들은 항원이나 수용체 기능 (즉 자극제로서나 길항제로서의 기능)의 변화를 매개하고 Fc 과 T 세포 활성화를 통해 면역 시스템을 조절하며 특정한 항원을 목표로 하는 항체에 결합되는 특정한 약물의 전달을 통해 그 효능을 발휘한다. 항체 약동학 (pharmacokinetics), 작용 기능, 사이즈와 면역 자극성을 변화시킬 수 있는 분자 기술들은 새로운 항체를 기반으로 한 치료법들의 개발에서 핵심적인 요소로 등장하고 있다. 암 환자들을 대상으로 한 치료 항체들의 임상 시도에서 얻은 증거들은 목표 항원과 항체들의 친화성 및 결합성, 항체 구조의 선택, 치료적 접근법(신호전달 차단이나 면역 작용 기능)을 포함하는 최적화된 항체들의 선택을 위한 접근법들의 중요성을 강조하고 있다.
- [11] 이와 관련하여 상피 성장 인자 수용체(EGFR)를 항원으로 하는 항체에 대한 연구가 진행되고 있다. EGFR은 원형-종양 유전자(proto-oncogene) c-erb B의 170 킬로달톤 막 지단백질 산물이다. EGFR 유전자의 서열은 알려져 있다. EGFR 유전자는 원래 조류 적아세포증(avian erythroblastosis) 바이러스에서 동정된 erbB 종양 유전자의 세포 동족체(homolog)이다. 유전자 증폭에 의한 상기 종양 유전자의 활성화는 다양한 인간 종양에서 관찰되었다.
- [12] EGFR은 다양한 유형의 인간 고형 종양에 대해 과발현된다. EGFR 과발현은 일부 폐, 유방, 결장, 위, 뇌, 방광, 두경부, 난소, 신장 및 전립선 암종에서 관찰되었다. 상피 성장 인자(EGF) 및 형질전환 성장 인자-알파(TGF-알파)는 EGFR에 결합하여 세포 증식 및 종양 성장을 유도하는 것으로 밝혀졌다. 또한, 크기 변이체 EGFR 유전자 및 증폭이 몇몇 인간 암에서 보고되기도 하였다.
- [13] EGFR 변이체는 EGFR 유전자 증폭에 의해 수반되는 유전자 재배열에 의해 유발된다. 다음과 같이 알려져 있는 8개의 주요 EGFR 변이체들이 있다: (i)

EGFRvI은 EGFR의 세포외 도메인의 대부분이 결여되어 있고, (ii) EGFRvII는 EGFR의 세포외 도메인에서 83 aa 인-프레임(in-frame) 결실로 구성되어 있으며, (iii) EGFRvIII은 EGFR의 세포외 도메인에서 267 aa 인-프레임 결실로 구성되어 있고, (iv) EGFRvIV는 EGFR의 세포질 도메인에 결실을 포함하며, (v) EGFRvV는 EGFR의 세포질 도메인에 결실을 포함하고, (vi) EGFR.TDM/2-7은 EGFR의 세포외 도메인에 엑손 2-7의 복제를 포함하며, (vii) EGFR.TDM/18-25는 EGFR의 세포외 도메인에 엑손 18-26의 복제를 포함하고, (viii) EGFR.TDM/18-26는 EGFR의 티로신 키나아제에 엑손 18-26의 복제를 포함한다. 또한, 엑손 11 및 14의 접합부에서 신규한 히스티딘 잔기를 도입하는 제 2 결실을 갖는 희귀한 제 2의 EGFRvIII 돌연변이체(EGFRvIII/ Δ 12-13)가 있다.

- [14] EGFRvIII는 인간 암에서 가장 통상적으로 발생하는 상피 성장 인자(EGF)의 변이체로, 교모세포종(GBM) 환자 중 약 30%의 환자에서 발현되며, 정상조직에서는 발현되지 않는다. 이러한 EGFR 수용체의 변이체는 리간드 독립적인 방식으로 구조적 신호화(signaling)를 통해 종양 진행에 기여한다.
- [15] 종양 형성을 잠재적으로 유도하는 유전자들의 돌연변이나 재배열은 많은 암들에서 동정될 수 있다. 암 발생 단백질들이 암 줄기 세포들과 연관된 경로들에 기여할 수 있다는 결과들이 발표된 바 있다. 이렇게 변형된 유전자들의 생산물은 암줄기 세포들을 동정하고 잠재적으로 목표화하는데 사용될 수 있다는 증거들을 제시하고 있다. 실제로 이러한 주된 돌연변이들은 암 세포들 전체에 걸쳐 존재하고 특정한 암세포 아형에만 존재하지 않기 때문에 이러한 접근법은 용이한 방법이 아니다. 따라서 돌연변이 단백질들은 암 줄기 세포들에서 어떠한 직접적인 역할을 하지 않고 종양 성장을 일반적으로 잠재화시킨다. 추가적으로 대부분의 변형된 단백질들은 세포 내부에 존재한다.
- [16] 돌연변이 단백질들과 암 줄기 세포 간의 상관관계는 명확하지 않다. 교모세포종양들은 유전자 재배열과 증폭을 통해 발현되는 EGFR 변형체인 EGFRvIII를 자주 발현한다고 알려져 있다. 항상 티로신 인산화 사이트가 활성화된 형태로 존재하기 때문에 강한 종양형성(tumorigenicity) 특성을 보인다. 그러나, 이러한 변형에도 불구하고 EGFRvIII의 발현은 제한적이다. 암 줄기 세포는 EGFRvIII이 CD133과 함께 높게 발현되어 있고 EGFRvIII+/CD133+ 세포를 높은 재생과 종양 개시 능력을 가지는 것으로 정의된다. EGFRvIII+ 세포는 줄기/전구체 마커들과 함께 연관되어 있는 반면 분화 마커들은 EGFRvIII- 세포들에서 발견되었다. EGFRvIII 발현은 정상적인 세포 배양에서 손실되었지만 종양 원형체 배양에서는 유지되었으며 또한 세포 배양된 세포들은 EGFRvIII+/CD133+를 동시에 발현하고 재생되며 종양 개시 능력을 가진다.
- [17] EGFRvIII을 과발현하는 암을 치료하기 위하여, EGFRvIII에 높은 친화력으로 결합하여 암세포의 성장을 저해할 수 있는 항-EGFRvIII 항체가 요구된다.
- [18] 종래 EGFR에 특이적으로 결합하는 세툽시맙 (Cetuximab) 등과 같은 항체 치료제들이 개발되었다. 그러나 이러한 항체 치료제들은 EGFRvIII 돌연변이

암세포들에 대한 항원 특이성이 매우 떨어지고, 암세포 성장 억제능이 나타나지 않는 문제점이 있어 왔다.

[19] 이러한 기술적 배경하에서, 본 발명의 발명자는 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항암 치료용 항체를 개발하기 위하여 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 파지 디스플레이 기술을 이용하여 EGFRvIII에 높은 친화력으로 결합하는 항-EGFRvIII 항체를 개발하고, 이러한 항-EGFRvIII 항체가 암세포의 성장을 현저히 억제시킬 수 있음을 확인하였다.

[20] 본 발명에서는, 항체의 효과를 더욱 강화하기 위하여 혈장 내에서 보다 안정하고 체내 순환시에도 안정적이며 약물이 암세포 내에서 쉽게 방출되어 약효를 나타낼 수 있는 효과적인 자가-희생 기(self-immolative group)를 포함하는 링커를 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항암 치료용 항체에 적용하여, 과증식 및/또는 전이암 질환의 치료 및/또는 예방에 효과적인 EGFRvIII를 타겟팅하는 신규한 항체-약물 접합체(ADC)를 제공할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하게 되었다.

[21]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

[22] 본 발명은 EGFRvIII를 타겟팅하는 신규한 항체-링커 약물 접합체 또는 그의 염, 용매화물을 제공하고자 한다.

[23] 본 발명은 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항체 및 이에 결합하는 약물을 포함하는 항체-약물 접합체 및 이를 포함하는 약학 조성물을 제공하고자 한다.

[24] 본 발명에서는 또한 혈장 내에서 보다 안정하고 체내 순환시에도 안정적이며, 약물이 암세포 내에서 쉽게 방출되어 약효를 극대화할 수 있는 자가-희생기를 포함하는 링커 기술을 접목시켜, 약물 및/또는 독신이 표적 세포에 안정적으로 도달하여 약효를 효과적으로 발휘하면서도 독성을 크게 낮출 수 있는, 리간드-링커-약물(독신) 시스템을 제공하고자 한다.

[25]

과제 해결 수단

[26] 본 발명의 일 양태에서, 하기 일반식 I의 구조를 갖는 접합체 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다:

[27] [일반식 I]

[28] $Ab - (Linker - D)_n$

[29] 상기 식에서,

[30] Ab는 EGFRvIII (Epidermal Growth Factor Receptor Variant III)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합단편이고,

[31] Linker는 링커이며,

[32] D는 약물 또는 독신이고,

[33] n은 1 내지 20의 정수이다.

[34]

[35] 본 발명의 일 양태에서, 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은, 서열번호 1로 기재되는 서열을 가지는 EGFRvIII의 에피토프에 결합하는 것을 특징으로 하는 항체 또는 이의 항원 결합단편이다.

[36] 본 발명의 일 양태에서, 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은, 서열번호 2, 3, 17, 18 및 32로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDR(complementarity determining region)H1, 서열번호 4, 5, 19, 20 및 33으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRH2, 및 서열번호 6, 7, 21, 22 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변영역; 및 서열번호 8, 9, 23, 24 및 35로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRL1, 서열번호 10, 11, 25, 26 및 36으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRL2, 및 서열번호 12, 27 또는 37로 기재되는 서열을 가지는 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변영역을 포함한다.

[37] 본 발명의 일 양태에서, 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은, 서열번호 13, 28 또는 38로 기재되는 서열을 가지는 중쇄 가변영역을 포함한다.

[38] 본 발명의 일 양태에서, 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은, 서열번호 14, 29 또는 39로 기재되는 서열을 가지는 경쇄 가변영역을 포함한다.

[39] 본 발명의 일 양태에서, 서열정보는 다음과 같다:

[40]

[41] [표1]

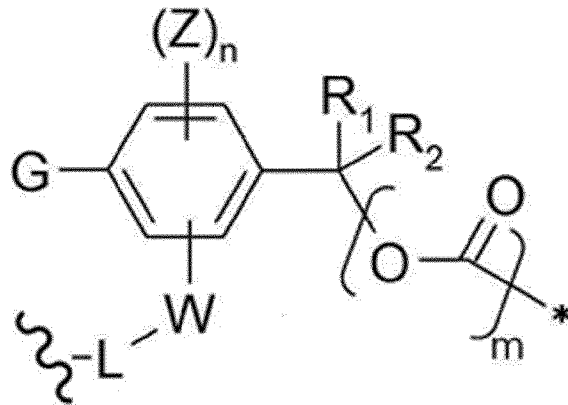
서열번호	설명	서열
1	EGFRvIII의 에피토프	LEEKKGNVVT DHC
2	CDRH1(IMGT)	GFTFSSYG
3	CDRH1(KABAT)	SYGMH
4	CDRH2(IMGT)	ISSSGDST
5	CDRH2(KABAT)	AISSSGDSTYYADSVKG
6	CDRH3(IMGT)	ARDWSLMDV
7	CDRH3(KABAT)	DWSLMDV
8	CDRL1(IMGT)	NIGSKS
9	CDRL1(KABAT)	SGNNIGSKSVH
10	CDRL2(IMGT)	TTN
11	CDRL2(KABAT)	TTNNKHS
12	CDRL3(IMGT/KABAT)	AAWDDSLSGYV
13	VH	EVQLLES GGLVQP GGSRLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGDS TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDWSLMDVWGQGTLVTVSS
14	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGNNIGSK SVHWYQQLPGTAPKLLIYTTNNKHSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC AAWDDSLSGYVFGGGTKLTVL
15	VH nucleotide	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGTGGAGGT GGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTG CGCCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGATTCA CCTTCAGCAGCTATGGCATGCATTGGGT TCGCCAAGCACCTGGCAAAGGCCTGGA ATGGGTGAGCGCCATCAGCAGCAGCGG CGATAGCACCTATTATGCCGATAGCGTG AAAGGCCGCTTTACCATCAGCCGCGAT AACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAG ATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACC GCAGTCTACTACTGTGCCCCGCGATTGGA

		GCCTGATGGATGTGTGGGGACAAGGTA CTCTGGTGACCGTGAGCAGC
16	VL nucleotide	CAGAGCGTGCTGACCCAGCCTCCTAGC GCCTCCGGTACACCAGGACAGCGCGTG ACTATTAGCTGTAGCGGCAACAACATC GGCAGCAAAAGCGTGCATTGGTACCAG CAACTGCCTGGAAGTGCACCTAAGCTGC TGATCTATAACCACCAACAACAAACATA GCGGCGTACCTGATCGCTTTAGCGGTAG CAAATCAGGCACCAGCGCCAGCCTGGC CATCAGCGGCCTTCGCTCCGAAGATGA AGCCGATTATTATTGTGCCGCTGGGAT GATAGCCTGAGCGGCTATGTGTTTGGTG GCGGTACCAAGCTGACCGTGCTG
17	CDRH1(IMG)	GFTFSNYY
18	CDRH1(KABAT)	NYYMS
19	CDRH2(IMG)	TSPNGGSK
20	CDRH2(KABAT)	GTSPNGGSKYYADSVKG
21	CDRH3(IMG)	AKGRRKLRATRFDY
22	CDRH3(KABAT)	GRRKLRATRFDY
23	CDRL1(IMG)	SSNIGNNY
24	CDRL1(KABAT)	TGSSSNIGNNYVS
25	CDRL2(IMG)	SDS
26	CDRL2(KABAT)	SDSNRPS
27	CDRL3(IMG/KABAT)	ATWDASLSAYV
28	VH	EVQLLES GGGLVQP GGS LRLSCAASGFTF SNYYMSWVRQAPGKGLEWVSGTSPNGG SKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGRRKLRATRFDYW GQGT LVTSS
29	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCTGSSSNIG NNYVSWYQQHPGTAPKLLIYSDSNRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYY CATWDASLSAYVFGGGTKLTVL

30	VH nucleotide	gaggtgcagctgttggagtctggggaggccttggtacagcctgg ggggtccttgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagc aattattatagagctgggtccgccaggctccagggaaggggct ggagtgggtctcagggacctctcctaattggtgtagtaaatattac gctgattctgtaaaaggctcggttcaccatctccagagacaattcca agaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgagga cacggccgtgtattactgtgcgaaaggctcgtcgtaaagctcggg ctactcgggttcgactactggggccagggtacactggtcaccgtga gctca
31	VL nucleotide	cagtctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgg gcagaggggtcaccatctcttgactggctcttcataatattggca ataattatgtctcctggtaccagcagcaccaggaacggccccc aaactctcactctattctgataagtaatcgccaagcgggggtcctg accgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccat cagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgctact tgggatgctagcctgagtgcttatgtcttcggcggaggccaag cttacgggtccta
32	CDRH1	SSYGMH
33	CDRH2	SAISSSGESTYYADSVKG
34	CDRH3	RDWSLMDV
35	CDRL1	SGNNIGSKSVH
36	CDRL2	TTNNKHS
37	CDRL3	AAWDESLSGYV
38	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYGMHWVRQAPGKGLEWVSAISSSGES TYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARDWSLMDVWGQGTLV VSS
39	VL	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGNNIGSK SVHWYQQLPGTAPKLLIYTTNNKHSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYC AAWDESLSGYVFGGGTKLTVL

[42] 본 발명의 일 양태에서, Linker는 하기 화학식 IIa의 구조를 갖는다:[화학식 IIa]

[43]



[44] 상기 식에서,

[45] G는 당(sugar), 당산(sugar acid), 또는 당 유도체(sugar derivatives)이고,

[46] W는 -C(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)O-, -S(O)₂NR'-, -P(O)R''NR'-, -S(O)NR'-, 또는 -PO₂NR'-이고,[47] C(O), S, 또는 P가 페닐환과 바로 연결되는 경우, R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₁-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알킬티오, 모노- 또는 디-(C₁-C₈)알킬아미노, (C₃-C₂₀)헤테로아릴, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이며,[48] 각 Z는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고,

[49] n은 1 내지 3의 정수이며,

[50] m은 0 또는 1이고,

[51] L은 부존재하거나, 또는

[52] 최소 하나의 브랜칭 유닛(branching unit, BR) 및 최소 하나의 커넥션 유닛(connection unit)을 함유하며,

[53] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이거나, 또는[54] R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₈)사이클로알킬 환을 형성하며,

[55] 상기 식에서 물결표시는 항체와 연결되는 부위,

[56] * 표시는 약물 또는 독신과 연결되는 부위를 나타낸다.

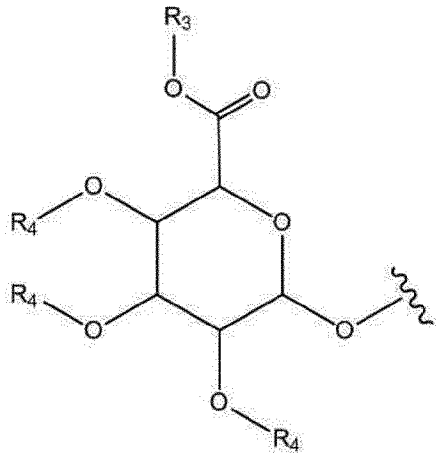
[57]

[58] 본 발명의 일 양태에서, 상기 당 또는 당산은 모노사카라이드이다.

[59] 본 발명의 일 양태에서, G는 하기 화학식 (IIIa) 구조의 화합물이다:

[60] 화학식 (IIIa)

[61]



[62] 여기서,

[63] R_3 는 수소 또는 카르복실 보호기이고,[64] 각 R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실 보호기이다.

[65]

[66] 본 발명의 일 양태에서, R_3 는 수소이고, 각 R_4 는 수소이다.

[67]

[68] 본 발명의 일 양태에서, W는 $-C(O)NR'$ -이고, 여기에서 C(O)가 페닐환과 연결되며, NR' 은 Linker와 연결된다.

[69]

[70] 본 발명의 일 양태에서, Z는 수소이고, n은 3이다.

[71]

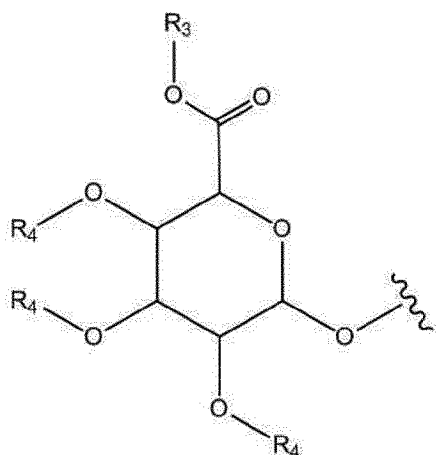
[72] 본 발명의 일 양태에서, R_1 및 R_2 는 각각 수소이다.

[73]

[74] 본 발명의 일 양태에서, G는 하기 화학식 (IIIa) 구조의 화합물이고:

[75] 화학식 (IIIa)

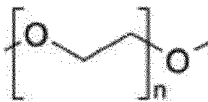
[76]



[77] 여기서,

[78] R_3 는 수소 또는 카르복실 보호기이고,[79] 각 R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실 보호기이며,

- [80] W는 -C(O)NR'-이고, 여기에서 C(O)가 페닐환과 연결되며 NR'은 Linker와 연결되고, 각 Z는 수소이며, n은 3이고, m은 1이며, R₁ 및 R₂는 각각 수소이다.
- [81]
- [82] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 브랜칭 유닛은 1 내지 100개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이고, 여기에서 알킬렌의 탄소 원자는, N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자로 치환될 수 있으며, 알킬렌은 1 내지 20개의 탄소원자를 갖는 하나 이상의 알킬로 더 치환될 수 있다.
- [83]
- [84] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 브랜칭 유닛은 친수성 아미노산(hydrophilic amino acid)이다.
- [85] 본 발명의 일 양태에서, 친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파테이트, 아스파라긴, 글루타메이트, 글루타민, 히스티딘, 리신, 오르니틴, 프롤린, 세린, 또는 트레오닌일 수 있다.
- [86] 본 발명의 일 양태에서, 친수성 아미노산은 수용액에서 중성 pH에서 전하를 갖는 잔기를 갖는 측쇄를 포함하는 아미노산일 수 있다.
- [87] 본 발명의 일 양태에서, 친수성 아미노산은 아스파테이트 또는 글루타메이트이다.
- [88] 본 발명의 일 양태에서, 친수성 아미노산은 오르니틴 또는 리신이다.
- [89] 본 발명의 일 양태에서, 친수성 아미노산은 아르기닌이다.
- [90]
- [91] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 브랜칭 유닛은 -C(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)O-, -S(O)₂NR'-, -P(O)R"NR'-, -S(O)NR'-, 또는 -PO₂NR'-이고, R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₁-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알킬티오, 모노- 또는 디-(C₁-C₈)알킬아미노, (C₃-C₂₀)헤테로아릴, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이다.
- [92] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 브랜칭 유닛은 -C(O)NR'- 이고, R'은 수소이다.
- [93]
- [94] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 커넥션 유닛은 -(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q- 이고, 여기에서 r은 0 내지 10의 정수이며, p는 0 내지 12의 정수이고, q는 1 내지 20의 정수이며, V는 단일결합, -O- 또는 -S-이다.
- [95] 본 발명의 일 양태에서, r은 2이다.
- [96] 본 발명의 일 양태에서, p는 2이다.
- [97] 본 발명의 일 양태에서, q는 6 내지 20의 정수이다.
- [98] 본 발명의 일 양태에서, r은 2이고, p는 2이며, q는 2, 5 또는 11이고, V는 -O-이다.
- [99]
- [100] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 커넥션 유닛은 최소 하나의 폴리에틸렌

글리콜 유닛이고,  또는  의 구조를 갖는다.

[101] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 커백션 유닛은 1 내지 12 -OCH₂CH₂- 유닛, 또는 5 내지 12 -OCH₂CH₂- 유닛, 또는 6 내지 12 -OCH₂CH₂- 유닛이다.

[102] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 커백션 유닛은 -(CH₂CH₂X)_w-이고,

[103] 여기에서 X는 단일 결합, -O-, (C₁-C₈)알킬렌, 또는 -NR₂₁-이고;

[104] R₂₁은 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬(C₆-C₂₀)아릴, 또는 (C₁-C₆)알킬(C₃-C₂₀)헥테로아릴이며,

[105] w는 1 내지 20의 정수이고, 구체적으로는 1, 3, 6, 또는 12이다.

[106]

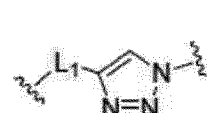
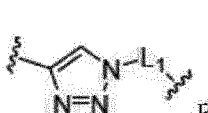
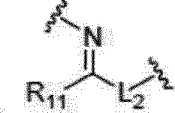
[107] *본 발명의 일 양태에서 X는 -O-이고, w는 6 내지 20의 정수이다.

[108]

[109] 본 발명의 일 양태에서, Linker는 1,3-dipolar cycloaddition 반응, hetero-Diels-Alder 반응, 친핵성 치환(nucleophilic substitution) 반응, 비-알돌형 카르보닐 반응, 탄소-탄소 다중 결합 첨가(addition to carbon-carbon multiple bond), 산화 반응 또는 클릭 반응에 의해 형성된 바인딩 유닛을 추가로 포함한다.

[110] 본 발명의 일 양태에서, 바인딩 유닛은 아세틸렌 및 아자이드 사이의 반응, 또는 알데하이드 또는 케톤기 및 하이드라진 또는 알콕시아민 사이의 반응에 의해 형성된다.

[111] 본 발명의 일 양태에서, 바인딩 유닛은,

[112]    또는  이고,

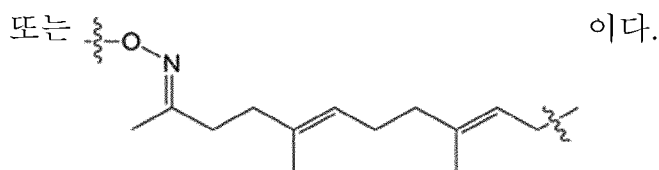
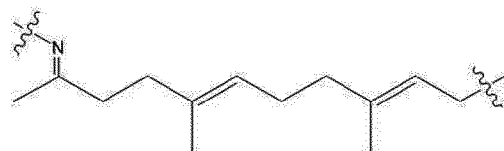
[113] 여기에서,

[114] L₁은 단일 결합 또는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,

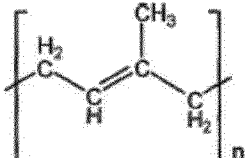
[115] R₁₁은 수소 또는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬이며, 구체적으로 메틸이고,

[116] L₂는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이다.

[117] 본 발명의 일 양태에서, 브랜칭 유닛은



[118]

[119] 본 발명의 일 양태에서, Linker는 의 구조를 갖는 최소 하나

이상의 이소프레닐 유닛을 추가로 함유할 수 있으며, 여기에서 n은 최소 2 이상이다.

[120] 본 발명의 일 양태에서, 최소 하나의 이소프레닐 유닛은 이소프레노이드 트랜스퍼라제의 기질 또는 이소프레노이드 트랜스퍼라제의 생성물이다.

[121] 본 발명의 일 양태에서, Linker의 이소프레닐 유닛은 티오에테르 결합에 의해 항체와 공유결합하며, 티오에테르 결합은 항체의 시스테인의 황원자를 포함한다.

[122] 본 발명의 일 양태에서, 항체는 이소프레노이드 트랜스퍼라제에 의해 인식되는 아미노산 모티프를 포함하고, 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함한다.

[123] 본 발명의 일 양태에서, EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은 이소프레노이드 트랜스퍼라제에 의해 인식되는 아미노산 모티프를 포함하고, 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함한다.

[124] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CXX, CXC, XCXC, XXCC, 및 CYYX로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열이고, 여기에서 C는 시스테인을 나타내며; Y는 각 경우 독립적으로 지방족 아미노산을 나타내고; X는 각 경우 독립적으로 글루타민, 글루타메이트, 세린, 시스테인, 메티오닌, 알라닌, 또는 루신을 나타내고; 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함한다.

[125] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CYYX 서열이고, Y는 각 경우 독립적으로 알라닌, 이소루신, 루신, 메티오닌 또는 발린이다.

[126] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CVIM 또는 CVLL 서열이다.

[127] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 7개의 아미노산 중 적어도 하나는 글리신이다.

[128] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 7개의 아미노산 중 3개 이상이 글리신, 아르기닌, 아스파르트산 및 세린으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있다.

[129] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 1 내지 10개의 아미노산이 글리신, 구체적으로는 아미노산 모티프에 선행하는 최소 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산은 글리신이다.

[130] 본 발명의 일 양태에서, 항체는 GGGGGGGCVIM의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[131]

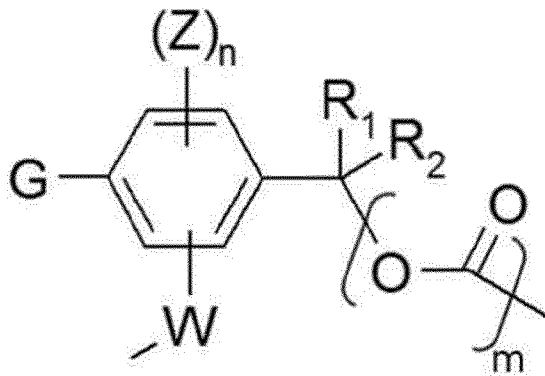
[132] 본 발명의 또 다른 일 양태에서, Linker는,

- [133] (a) 하나 이상의 브랜칭 유닛; (b) 하나 이상의 커넥션 유닛; (c) 하나 이상의 바인딩 유닛(binding unit, BU); 및 (d) 하나 이상의 트리거 유닛(trigger unit, TU)을 함유하는 것일 수 있다.
- [134] 여기에서 커넥션 유닛은 트리거 유닛과 바인딩 유닛, 트리거 유닛과 브랜칭 유닛 또는 브랜칭 유닛과 바인딩 유닛을 연결하고,
- [135] 여기에서 하나 이상의 트리거 유닛은 하나 이상의 약물 또는 독신을 방출할 수 있으며,
- [136] 여기에서 브랜칭 유닛은 커넥션 유닛과 트리거 유닛, 또는 커넥션 유닛을 또 다른 커넥션 유닛과 연결하는 것이다.

[137]

[138] 본 발명의 일 양태에서, 트리거 유닛은 다음 화학식 (IIb)의 구조를 갖는다:

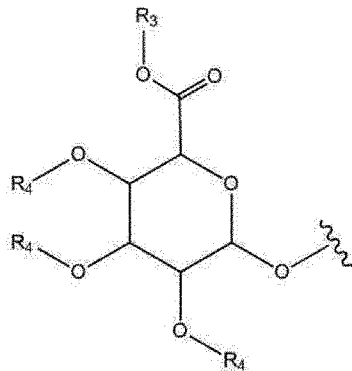
[139]



- [140] 상기 식에서,
- [141] G는 당(sugar), 당산(sugar acid), 또는 당 유도체(sugar derivatives)이고,
- [142] W는 -C(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)O-, -S(O)₂NR'-, -P(O)R''NR'-, -S(O)NR'-, 또는 -PO₂NR'-이고,
- [143] C(O), S, 또는 P가 페닐환과 바로 연결되는 경우, R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₁-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알킬티오, 모노- 또는 디-(C₁-C₈)알킬아미노, (C₃-C₂₀)헤테로아릴, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이며, W는 커넥션 유닛 또는 브랜칭 유닛과 연결되고,
- [144] 각 Z는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고,
- [145] n은 1 내지 3의 정수이며,
- [146] m은 0 또는 1이고,
- [147] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이거나, 또는
- [148] R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₈)사이클로알킬 환을 형성한다.
- [149]
- [150] 본 발명의 일 양태에서, 상기 당 또는 당산은 모노사카라이드이다.
- [151] 본 발명의 일 양태에서, G는 하기 화학식 (IIIa) 구조의 화합물이다:

[152] 화학식 (IIIa)

[153]



[154] 여기에서,

[155] R_3 는 수소 또는 카르복실 보호기이고,

[156] 각 R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실 보호기이다.

[157] 본 발명의 일 양태에서, R_3 는 수소이고, 각 R_4 는 수소이다.

[158]

[159] 본 발명의 일 양태에서, W는 $-C(O)NR'$ -이고, 여기에서 C(O)가 페닐환과 연결되며, NR' 은 커넥션 유닛과 연결된다.

[160]

[161] 본 발명의 일 양태에서, Z는 수소이다.

[162]

[163] 본 발명의 일 양태에서, R_1 및 R_2 는 각각 수소이다.

[164] 본 발명의 일 양태에서, 커넥션 유닛은 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_{q-}$, $-((CH_2)_pV)_{q-}$, $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_qY-$, $-((CH_2)_pV)_q(CH_2)_r-$, $-Y((CH_2)_pV)_q-$ 또는 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_qYCH_2-$ 로 나타내지며,

[165] 여기에서,

[166] r은 0 내지 10의 정수이고;

[167] p는 1 내지 10의 정수이며;

[168] q는 1 내지 20의 정수이고,

[169] V 및 Y는 각각 독립적으로 단일결합, $-O-$, $-S-$, $-NR_{21}-$, $-C(O)NR_{22}-$, $-NR_{23}C(O)-$, $-NR_{24}SO_2-$, 또는 $-SO_2NR_{25}-$ 이고,

[170] R_{21} 내지 R_{25} 는 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬 (C_6-C_{20}) 아릴 또는 (C_1-C_6) 알킬 (C_3-C_{20}) 헤테로아릴이다.

[171] 본 발명의 일 양태에서, r은 2이다.

[172] 본 발명의 일 양태에서, p는 2이다.

[173] 본 발명의 일 양태에서, q는 6 내지 20의 정수이다.

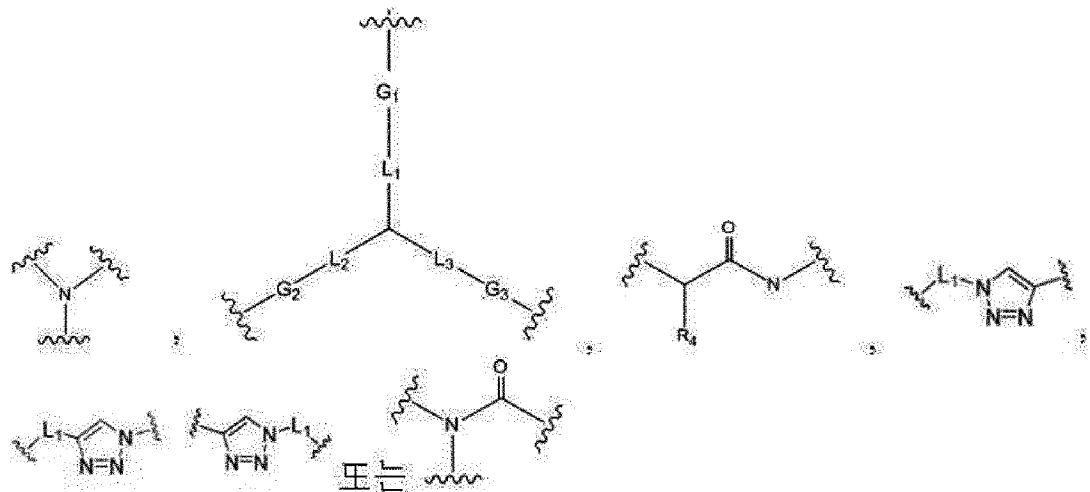
[174] 본 발명의 일 양태에서, q는 2, 5, 또는 11이다.

[175] 본 발명의 일 양태에서, V 및 Y는 각각 독립적으로 $-O-$ 이다.

[176]

[177] 본 발명의 일 양태에서, 브랜칭 유닛은,

[178]

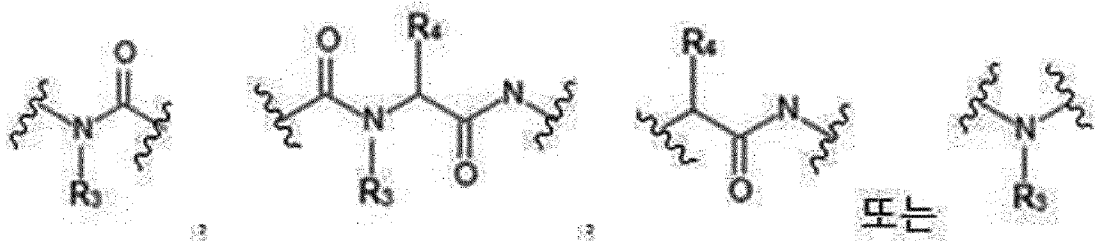


[179] 이고,

[180] 여기에서,

[181] L_1 , L_2 , 및 L_3 는 각각 독립적으로 직접 결합(direct bond) 또는 $-C_nH_{2n}-$ 이고,[182] 여기에서 n 은 1 내지 30의 정수이며,

[183] 여기에서,

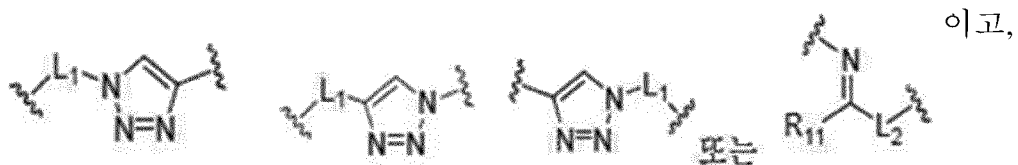
[184] G_1 , G_2 , G_3 는 각각 독립적으로 직접 결합,

이고,

[185] 여기에서 R_3 는 수소 또는 C_1 - C_{30} 알킬이며,[186] 여기에서 R_4 는 수소 또는 $-L_4-COOR_5$ 이고, 여기에서 L_4 는 직접 결합 또는 $-C_nH_{2n}-$ 이고 여기에서 n 은 1 내지 10의 정수이며, R_5 는 수소 또는 C_1 - C_{30} 알킬이다.

[187]

[188] 본 발명의 일 양태에서, 브랜칭 유닛은

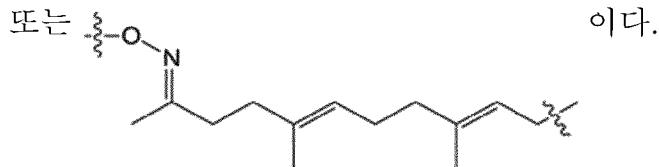
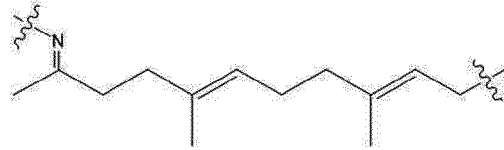


이고,

[189] 여기에서 L_1 은 직접 결합 또는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,[190] R_{11} 은 수소 또는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬이며, 구체적으로 메틸이고,[191] L_2 는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,

[192] 여기에서 브랜칭 유닛은 커넥션 유닛과 향체를 연결한다.

- [193] 본 발명의 일 양태에서, L_1 은 12개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이다.
 [194] 본 발명의 일 양태에서, R_{11} 은 메틸이다.
 [195] 본 발명의 일 양태에서, L_2 는 11개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이다.
 [196] 본 발명의 일 양태에서, 브랜칭 유닛은



- [197]
 [198] 본 발명의 일 양태에서, 바인딩 유닛은 티오에테르 결합에 의해 항체와 공유결합하며, 티오에테르 결합은 항체의 시스테인의 황원자를 포함한다.
 [199] 본 발명의 일 양태에서, 항체는 이소프레노이드 트랜스퍼라제에 의해 인식되는 아미노산 모티프를 포함하고, 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함한다.
 [200] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CXX, CXC, XCXC, XXCC, 및 CYYX로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열이고, 여기에서 C는 시스테인을 나타내며; Y는 각 경우 독립적으로 지방족 아미노산을 나타내고; X는 각 경우 독립적으로 글루타민, 글루타메이트, 세린, 시스테인, 메티오닌, 알라닌, 또는 루신을 나타내고; 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함한다.
 [201] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CYYX 서열이고, Y는 각 경우 독립적으로 알라닌, 이소루신, 루신, 메티오닌 또는 발린이다.
 [202] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프는 CVIM 또는 CVLL 서열이다.
 [203] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 7개의 아미노산 중 적어도 하나는 글리신이다.
 [204] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 7개의 아미노산 중 3개 이상이 글리신, 아르기닌, 아스파르트산 및 세린으로부터 각각 독립적으로 선택될 수 있다.
 [205] 본 발명의 일 양태에서, 아미노산 모티프에 선행하는 1 내지 10개의 아미노산이 글리신, 구체적으로는 아미노산 모티프에 선행하는 최소 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산은 글리신이다.
 [206] 본 발명의 일 양태에서, 항체는 GGGGGGGCVIM의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
 [207]
 [208] 본 발명의 일 양태에서, 상기 일반식 I에서 D는 과중식, 암 또는

혈관신생질환의 예방 또는 치료제인 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 제공된다.

[209] 본 발명의 일 양태에서, D는 다음 리스트에서 선택되는 것일 수 있으나, 이로 한정되는 것은 아니다:

[210] (a) 엘로티닙(erlotinib), 보르테조미브(bortezomib), 풀베스트란트(fulvestrant), 수텐트(sutent), 레트로졸(letrozole), 이마티닙 메실레이트(imatinib mesylate), PTK787/ZK 222584, 옥살리플라틴(oxaliplatin), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 루코보린(leucovorin), 라파마이신(rapamycin), 라파티닙(lapatinib), 로나파르닙(lonafarnib), 소라페닙(sorafenib), 제피티닙(gefitinib), AG1478, AG1571, 티오테파(thiotepa), 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide), 부숴판(busulfan), 임프로숴판(improsulfan), 피포숴판(piposulfan), 벤조도파(benzodopa), 카르보콘(carboquone), 메추도파(meturedopa), 유레도파(uredopa), 에틸렌이민(ethylenimine), 알트레타민(altretamine), 트리에틸렌멜라민(triethylenemelamine), 트리에틸렌포스포라미드(triethylenephosphoramidate), 트리에틸렌티오포스포라미드(triethylenethiophosphoramidate), 트리메틸롤로멜라민(trimethylolomelamine), 불라타신(bullatacin), 불라타시논(bullatacinone), 캄토테신(camptothecin), 토포테칸(topotecan), 브리오스타틴(bryostatin), 칼리스타틴(callystatin), CC-1065, 아도젤레신(adozelesin), 카르젤레신(carzelesin), 비젤레신(bizelesin), 크립토피신 1(cryptophycin 1), 크립토피신 8(cryptophycin 8), 돌라스타틴(dolastatin), 듀오카마이신(duocarmycin), KW-2189, CB1-TM1, 엘루테로빈(eleutherobin), 판크라티스타틴(pancratistatin), 사르코딕티인(sarcodictyin), 스폰지스타틴(spongistatin), 클로람부실(chlorambucil), 클로르나파진(chlornaphazine), 클로로포스파미드(chlorophosphamide), 에스트라무스틴(estramustine), 이포스파미드(ifosfamide), 메클로르에타민(mechlorethamine), 멜팔란(melphalan), 노벰비킨(novembichin), 페네스테린(phenesterine), 프레드니무스틴(prednimustine), 트로포스파미드(trofosfamide), 우라실 머스타드(uracil mustard), 카르무스틴(carmustine), 클로로코토신(chlorozotocin), 포테쿠스틴(fotemustine), 로무스틴(lomustine), 니무스틴(nimustine), 라니무스틴(ranimustine), 칼리키아미신(calicheamicin), 칼리키아미신 감마 1(calicheamicin gamma 1), 칼리키아미신 오메가 1(calicheamicin omega 1), 디네미신(dynemicin), 디네미신 A(dynemicin A), 클로드로네이트(clodronate), 에스페르아미신(esperamicin), 네오카르지노스타틴 크로모포어(neocarzinostatin chromophore), 아클라시노마이신(aclacinomysins), 악티노마이신(actinomycin), 안트르마이신(antrmycin), 아자세린(azaserine), 블레오마이신(bleomycins), 캅티노마이신(cactinomycin), 카라비신(carabycin), 카르니노마이신(carninomycin),

카르지노필린(carzinophilin), 크로모마이신(chromomycins),
 닥티노마이신(dactinomycin), 다우노루비신(daunorubicin),
 데토루부신(detorubicin),
 6-디아조-5-옥소-L-노르루신(6-diazo-5-oxo-L-norleucine),
 독소루비신(doxorubicin), 모르폴리노-독소루비신(morpholino-doxorubicin),
 시아노모르폴리노-독소루비신(cyanomorpholino-doxorubicin),
 2-피롤리노-독소루비신(2-pyrrolino-doxorubicin), 리포소말 독소루비신(liposomal doxorubicin),
 데옥시독소루비신(deoxydoxorubicin), 에피루비신(epirubicin),
 에소루비신(esorubicin), 마르셀로마이신(marcellomycin), 미토마이신 C(mitomycin C),
 미코페놀산(mycophenolic acid), 노갈라마이신(nogalamycin),
 올리보마이신(olivomycins), 페플로마이신(peplomycin),
 포트피로마이신(potfiromycin), 퓨로마이신(puromycin),
 쿠엘라마이신(quelamycin), 로도루비신(rodorubicin),
 스트렙토미그린(streptomigrin), 스트렙토조신(streptozocin),
 투베르시딘(tubercidin), 우베니멕스(ubenimex), 지노스타틴(zinostatin),
 조루비신(zorubicin), 5-플루오로우라실(5-fluorouracil), 데노프테린(denopterin),
 메토트렉세이트(methotrexate), 프테로프테린(pteropterin),
 트리메트렉세이트(trimetrexate), 플루다라빈(fludarabine),
 6-머캅토피린(6-mercaptopurine), 티아미프린(thiamiprine), 티구아닌(thiguanine),
 안시타빈(ancitabine), 아자시티딘(azacitidine), 6-아자유리딘(6-azauridine),
 카르모푸르(carmofur), 시타라빈(cytarabine), 디데옥시유리딘(dideoxyuridine),
 독시플루리딘(doxifluridine), 에노시타빈(enocitabine), 플록수리딘(floxuridine),
 칼루스테론(calusterone), 드로모스타놀론(dromostanolone),
 프로피오네이트(propionate), 에피티오스타놀(epitiostanol),
 메피티오스테인(mepitiostane), 테스토락톤(testolactone),
 아미노글루테티미드(aminogluthetimide), 미토테인(mitotane),
 트릴로스테인(trilostane), 폴린산(folinic acid), 아세글라톤(aceglatone),
 알도포스파미드 글리코사이드(aldophosphamide glycoside),
 아미노레불린산(aminolevulinic acid), 에닐우라실(eniluracil),
 암사크린(amsacrine), 베스트라부실(bestrabucil), 비산트렌(bisantrene),
 에다트락세이트(edatraxate), 데포파민(defofamine), 데메콜신(demecolcine),
 디아지콘(diaziqone), 엘포르니틴(elfornithine), 엘립티니움
 아세테이트(elliptinium acetate), 에토글루시드(etoglucid), 갈리움
 나이트레이트(gallium nitrate), 하이드록시우레아(hydroxyurea), 렌티난(lentinan),
 로니다이닌(lonidainine), 메이탄신(maytansine), 안사미토신(ansamitocins),
 미토구아존(mitoguazone), 미토잔트론(mitoxantrone), 모피단몰(mopidanmol),
 니트라에린(nitraerine), 펜토스타틴(pentostatin), 페나메트(phenamet),
 피라루비신(pirarubicin), 로소잔트론(losoxantrone),

- 2-에틸하이드라지드(2-ethylhydrazide), 프로카르바진(procarbazine), 폴리사카라이드-k(polysaccharide-k), 라족세인(razoxane), 리조신(rhizoxin), 시조피란(sizofiran), 스피로게르마늄(spirogermanium), 테누아존산(tenuazonic acid), 트리아지콘(triaziquone), 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민(2,2',2"-trichlorotriethylamine), T-2 독신, 베라큐린 A(verracurin A), 로리딘 A(roridin A), 안구이딘(anguidine), 우레탄(urethane), 빈데신(vindesine), 다카르바진(dacarbazine), 만노무스틴(mannomustine), 미토브로니톨(mitobronitol), 미토락톨(mitolactol), 피포브로만(pipobroman), 가시토신(gacytosine), 아라비노사이드(arabinoside), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 티오테파(thiotepa), 파클리탁셀(paclitaxel), 파클리탁셀, 파클리탁셀의 알부민-엔지니어드 나노파티클(albumin-engineered nanoparticle formulation of paclitaxel), 도세탁셀, 클로람부실, 켐시타빈, 6-티오구아닌, 머캅토피린, 시스플라틴, 카보플라틴(carboplatin), 빈블라스틴(vinblastine), 플래티늄(platinum), 에토포사이드(etoposide), 이포스파미드(ifosfamide), 미톡산트론(mitoxantrone), 빈크리스틴, 비노렐빈(vinorelbine), 노반트론(novantrone), 테니포사이드(teniposide), 에다트렉세이트(edatrexate), 다우노마이신(daunomycin), 아미노프테린(aminopterin), 젤로다(xeloda), 이반드로네이트(ibandronate), CPT-11, 토포이소머라아제 저해제 RFS 2000, 디플루오로메틸오르니틴(difluoromethylornithine), 레티노산(retinoic acid), 카페시타빈(capecitabine), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 산;
- [211] (b) 모노카인(monokine), 림포카인(lympokine), 폴리펩타이드 호르몬(traditional polypeptide hormone), 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone), 티록신(thyroxine), 릴렉신(relaxin), 프로릴렉신(prorelaxin), 당단백 호르몬(glycoprotein hormone), 여포자극호르몬(follicle stimulating hormone), 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone), 황체형성호르몬(luteinizing hormone), 간 성장인자 섬유모세포성장인자(hepatic growth factor fibroblast growth factor), 프롤락틴(prolactin), 태반성 락토젠(placental lactogen), 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α), 종양괴사인자- β , 뮐러관 억제물질(mullerian-inhibiting substance), 마우스 고나도트로핀-연관 펩타이드(mouse gonadotropin-associated peptide), 인히빈(inhibin), 액티빈(activin), 혈관내피증식인자(vascular endothelial growth factor), 트롬보포이에틴(thrombopoietin), 에리스로포이에틴(erythropoietin), 골유도 인자(osteoinductive factor), 인터페론, 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 콜로니자극인자(colony stimulating factor, CSF), 마크로파지-CSF, 과립구-마크로파지-CSF(granulocyte-macrophage-CSF), 과립구-CSF, 인터루킨(IL), IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, 종양괴사인자(tumor necrosis factor), TNF- α , TNF- β , 폴리펩타이드 인자, LIF, 키트 리간드(kit ligand), 또는 이들의 배합물;

- [212] (c) 디프테리아 독신, 보툴리눔 독신, 테타누스 독신, 디센터리 독신, 콜레라 독신, 아마니틴, α -아마니틴, 피롤로벤조디아제핀, 피롤로벤조디아제핀 유도체, 테트로도톡신, 브레베톡신(brevetoxin), 시구아톡신(ciguatoxin), 리신(ricin), AM 독신, 오리스타틴(auristatin), 튜블리신(tubulysin), 겔다나마이신(geldanamycin), 메이탄시노이드(maytansinoid), 칼리케아마이신(calicheamycin), 다우노마이신(daunomycin), 독소루비신(doxorubicin), 메토트렉세이트(methotrexate), 빈데신(vindesine), SG2285, 돌라스타틴(dolastatin), 돌라스타틴 유사체(dolastatin analog), 오리스타틴(auristatin), 크립토피신(cryptophycin), 캄토테신(camptothecin), 리족신(rhizoxin), 리족신 유도체(rhizoxin derivatives), CC-1065, CC-1065, 유사체 또는 유도체, 듀오카마이신(duocarmycin), 에네다인 항생제(enediynes antibiotic), 에스페라마이신(esperamicin), 에포틸론(epothilone), 독소이드(toxoid), 또는 이들의 배합물;
- [213] (d) 친화성 리간드(affinity ligand), 여기에서 친화성 리간드는 기질, 저해제, 활성화제, 신경전달물질, 방사성 동위원소, 또는 이들의 배합물;
- [214] (e) 방사능표지(radioactive label), ^{32}P , ^{35}S , 형광다이, 전자밀도 반응제(electron dense reagent), 효소, 비오틴, 스트렙타비딘(streptavidin), 디옥시제닌(dioxigenin), 햅텐(hapten), 면역성 단백질(immunogenic protein), 타겟에 컴플러멘터리한 서열을 갖는 핵산 분자(nucleic acid molecule with a sequence complementary to a target) 또는 이들의 배합물;
- [215] (f) 면역조절 화합물(immunomodulatory compound), 항-암제(anti-cancer agent), 항-바이러스제(anti-viral agent), 항-박테리아제(anti-bacterial agent), 항-곰팡이제(anti-fungal agent), 및 항-기생충제(anti-parasitic agent), 또는 이들의 배합물;
- [216] (g) 타목시펜(tamoxifen), 랄록시펜(raloxifene), 드롤록시펜(droloxifene), 4-하이드록시타목시펜(4-hydroxytamoxifen), 트리옥시펜(trioxifene), 케옥시펜(keoxifene), LY117018, 오나프리스톤(onapristone) 또는 토레미펜(toremifene);
- [217] (h) 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 메제스톨 아세테이트(megestrol acetate), 엑스메스탄(exemestane), 레트로졸(letrozole)Ehms, 아나스트로졸(anastrozole)
- [218] (i) 플루타미드(flutamide), nil루타미드(nilutamide), 비칼루타미드(bicalutamide), 리우프롤라이드(leuprolide), 고세렐린(goserelin), 또는 트록사시타빈(trioxacitabine);
- [219] (j) 아로마타아제 저해제;
- [220] (k) 단백질 키나아제 저해제;
- [221] (l) 리피드 키나아제 저해제;
- [222] (m) 안티센스 올리고뉴클레오티드;

- [223] (n) 리보자임;
- [224] (o) 백신; 및
- [225] (p) 항-맥관형성제(anti-angiogenic agent).
- [226]
- [227] 본 발명의 또 다른 일 양태에서, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하는, 과증식, 암 또는 혈관신생질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.
- [228] 본 발명의 일 양태에서, 불활성, 비-독성, 또는 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물이 제공된다.
- [229] 본 발명의 일 양태에서, 하나 이상의 항-과증식, 세포정지성 또는 세포독성 물질을 추가로 포함하는, 약학적 조성물이 제공된다.

[230]

- [231] 본 발명의 또 다른 일 양태에서, 과증식, 암 또는 혈관신생질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

[232]

- [233] 본 발명의 또 다른 일 양태에서, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하는, 과증식, 암 또는 혈관신생질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 개체에 투여하여 과증식, 암 또는 혈관신생질환을 예방 또는 치료하는 방법이 제공되며, 이 때 하나 이상의 항-과증식, 세포정지성 또는 세포독성물질을 배합하여 투여하는 방법이 또한 제공된다.

[234]

발명의 효과

- [235] 본 발명에 따른 항체-약물 접합체는 EGFRvIII 발현 세포에 특이적으로 결합하여 세포 내로 내재화되는 항-EGFRvIII 항체를 포함함으로써, 약물을 효과적이면서도 특이적 및 선택적으로 전달할 수 있으며, 항체에 약물이 안정적으로 결합되어 생체내 안정성을 유지하면서 목적하는 세포독성을 나타낼 수 있도록 하며, 특히 혈장 내에서 보다 안정하고 체내 순환시에도 안정적이며, 약물이 암세포 내에서 쉽게 방출되어 약효를 극대화할 수 있는 자가-희생기를 포함하는 링커 기술을 접목시킴으로써, 약물 및/또는 독신이 표적 세포에 안정적으로 도달하여 약효를 효과적으로 발휘하면서도 독성을 크게 낮출 수 있는, 약물-링커-리간드 시스템을 제공하는 효과를 나타낸다.

[236]

[237]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [238] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[239]

[240] 본 명세서에서 "접합체(conjugates)"는 세포독성 화합물의 하나 이상의 분자에 공유결합되는 세포 결합제를 말한다. 여기서, "세포 결합제"는 생물학적 타겟에 대한 친화도를 갖는 분자로서, 예를 들어 리간드, 단백질, 항체, 구체적으로 모노클로날 항체, 단백질 또는 항체 단편, 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 올리고사카라이드일 수 있으며, 결합제는 생물학적 활성 화합물을 생물학적 타겟으로 유도하는 기능을 한다. 본 발명의 일 양태에서, 접합체는 세포 표면 항원을 통해 종양 세포를 표적화하도록 설계될 수 있다. 항원은 비정상적인 세포 타입에서 과다 발현되거나 또는 발현되는 세포 표면 항원일 수 있다. 구체적으로, 표적 항원은 증식성 세포(예컨대 종양 세포) 상에서만 발현되는 것일 수 있다. 표적 항원은 통상 증식성 조직 및 정상 조직 사이의 상이한 발현에 기초하여 선택될 수 있다. 본 발명에서 리간드는 링커에 결합된다.

[241]

[242] 본 명세서에서 "Linker(링커)"는 세포독성 화합물을 결합제에 공유결합시키는 화합물을 말한다. 본 발명의 일 양태에서, 링커로는 대한민국공개특허 제2015-0137015호, PCT/US2016/063564호 및 PCT/US2016/063595호에 개시된 링커를 사용할 수 있다.

[243]

[244] 본 명세서에서 "EGFRvIII"는 MR1 scFv에 의해 인식되고 아미노 말단 부근 2-7 엑손의 801 염기쌍 인프레임 결실에 의해 특징되는 표피성장인자 수용체의 돌연변이형을 의미한다. 약 50~60%의 글리오블라스토마(glioblastoma)에서 고발현되고, 약 70~80%의 유방 및 난소 암종 및 약 16%의 비소세포 폐 암종에서 존재하는 것으로 나타난다. 돌연변이 수용체는 세포표면에서 발현되고, 결실 접합부에서 새로운 종양 특이 세포 표면 에피토프(epitope)를 생성한다.

[245]

[246] 본 명세서에서 "항체(antibody)"는 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항-EGFRvIII 항체를 의미한다. 본 발명의 범위에는 EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 완전한 항체 형태뿐 아니라, 상기 항체 분자의 항원 결합 단편도 포함된다.

[247]

완전한 항체는 2개의 전체 길이의 경쇄 및 2개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 구조이며 각각의 경쇄는 중쇄와 다이설파이드 결합으로 연결되어 있다. 중쇄 불변영역은 감마(γ), 뮤(μ), 알파(α), 델타(δ) 및 엡실론(ϵ) 타입을 가지고 서브클래스로 감마1(γ 1), 감마2(γ 2), 감마3(γ 3), 감마4(γ 4), 알파1(α 1) 및 알파2(α 2)를 가진다. 경쇄의 불변영역은 카파(κ) 및 람다(λ) 타입을 가진다.

[248]

항체의 항원 결합 단편 또는 항체 단편이란 항원 결합 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며, Fab, F(ab'), F(ab')₂ 및 Fv 등을 포함한다. 항체 단편 중 Fab는 경쇄 및 중쇄의 가변영역과 경쇄의 불변영역 및 중쇄의 첫 번째 불변영역(CH1)을 가지는 구조로 1개의 항원 결합 부위를 가진다. Fab'는 중쇄

CH1 도메인의 C-말단에 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함하는 힌지 영역(hinge region)을 가진다는 점에서 Fab와 차이가 있다. F(ab')₂ 항체는 Fab'의 힌지 영역의 시스테인 잔기가 디설파이드 결합을 이루면서 생성된다. Fv는 중쇄 가변영역 및 경쇄 가변영역만을 가지고 있는 최소의 항체조각으로 Fv 단편을 생성하는 재조합 기술은 PCT 국제 공개특허출원 WO88/10649, WO88/106630, WO88/07085, WO88/07086 및 WO88/09344에 개시되어 있다. 이중쇄 Fv(two-chain Fv)는 비공유 결합으로 중쇄 가변영역과 경쇄 가변영역이 연결되어 있고 단쇄 Fv(single-chain Fv, scFv)는 일반적으로 펩타이드 링커를 통하여 중쇄의 가변영역과 경쇄의 가변영역이 공유결합으로 연결되거나 또는 C-말단에서 바로 연결되어 있어서 이중쇄 Fv와 같이 다이머와 같은 구조를 이룰 수 있다. 이러한 항체 단편은 단백질 가수분해 효소를 이용해서 얻을 수 있고(예를 들어, 전체 항체를 파파인으로 제한 절단하면 Fab를 얻을 수 있고 펩신으로 절단하면 F(ab')₂ 단편을 얻을 수 있다), 유전자 재조합 기술을 통하여 제작할 수도 있다.

- [249] "중쇄"는 항원에 특이성을 부여하기 위한 충분한 가변영역 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변영역 도메인 VH 및 3 개의 불변영역 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 전체길이 중쇄 및 이의 단편을 모두 의미한다.
- [250] "경쇄"는 항원에 특이성을 부여하기 위한 충분한 가변영역 서열을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 가변영역 도메인 VL 및 불변영역 도메인 CL을 포함하는 전체길이 경쇄 및 이의 단편을 모두 의미한다.
- [251] "항체 가변 도메인"은 상보성 결정 영역 (CDR; 즉, CDR1, CDR2, 및 CDR3), 및 골격 영역 (framework region; FR)의 아미노산 서열을 포함하는 항체 분자의 경쇄 및 중쇄 부분을 지칭한다. VH는 중쇄의 가변 도메인을 지칭한다. VL은 경쇄의 가변 도메인을 지칭한다.
- [252] "상보성 결정 영역" (CDR; 즉, CDR1, CDR2, 및 CDR3)은 항원 결합을 위해 필요한 존재인, 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 지칭한다. 각 가변 도메인은 전형적으로, CDR1, CDR2 및 CDR3으로서 확인된 3개의 CDR 영역을 갖는다.
- [253] 상기 CDR 영역의 결정은 CDR 결정은 Kabat, IMGT 방법, Chothia 방법, AbM 방법을 이용하여 결정할 수 있고, 본 발명은 Kabat, IMGT 방법을 이용하여 CDR 영역을 결정하였다.
- [254] "골격 영역" (FR)은 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다. 각 가변 도메인은 전형적으로, FR1, FR2, FR3 및 FR4로서 확인된 4개의 FR을 가진다.
- [255] "Fv" 단편은 완전한 항체 인식 및 결합 부위를 함유하는 항체 단편이다. 이러한 영역은 1개의 중쇄 가변 도메인과 1개의 경쇄 가변 도메인이, 예를 들어 scFv로 단단하게 사실상 공유적으로 연합된 이량체로 이루어진다.
- [256] "Fab" 단편은 경쇄의 가변 및 불변 도메인과, 중쇄의 가변 및 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. F(ab')₂ 항체 단편은 일반적으로 그들 사이에 힌지 시스테인에 의해 그들의 카복시 말단 근처에 공유적으로 연결되는 한 쌍의 Fab 단편을

포함한다.

[257] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하는데, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드쇄 내에 존재한다. Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위해 목적하는 구조를 형성할 수 있도록 하는 VH 도메인과 VL 도메인 사이에 폴리펩티드 링커를 추가로 포함할 수 있다.

[258]

[259] 본 명세서에서 "치료제"는 암 세포 또는 활성화된 면역 세포에 세포독성, 세포증식억제 및/또는 면역조절 효과를 행사하는 작용제이다. 치료제의 예는 세포독성제, 화학요법제, 세포증식억제제 및 면역조절제를 포함한다.

[260]

[261] 본 명세서에서 "약물 또는 독신"은 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다.

[262]

[263] 본 명세서에서 "비치환되거나 치환된"은 비치환될 수 있거나 또는 치환될 수 있는 모기(parent group)를, "치환된"은 1 이상의 치환기를 갖는 모기(parent group)를, "치환기"는 모기(parent group)에 공유결합되거나 모기(parent group)에 융합된 화학적 부분을 의미한다.

[264] 본 명세서에서 "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린, 클로라인, 브로마인, 요오드 등을 말한다.

[265] 본 명세서에서 "알킬"은 지방족 또는 지환족, 포화 또는 불포화(불포화, 완전 불포화) 탄화수소 화합물의 탄소 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어진 1가 부분으로서, 포화 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을, 포화 직쇄형 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸(아밀), n-헥실, n-헵틸 등, 포화 분지쇄형 알킬의 예로는 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸 등을 들 수 있다.

[266] 본 명세서에서 "알콕시"는 -OR[여기서, R은 알킬기]을 의미하며, 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시 등을 들 수 있다.

[267] 본 명세서에서 "아릴"은 고리 원자를 갖는 방향족 화합물의 방향족 고리 원자로부터 수소 원자를 제거하여 얻어진 1가 부분을 의미한다.

[268] 본 명세서에서 "알케닐"은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 알킬로서, 불포화 알케닐기의 예로는 에테닐(비닐, -CH=CH₂), 1-프로페닐(-CH=CH-CH₃), 2-프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등을 들 수 있다.

[269] 본 명세서에서 "알킬렌"은 지방족 포화 탄화수소 중 다른 2개의 탄소 원자에 결합하는 2개의 수소 원자를 제외하고 생기는 2가의 원자단을 말하며, 일반식 C_nH_{2n}-으로 표시되며, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 아밀렌, 헥실렌 등을 들 수 있다.

[270] 본 명세서에서 "카르복시"는 -C(=O)OH를 말한다.

[271] 본 명세서에서 "포르밀"은 -C(=O)H를 말한다.

[272] 본 명세서에서 "헤테로아릴"은 1 이상의 헤테로 원자를 포함하는 아릴로서,

예로는 피리딘, 피리미딘, 벤조티오펜, 푸릴, 디옥살라닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐 등, 보다 구체적으로 벤조푸란, 이소벤조푸란, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 인돌린, 이소인돌린, 푸린(아데닌 또는 구아닌), 벤즈이미다졸, 인다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조디옥솔, 벤조푸란, 벤조트리아졸, 벤조티오펜, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸로부터 유도된 2개의 융합고리를 갖는 C₉, 크로멘, 이소크로멘, 크로만, 이소크로만, 벤조디옥산, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀리진, 벤족사진, 벤조디아진, 피리도피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 프테리딘으로부터 유도된 2개의 융합고리를 갖는 C₁₀, 벤조디아제핀으로부터 유도된 2개의 융합고리를 갖는 C₁₁, 카르바졸, 디벤조푸란, 디벤조티오펜, 카르볼린, 페리미딘, 피리도인돌로부터 유도된 3개의 융합고리를 갖는 C₁₃, 아크리딘, 크산텐, 티오크산텐, 옥산트렌, 페녹사티인, 페나진, 페녹사진, 페노티아진, 티안트렌, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진으로부터 유도된 3개의 융합고리를 갖는 C₁₄를 들 수 있다.

[273]

[274] 본 명세서에서 "약학적으로 허용되는 염"으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의하여 형성된 산 부가염을 사용할 수 있고, 상기 유리산으로는 유기산 또는 무기산을 사용할 수 있다.

[275] 상기 유기산은 이로 제한되는 것은 아니나, 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 말레인산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 벤조산, 글루콘산, 메타술폰산, 글리콜산, 숙신산, 4-톨루엔술폰산, 글루탐산 및 아스파르트산을 포함한다. 또한 상기 무기산은 이로 제한되는 것은 아니나, 염산, 브롬산, 황산 및 인산을 포함한다.

[276] 예컨대, 화합물이 음이온이거나 또는 음이온일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예컨대 -COOH는 -COO⁻일 수 있음), 적절한 양이온으로 염을 형성할 수 있다. 적절한 무기 양이온의 예는 알칼리 금속 이온, 예컨대 Na⁺ 및 K⁺, 알칼리 토금속 양이온, 예컨대 Ca²⁺ 및 Mg²⁺ 및 다른 양이온, 예컨대 Al³⁺을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온(즉, NH₄⁺) 및 치환된 암모늄 이온(예컨대 NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[277] 일부 적절한 치환된 암모늄 이온의 예는 하기로부터 유도된 것들이다: 에틸아민, 디에틸아민, 디사이클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 페닐벤질아민, 콜린, 메글루민 및 트로메타민 뿐 아니라, 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌. 통상적인 4급 암모늄 이온의 예는 N(CH₃)₄⁺이다.

[278] 화합물이 양이온이거나 또는 양이온일 수 있는 작용기를 갖는 경우(예컨대 -NH₂는 -NH₃⁺일 수 있음), 적절한 음이온으로 염을 형성할 수 있다. 적절한 무기 음이온의 예는 하기 무기 산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산

및 아인산 등을 예로 들 수 있다.

- [279] 적절한 유기 음이온의 예는 하기 유기산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다: 2-아세티옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄페르손산, 신남산, 시트르산, 에테르산, 에탄디설포산, 에탄설포산, 푸마르산, 글루캡톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄설포산, 점액산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 팜산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐설포산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 타르타르산, 톨루엔설포산 및 발레르산 등을 예로 들 수 있다. 적절한 중합체 유기 음이온의 예는 하기 중합체산으로부터 유도된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다: 타닌산, 카르복시메틸 셀룰로오스 등을 예로 들 수 있다.

[280]

- [281] 본 명세서에서 "용매화물(solvate)"은 본 발명에 따른 화합물과 용매 분자(solvent molecules) 사이의 분자 복합체(molecular complex)를 말하며, 용매화물의 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide), 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 또는 이의 혼합용매와 결합한 본 발명에 따른 화합물을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

- [282] 활성 화합물의 상당하는 용매화물을 제조, 정제 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 또는 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 본 명세서에서 용질(예컨대 활성 화합물, 활성 화합물의 염) 및 용매의 착체를 지칭하기 위해 통상적인 의미로 사용된다. 용매가 물인 경우, 용매화물을 편리하게 수화물, 예컨대 일수화물, 이수화물, 삼수화물 등으로 지칭할 수 있다.

[283]

- [284] 상기 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 통상적으로 서서히 대사되는 거대분자, 예를 들어 단백질, 다당류, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 중합체성 아미노산, 아미노산 공중합체, 지질 응집물 등을 포함할 수 있으며, 이러한 약학적으로 허용 가능한 담체는 당업자가 적절히 선택하여 사용할 수 있다.

- [285] 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 상기 조성물은 경구 또는 비경구의 여러 가지 제형일 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다.

- [286] 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 하나 이상의 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로오스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한 단순한 부형제 이외에 스테아린산 마그네슘, 탈크 등과 같은

유효성분들도 사용될 수 있다. 한편 경구투여 시, 단백질 또는 펩타이드는 소화가 되므로 경구용 조성물의 형태로 제형화할 때에는 활성 성분을 코팅하거나 위에서 분해되지 않도록 보호하는 것이 필요하다.

[287] 경구투여를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[288] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텟솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[289] 상기 약학적 조성물은 주사제, 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[290] 정맥내, 피부 또는 피하 주사 등을 위해, 활성 성분은 무발열성(pyrogen-free)이고 적절한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는 비경구 투여용의, 허용가능한 수용액의 형태일 수 있다. 당업자는 예를 들어 염화나트륨 수용액, 링거액, 락테이트 링거액 등과 같은 등장성 비히클을 사용하여 적절한 용액을 제조할 수 있으며, 보존제, 안정화제, 완충제, 산화 방지제 또는 기타 다른 첨가제로 필요한 경우 포함될 수 있다. 주사에 적합한 고체 형태는 또한 에멀전으로서 또는 리포솜에 캡슐화된 폴리펩티드의 형태로 제조될 수 있다.

[291] 본 발명에 따른 접합체는 활성 물질이 타겟 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다.

[292]

[293] 본 명세서에 사용된 어구 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 목적 치료 결과를 달성하는데 (투여량 및 투여 기간 및 수단에 대해) 필요한 양을 지칭한다. 유효량은 적어도 대상체에게 치료 이익을 부여하는데 필요한 활성제의 최소량이며, 독성량 미만이다. 예를 들어 투여량은 환자 당 약 100 ng 내지 약 100 mg/kg 범위로, 보다 전형적으로 약 1 µg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위로 투여할 수 있다. 활성 화합물이 염, 에스테르, 아마이드, 전구체 약물(prodrug) 등인 경우에 투여량은 모 화합물을 기준으로 계산되므로, 사용되는 실제 중량은 비례하여 증가된다.

[294] 예를 들어 약물 또는 독신은 단위 제형(dosage form)당 활성 성분 0.01 mg 내지 3000 mg, 0.1 mg 내지 2000 mg, 1 mg 내지 1000 mg을 포함하도록 제형화될 수 있으나 이로 한정되지 않는다. 활성 성분은 약 0.05 µM 내지 100 µM, 1 µM 내지 50 µM, 5 µM 내지 30 µM의 활성 화합물의 피크 플라즈마 농도를 얻도록 투여될 수 있다. 예를 들어 임의로 식염수 내에서 활성 성분 0.1 w/v% 내지 5 w/v%

용액의 정맥 주사에 의해 투여될 수 있다.

- [295] 약학 조성물에서 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 불활성화 및 배출을 및 당 기술분야의 숙련자에게 알려진 다른 인자에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 증상/질환의 심각도에 따라 달라질 수 있다. 또한 어떤 특정 환자에 대한 투여량 및 투여요법은 환자의 증상/질환의 정도, 필요성, 나이, 약물에 대한 반응성 등을 종합적으로 고려하여 투여 감독자의 직업적 판단에 따라 조정될 수 있으며, 본 발명에서 제시된 농도 범위는 단지 일예이며, 청구된 조성물의 실시양태를 이로 한정하는 것을 의도하지 않는다. 또한 활성 성분은 1회 투여될 수 있거나, 보다 적은 투여량을 수 회 나누어 투여할 수도 있다.

[296]

- [297] 본 발명에 따른 항체-링커-약물(독신) 접합체 화합물은 증식성 질환, 특히 암 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

- [298] 용어 "증식성 질환"은 시험관내 또는 생체 내에서 신생 또는 과다형성 성장과 같은 바람직하지 않은 과도하거나 비정상적인 세포의 원치 않거나 조절되지 않는 세포 증식을 말한다. 증식성 질환은 예를 들어 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증성 장애, 죽상동맥경화증 등을 포함하며, 양성, 전악성 또는 악성 세포 증식을 포함할 수 있으나 이로 제한되지 않는다. 상기 암은 폐암, 소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 교모세포종, 육종, 골육종, 카포시 육종 또는 흑색종일 수 있으나 이로 제한되는 것은 아니다.

- [299] "EGFRvIII을 과발현하는 암"은 동일한 조직 유형의 비-암성 세포와 비교하여 유의적으로 더 높은 수준으로 EGFRvIII을 암 세포표면에 가지고 있는 암을 의미한다.

- [300] 본 발명에 따른 접합체가 적용되는 질환인 암은 EGFRvIII을 과발현하는 암일 수 있고, 예를 들어 교모세포종, 성상세포종, 신경교종, 신경아세포종, 고환암, 대장암, 흑색종, 췌장암, 폐암, 유방암, 식도암, 폐암, 난소암, 전립선암 및 편평상피암 등일 수 있다.

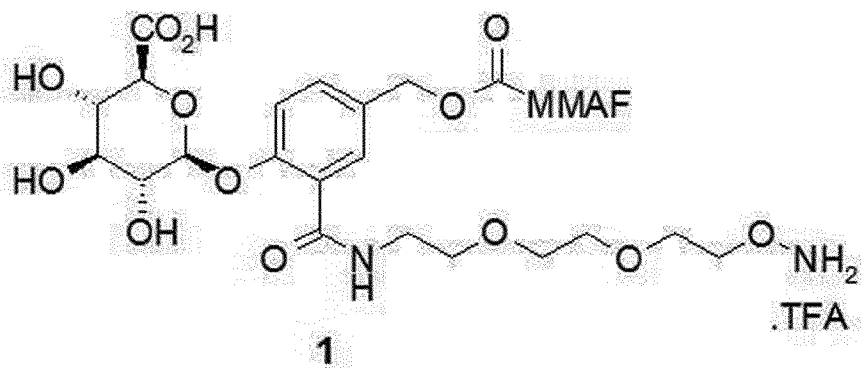
[301]

- [302] 이하 본 발명을 실시예 및 실험예를 통해 보다 상세히 설명한다. 하기 실시예 및 실험예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것이고, 본 발명의 권리범위를 이로 한정하려는 의도를 갖는 것은 아니다.

[303]

- [304] 실시예 1. 화합물 1의 제조

[305]

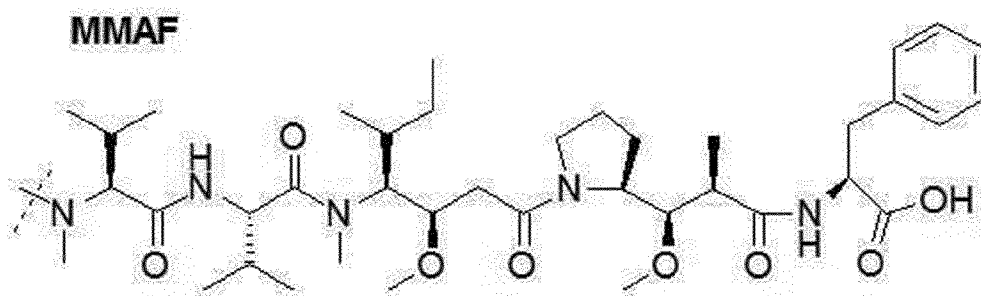


[306] 상기 화학식1의 화합물은 대한민국등록특허 제1,628,872호에 기재된 방법(실시예 8)에 따라 제조하였다.

[307]

[308] 한편, 상기 화합물1의 화학식에서 MMAF의 구조는 다음에 나타낸 바와 같다.

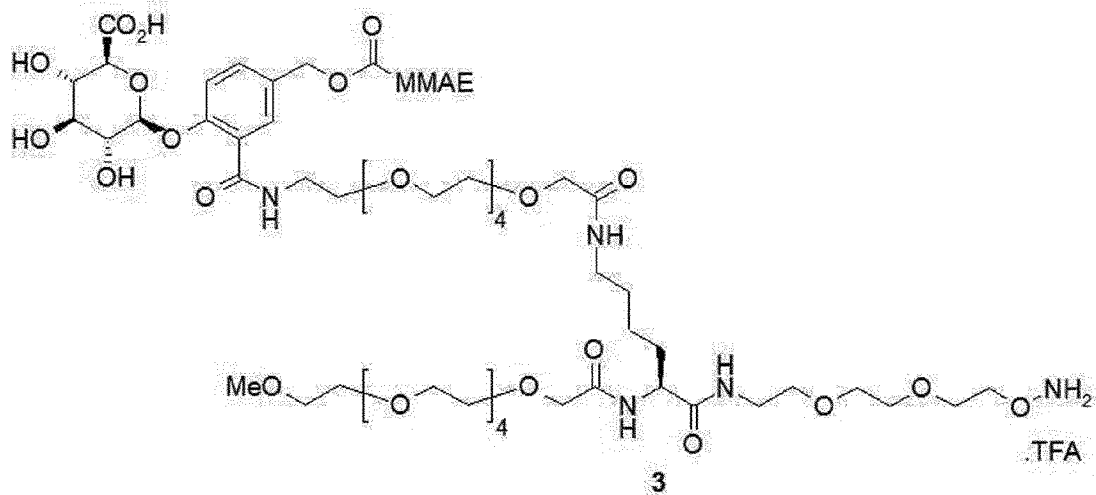
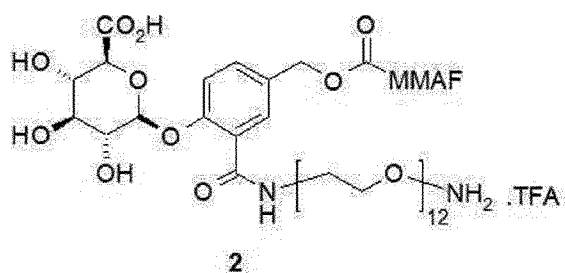
[309]



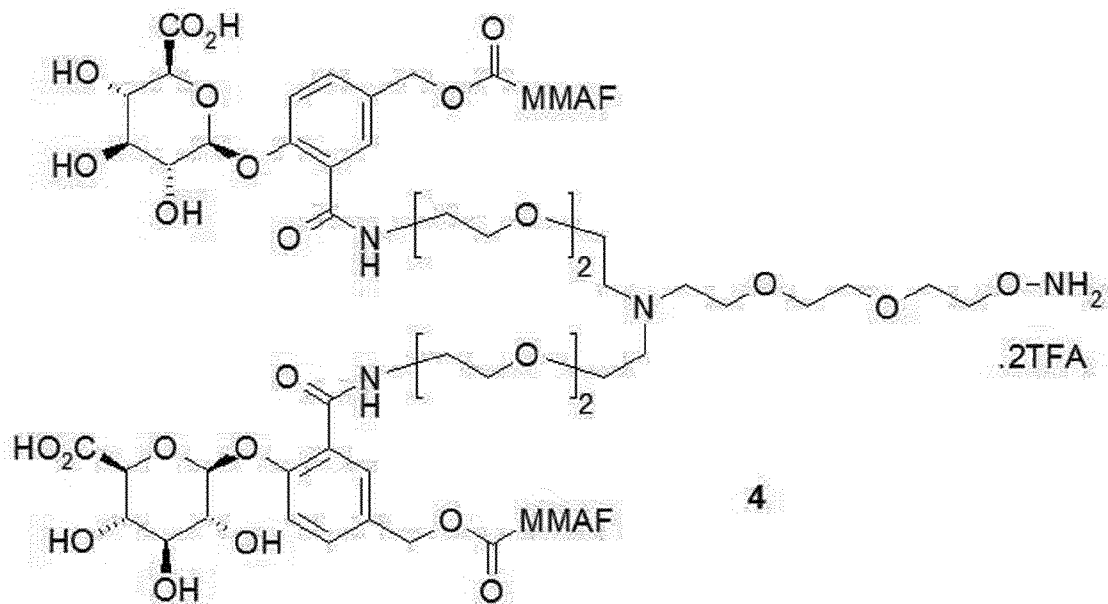
[310]

[311] 실시예 2. 화합물 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9의 제조

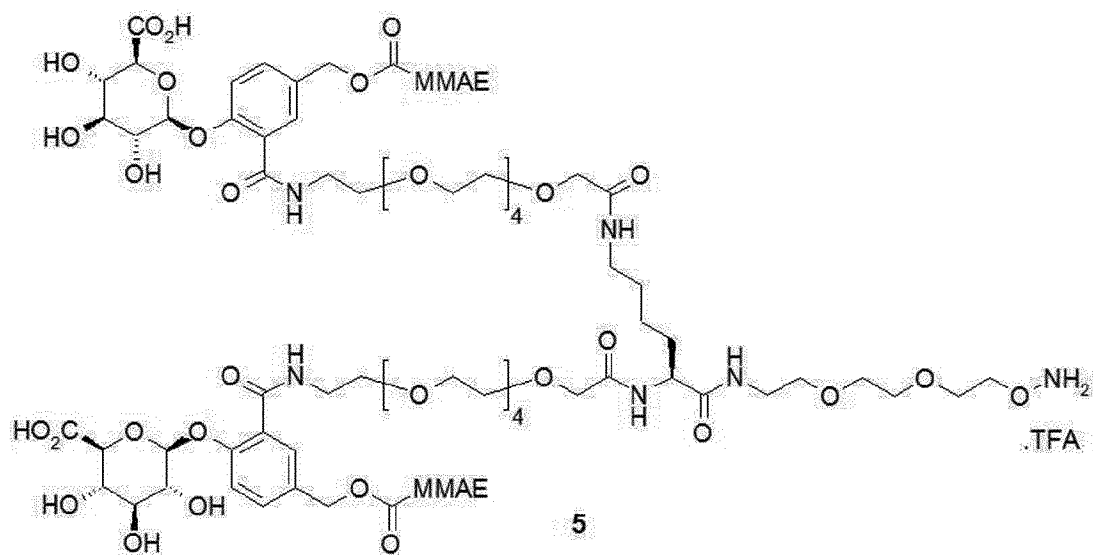
[312]



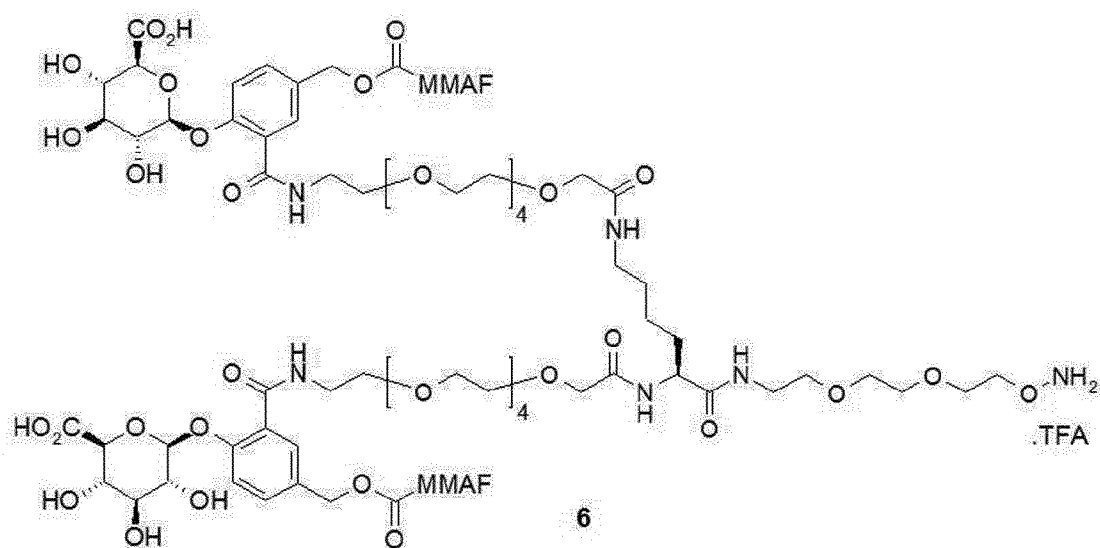
[313]



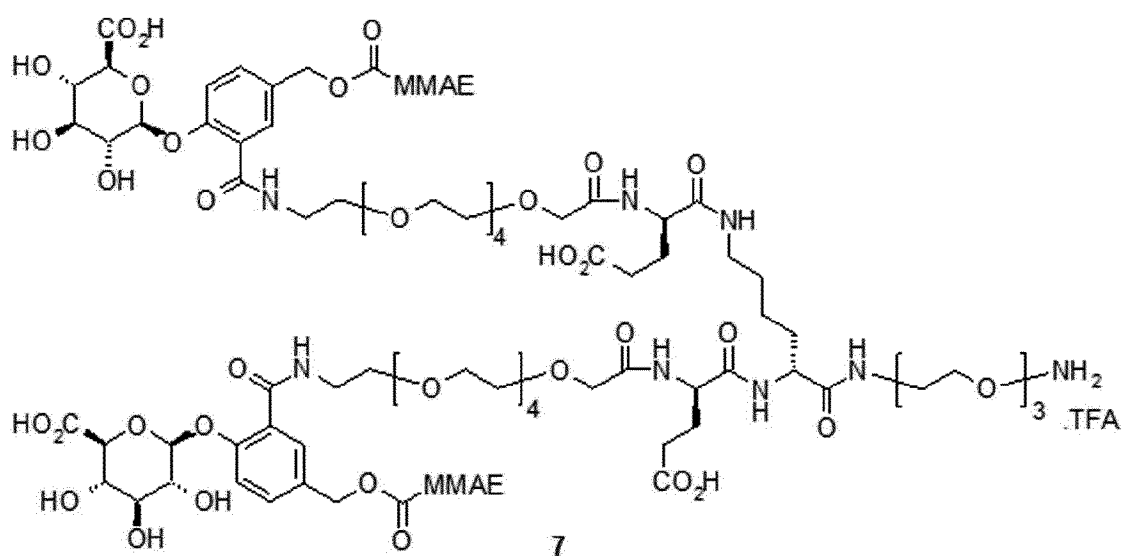
[314]



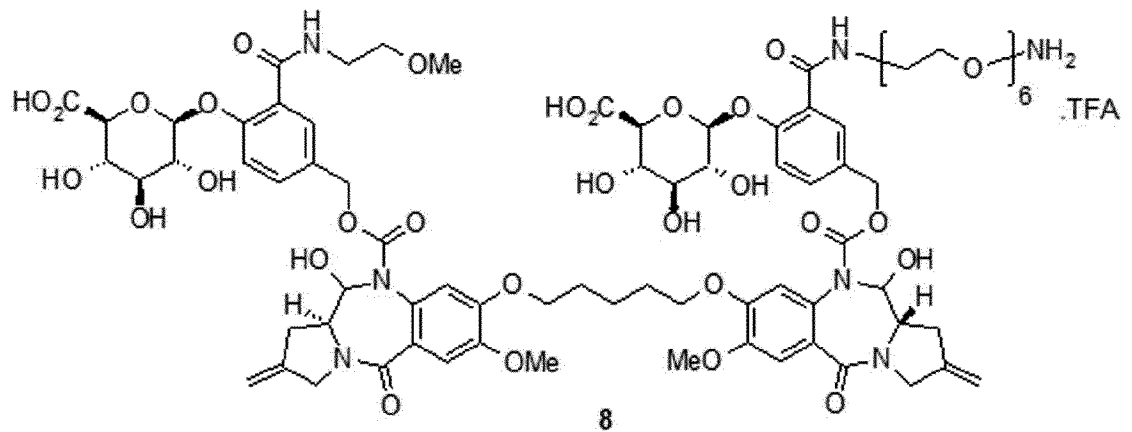
[315]



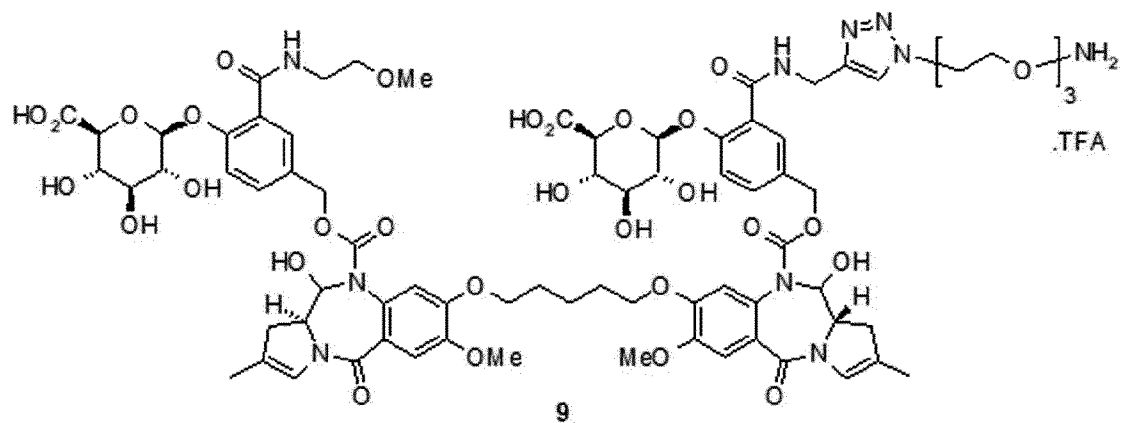
[316]



[317]



[318]

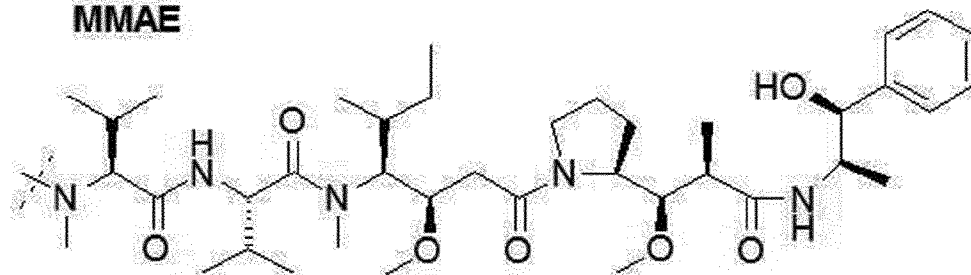


[319]

[320] 상기 화합물 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9는 WO2017-189895호에 기재된 방법으로 제조하였다.

[321] 상기 화합물 3, 5 및 7에서 MMAE의 구조는 다음과 같다.

[322]

MMAE

[323]

[324] 실시예 3. 항체-약물 접합체(Antibody-Drug conjugate)의 제조

[325] 상기 화합물 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 및 9를 이용하여 항체-약물 접합체를 WO2017-189895호에 기재된 방법으로 제조하였다.

[326] 각각의 항체와 화합물의 조합에 따라 다음과 같이 ADC를 명명하였다.

[327] [표2]

ADCs	Antibody	Linker-toxin
ADC1	B4A3	화합물 1
ADC2		화합물 2
ADC3		화합물 3
ADC4		화합물 5
ADC5		화합물 6
ADC6	H1L2	화합물 5

[328] [표3]

ADCs	Antibody	Linker-toxin
ADC7	H1L2_2	화합물3
ADC8		화합물5
ADC9		화합물7
ADC10		화합물8
ADC11		화합물9

[329]

[330] 실험예 1. 세포사멸유도 활성 테스트

[331] 상기 표 2 및 표 3에 기재된 ADC의 DKMG (glioblastoma cell line) 암세포주 또는 뇌암 환자유래세포주(PDC; vIII352T1, 022, 437, 464, 626, NT352T1)에 대한 세포사멸유도 활성을 측정하였다.

[332] 96-well 플레이트에 각 암세포주를 well당 5,000개씩 파종(seeding)하여 4시간(PDC) 또는 24시간(CDC) 동안 배양한 후, 약물을 처리하였다. 72시간 또는 168시간 후에 살아있는 세포수를 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(Promega, G7570)을 이용하여 측정하였다. 72시간 조건에서 효능을 평가한 것을 표 4에, 168시간 조건에서 효능을 평가한 것을 표 5 및 표 6에 각각 나타냈다.

[333]

[334] [표4]

72시간 조건에서의 효능 평가 결과

ADCs	IC ₅₀ (nM)							
	EGFR variant	PDC						CDC
		vIII352T1	022	437	464	626	NT352T1	DKMG
	wtEGFR	-	+	+	+	+	-	+
	EGFRvIII	+	+	+	+	+	-	+
ADC 1		0.22	0.52	0.36	1.09	0.77	No test	0.42
ADC 2		0.63	0.95	0.61	0.47	0.85	>100	No test
ADC 3		2.76	1.54	0.72	0.75	0.49	>100	2.70
ADC 4		0.52	0.25	0.29	0.52	0.20	>100	1.22
ADC 5		0.14	0.24	0.09	0.12	0.50	>100	No test

[335] [표5]

168시간 조건에서의 효능 평가 결과

ADCs	IC ₅₀ (nM)							
	EGFR variant	PDC						CDC
		vIII352T1	022	437	448	464	626	NT352T1 DKMG
	wtEGFR	-	+	+	+	+	+	-
	EGFRvIII	+	+	+	-	+	+	-
ADC 1		0.009	0.007	0.019	No test	0.004	0.010	No test
ADC 6		0.15	No test	>100	0.2	0.29	≥100	No test

[336] [표6]

168시간 조건에서의 효능 평가 결과

ADCs	IC ₅₀ (nM)			
	EGFR variant	PDC		
		448	464	626
	wtEGFR	+	+	+
	EGFRvIII	-	+	+
ADC7		19.93	0.46	0.25
ADC8		17.38	0.13	0.11
ADC9		16.52	0.13	0.09
ADC10		33.77	1.35	0.72
ADC11		27.24	0.42	0.83

[337] EGFRvIII가 발현되고 있는 환자유래세포나 암세포주에서 단위 nM 이하의 우수한 효능을 나타냈다. 또한 EGFRvIII를 발현하지 않는 정상세포 NT352T1에서는 100 nM까지도 독성이 전혀 관찰되지 않아, 선택성이 우수함을 확인하였다. 따라서 본 발명에 따른 항체-약물 접합체는 안전성이 충분히 확보되었음을 알 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 일반식 I의 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:
 [일반식 I]
 $Ab - (Linker - D)_n$
 상기 식에서,
 Ab는 EGFRvIII(Epidermal Growth Factor Receptor Variant III)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편이고,
 Linker는 링커이며,
 D는 약물 또는 독신이고,
 n은 1 내지 20의 정수이다.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은,
 서열번호 1로 기재되는 서열을 가지는 EGFRvIII의 에피토프에 결합하는 것을 특징으로 하는 항체 또는 이의 항원 결합단편인 것을 특징으로 하는 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은,
 서열번호 2, 3, 17, 18 및 32로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDR(complementarity determining region)H1,
 서열번호 4, 5, 19, 20 및 33으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRH2, 및 서열번호 6, 7, 21, 22 및 34로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRH3을 포함하는 중쇄 가변영역; 및
 서열번호 8, 9, 23, 24 및 35로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRL1, 서열번호 10, 11, 25, 26 및 36으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나로 기재되는 서열을 가지는 CDRL2, 및 서열번호 12, 27 또는 37로 기재되는 서열을 가지는 CDRL3을 포함하는 경쇄 가변영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은,
 서열번호 13, 28 또는 38 기재되는 서열을 가지는 중쇄 가변영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
 상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은,

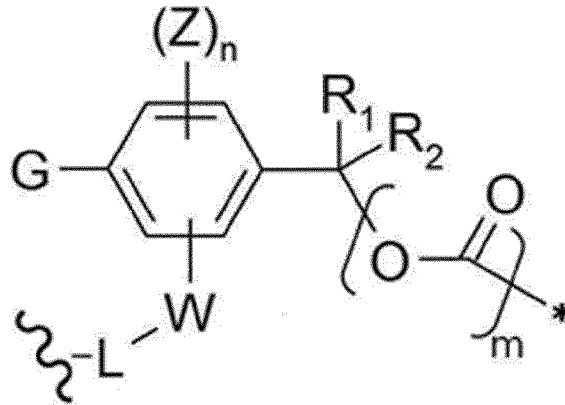
서열번호 14, 29 또는 39로 기재되는 서열을 가지는 경쇄 가변영역을 포함하는 것을 특징으로 하는 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 6]

제1항에 있어서,

Linker는 하기 화학식 IIa의 구조를 갖는 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[화학식 IIa]



상기 식에서,

G는 당(sugar), 당산(sugar acid), 또는 당 유도체(sugar derivatives)이고,

W는 -C(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)O-, -S(O)₂NR'-, -P(O)R''NR'-, -S(O)NR'-, 또는 -PO₂NR'-이고,

C(O), S, 또는 P가 페닐환과 바로 연결되는 경우, R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₁-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알킬티오, 모노- 또는 디-(C₁-C₈)알킬아미노, (C₃-C₂₀)헤테로아릴, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이며,

각 Z는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고,

n은 1 내지 3의 정수이며,

m은 0 또는 1이고,

L은 부존재하거나, 또는

최소 하나의 브랜칭 유닛(branching unit, BR) 및 최소 하나의 커넥션 유닛(connection unit)을 함유하며,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이거나, 또는

R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₈)사이클로알킬 환을 형성하며,

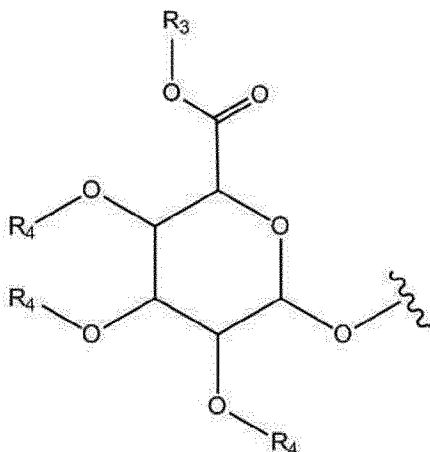
상기 식에서 물결표시는 항체와 연결되는 부위,

* 표시는 약물 또는 독신과 연결되는 부위를 나타낸다.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 당 또는 당산은 모노사카라이드인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 8] 제6항에 있어서,
G는 하기 화학식 (IIIa) 구조의 화합물인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 (IIIa)



여기에서,

R_3 는 수소 또는 카르복실 보호기이고,

각 R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 하이드록실 보호기이다.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 R_3 는 수소이고, 각 R_4 는 수소인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 10] 제6항에 있어서,
W는 $-C(O)NR'$ 이고, 여기에서 C(O)가 페닐환과 연결되며, NR' 은 Linker와 연결되는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

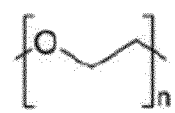
[청구항 11] 제6항에 있어서,
Z는 수소이고, n은 3인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 12] 제6항에 있어서,
 R_1 및 R_2 는 각각 수소인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 13] 제6항에 있어서,
브랜칭 유닛은 1 내지 100개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌이고,
여기에서 알킬렌의 탄소 원자는 N, O 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테로원자로 치환될 수 있으며,
여기에서 알킬렌은 1 내지 20개의 탄소원자를 갖는 하나 이상의 알킬로

더 치환될 수 있는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

- [청구항 14] 제6항에 있어서,
브랜칭 유닛은 친수성 아미노산(hydrophilic amino acid)인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 15] 제14항에 있어서,
친수성 아미노산은 아르기닌, 아스파테이트, 아스파라긴, 글루타메이트, 글루타민, 히스티딘, 리신, 오르니틴, 프롤린, 세린, 및 트레오닌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 16] 제6항에 있어서,
브랜칭 유닛은 $-C(O)-$, $-C(O)NR'$, $-C(O)O-$, $-S(O)_2NR'$, $-P(O)R''NR'$, $-S(O)NR'$, 또는 $-PO_2NR'$ 이고,
여기에서 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, (C_1-C_8) 알킬, (C_3-C_8) 사이클로알킬, (C_1-C_8) 알콕시, (C_1-C_8) 알킬티오, 모노- 또는 디- (C_1-C_8) 알킬아미노, (C_3-C_{20}) 헤테로아릴, 또는 (C_6-C_{20}) 아릴인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 17] 제6항에 있어서,
커넥션 유닛은 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ 이고,
여기에서,
 r 은 0 내지 10의 정수이며,
 p 은 0 내지 12의 정수이고,
 q 는 1 내지 20의 정수이며,
 V 는 단일결합, $-O-$ 또는 $-S-$ 인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 18] 제6항에 있어서,
커넥션 유닛은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 유닛을 가지며,
여기에서 폴리에틸렌 글리콜 유닛은,

 또는 
 의 구조를 갖는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 19] 제6항에 있어서,
커넥션 유닛은 1 내지 12 $-OCH_2CH_2-$ 유닛인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.
- [청구항 20] 제6항에 있어서,
커넥션 유닛은 $-(CH_2CH_2X)_w-$ 이고,
여기에서 X 는 단일 결합, $-O-$, (C_1-C_8) 알킬렌, 또는 $-NR_{21}-$ 이고;

R_{21} 은 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알킬 (C_6-C_{20}) 아릴, 또는 (C_1-C_6) 알킬 (C_3-C_{20}) 헤테로아릴이며,

w는 1 내지 20의 정수인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 21] 제6항에 있어서,

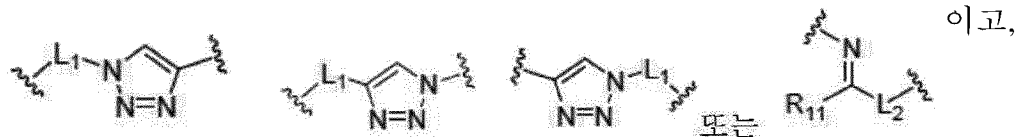
Linker는 1,3-dipolar cycloaddition 반응, hetero-Diels-Alder 반응, 친핵성 치환(nucleophilic substitution) 반응, 비-알돌형 카르보닐 반응, 탄소-탄소 다중 결합 첨가(addition to carbon-carbon multiple bond), 산화 반응 또는 클릭 반응에 의해 형성된 바인딩 유닛을 추가로 포함하는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 22] 제21항에 있어서,

바인딩 유닛은 아세틸렌 및 아자이드 사이의 반응, 또는 알데하이드 또는 케톤기 및 하이드라진 또는 알콕시아민 사이의 반응에 의해 형성되는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 23] 제21항에 있어서,

바인딩 유닛은,



여기에서,

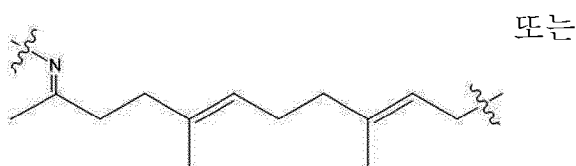
L_1 은 단일 결합 또는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,

R_{11} 은 수소 또는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬이며,

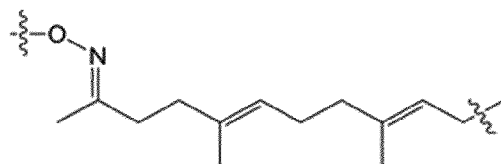
L_2 는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 24] 제6항에 있어서,

브랜칭 유닛은

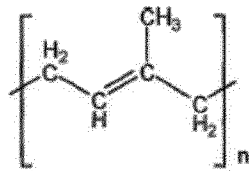


인, 항체-약물 접합체 또는 이의



약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 25] 제6항에 있어서,



의 구조를 갖는 하나 이상의 이소프레닐 유닛을 추가로

함유하고,

여기에서 n 은 2 이상의 정수인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 26]

제25항에 있어서,

상기 이소프레닐 유닛은, 이소프레노이드 트랜스퍼라제의 기질 또는 생성물인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 27]

제25항에 있어서,

Linker의 이소프레닐 유닛은 티오에테르 결합에 의해 항체와 공유결합하며, 티오에테르 결합은 항체의 시스테인의 황원자를 포함하는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 28]

제6항에 있어서,

상기 EGFRvIII에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합단편은, 이소프레노이드 트랜스퍼라제에 의해 인식되는 아미노산 모티프를 포함하고, 티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함하는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 29]

제28항에 있어서,

상기 아미노산 모티프는 CXX, CXC, XCXC, XXCC, 및 CYYX로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서열이고,

여기에서 C는 시스테인을 나타내며;

Y는 각 경우 독립적으로 지방족 아미노산을 나타내고;

X는 각 경우 독립적으로 글루타민, 글루타메이트, 세린, 시스테인, 메티오닌, 알라닌, 또는 루신을 나타내며;

티오에테르 결합은 아미노산 모티프의 시스테인의 황원자를 포함하는, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 30]

제1항에 있어서,

Linker는,

(a) 하나 이상의 브랜칭 유닛; (b) 하나 이상의 커넥션 유닛; (c) 하나 이상의 바인딩 유닛(binding unit, BU); 및 (d) 하나 이상의 트리거 유닛(trigger unit, TU)을 함유하는 것으로서,

여기에서 커넥션 유닛은 트리거 유닛과 바인딩 유닛, 트리거 유닛과 브랜칭 유닛 또는 브랜칭 유닛과 바인딩 유닛을 연결하고,

여기에서 하나 이상의 트리거 유닛은 하나 이상의 약물 또는 독신을 방출할 수 있으며,

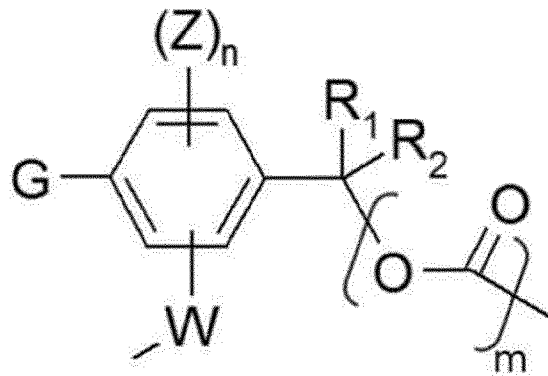
여기에서 브랜칭 유닛은 커넥션 유닛과 트리거 유닛, 또는 커넥션 유닛을 또 다른 커넥션 유닛과 연결하는 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 31]

제30항에 있어서,

트리거 유닛은 다음 화학식 (IIb)의 구조를 갖는 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

화학식 (IIb)



상기 식에서,

G는 당(sugar), 당산(sugar acid), 또는 당 유도체(sugar derivatives)이고,

W는 -C(O)-, -C(O)NR'-, -C(O)O-, -S(O)₂NR'-, -P(O)R''NR'-, -S(O)NR'-, 또는 -PO₂NR'-이며,

C(O), S, 또는 P가 페닐환과 바로 연결되는 경우, R' 및 R''은 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, (C₃-C₈)사이클로알킬, (C₁-C₈)알콕시, (C₁-C₈)알킬티오, 모노- 또는 디-(C₁-C₈)알킬아미노, (C₃-C₂₀)헤테로아릴, 또는 (C₆-C₂₀)아릴이고, W는 커넥션 유닛 또는 브랜칭 유닛과 연결되며, 각 Z는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬, 할로젠, 시아노 또는 니트로이고,

n은 1 내지 3의 정수이며,

m은 0 또는 1이고,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₈)알킬 또는 (C₃-C₈)사이클로알킬이거나, 또는

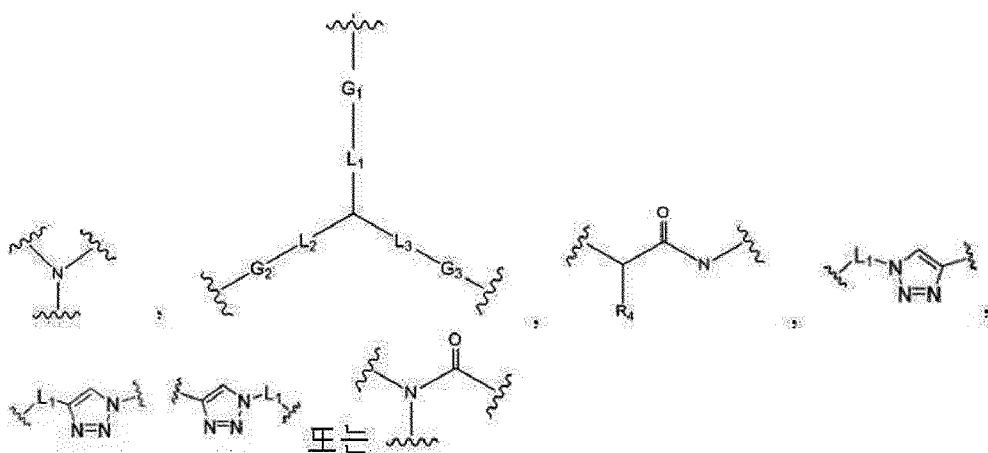
R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 (C₃-C₈)사이클로알킬 환을 형성한다.

[청구항 32]

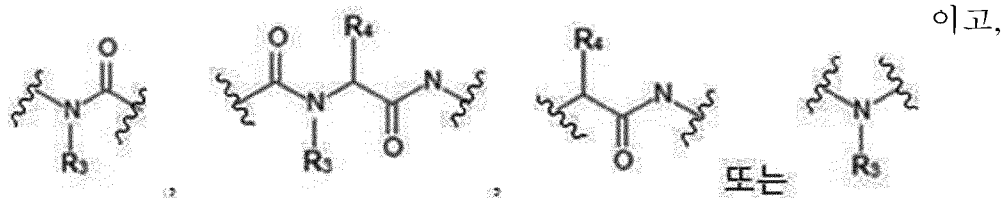
제30항에 있어서,

커넥션 유닛은 -(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_q-, -((CH₂)_pV)_q-, -(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_qY-, -((CH₂)_pV)_q(CH₂)_r-, -Y((CH₂)_pV)_q- 또는 -(CH₂)_r(V(CH₂)_p)_qYCH₂-로 나타내지며, 여기에서,

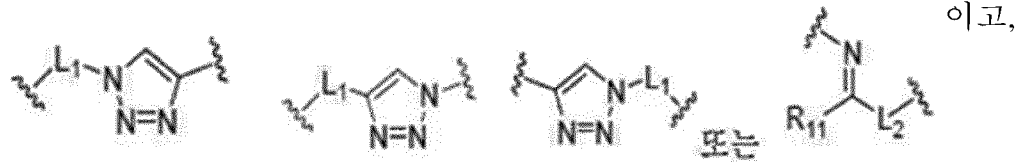
[청구항 33] 제30항에 있어서,
브랜칭 유닛은,



이고,
여기에서,
 L_1, L_2 , 및 L_3 는 각각 독립적으로 직접 결합(direct bond) 또는 $-C_nH_{2n}-$ 이고,
여기에서 n 은 1 내지 30의 정수이며,
여기에서,
 G_1, G_2, G_3 는 각각 독립적으로 직접 결합,



[청구항 34] 제30항에 있어서,
브랜칭 유닛은,



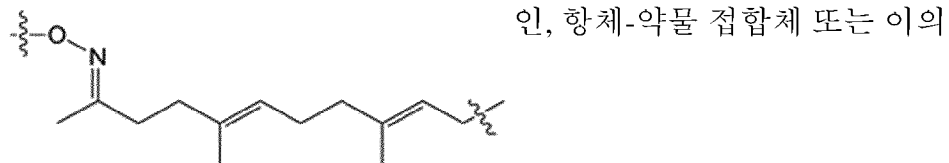
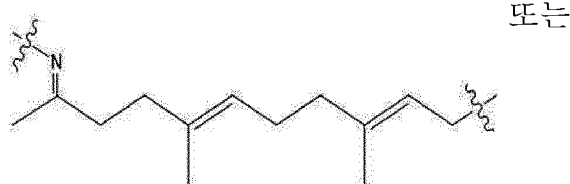
여기에서 L_1 은 직접 결합 또는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,

R_{11} 은 수소 또는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 알킬이며,

L_2 는 1 내지 30개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이고,

여기에서 브랜칭 유닛은 커넥션 유닛과 항체를 연결하는 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 35] 제30항에 있어서,
브랜칭 유닛은,



약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 36] 제1항에 있어서,

D는 과증식, 암 또는 혈관신생질환의 예방 또는 치료제인 것인, 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[청구항 37] 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 유효성분으로 함유하는, 과증식, 암 또는 혈관신생질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[청구항 38] 제37항에 있어서,

불활성, 비-독성, 또는 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[청구항 39] 제37항에 있어서,

하나 이상의 항-과증식, 세포정지성 또는 세포독성 물질을 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

[청구항 40] 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 과증식, 암 또는 혈관신생질환에 걸린 개체에 투여하는 단계를 포함하는 과증식, 암 또는 혈관신생질환 치료 방법.

[청구항 41] 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의

약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 과증식, 암 또는 혈관신생질환 예방 방법.

[청구항 42] 과증식, 암 또는 혈관신생질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/009362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i, C07K 16/28(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 47/68; A61K 39/395; A61K 47/06; A61K 47/08; A61K 47/48; A61K 48/00; C07D 249/04; C07H 21/02; C07K 16/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: antibody, medicine, conjugate, EGFRvIII, linker

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017-089895 A1 (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) 01 June 2017 See abstract; page 231, table 2; claims 1-242; and figures 7A, 7B.	1,6-39,42
A		2-5
X	KR 10-1531400 B1 (AMGEN FREMONT INC.) 26 June 2015 See abstract; and claims 80, 91, 105, 108.	1,2,37-39,42
X	KR 10-2015-0137015 A (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) 08 December 2015 See claims 1-27; and figure 7.	1,6-39,42
X	KR 10-2014-0035393 A (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) 21 March 2014 See abstract; and claims 1-40.	1,6-39,42
A	US 2005-0222059 A1 (TANG, C. K.) 06 October 2005 See the entire document.	1-39,42



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 DECEMBER 2018 (07.12.2018)

Date of mailing of the international search report

10 DECEMBER 2018 (10.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/009362

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **40, 41**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 40 and 41 pertain to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-089895 A1	01/06/2017	AU 2016-359234 A1	01/06/2017
		AU 2016-359235 A1	31/05/2018
		CA 3006247 A1	01/06/2017
		CA 3006249 A1	01/06/2017
		CN 107847605 A	27/03/2018
		EP 3380125 A1	03/10/2018
		EP 3380126 A1	03/10/2018
		KR 10-2018-0077300 A	06/07/2018
		KR 10-2018-0078329 A	09/07/2018
		TW 201720466 A	16/06/2017
		TW 201728340 A	16/08/2017
		WO 2017-089894 A1	01/06/2017
KR 10-1531400 B1	26/06/2015	AU 2004-259398 A1	03/02/2005
		AU 2004-260936 A1	10/02/2005
		AU 2004-260936 B2	10/06/2010
		AU 2010-202054 A1	10/06/2010
		AU 2010-219363 A1	30/09/2010
		AU 2012-268864 A1	17/01/2013
		AU 2012-268864 B2	21/01/2016
		AU 2015-242981 A1	05/11/2015
		AU 2015-242981 B2	19/10/2017
		BR P10411803 A	23/05/2006
		BR P10411852 A	23/05/2006
		CA 2530172 A1	10/02/2005
		CA 2530285 A1	03/02/2005
		CN 102558352 A	11/07/2012
		CN 102675462 A	19/09/2012
		CN 104059147 A	24/09/2014
		CN 104119439 A	29/10/2014
		CN 1930187 A	14/03/2007
		CN 1930187 B	19/08/2015
		EP 1638606 A2	29/03/2006
		EP 1638606 A4	03/06/2009
		EP 1638606 B1	06/01/2016
		EP 1639092 A2	29/03/2006
		EP 1639092 A4	03/06/2009
		EP 1639092 B1	06/01/2016
		EP 2457586 A1	30/05/2012
		EP 2457587 A1	30/05/2012
		EP 3011971 A1	27/04/2016
		EP 3037105 A1	29/06/2016
		HK 1201861 A1	11/09/2015
		HK 1203205 A1	23/10/2015
		IN 313DEN2012 A	08/05/2015
		JP 2007-526233 A	13/09/2007
		JP 2007-526880 A	20/09/2007
		JP 2011-042683 A	03/03/2011
		JP 2011-088901 A	06/05/2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		JP 2014-088414 A	15/05/2014
		JP 2014-113150 A	26/06/2014
		JP 2017-210486 A	30/11/2017
		JP 2017-222711 A	21/12/2017
		JP 4800210 B2	26/10/2011
		JP 4808614 B2	02/11/2011
		JP 5583557 B2	03/09/2014
		JP 5583560 B2	03/09/2014
		JP 6328928 B2	23/05/2018
		JP 6328929 B2	23/05/2018
		KR 10-1435167 B1	04/11/2014
		KR 10-1581040 B1	30/12/2015
		KR 10-2006-0054203 A	22/05/2006
		KR 10-2006-0073540 A	28/06/2006
		KR 10-2012-0060788 A	12/06/2012
		KR 10-2012-0098932 A	05/09/2012
		KR 10-2012-0130014 A	28/11/2012
		KR 10-2013-0065723 A	19/06/2013
		KR 10-2013-0083463 A	22/07/2013
		KR 10-2014-0024046 A	27/02/2014
		KR 10-2014-0033239 A	17/03/2014
		KR 10-2014-0142311 A	11/12/2014
		KR 10-2016-0003332 A	08/01/2016
		MX PA05014152 A	25/05/2006
		MX PA05014155 A	25/05/2006
		US 2005-0053608 A1	10/03/2005
		US 2005-0059087 A1	17/03/2005
		US 2009-0155282 A1	18/06/2009
		US 2009-0156790 A1	18/06/2009
		US 2009-0175887 A1	09/07/2009
		US 2009-0240038 A1	24/09/2009
		US 2010-0111979 A1	06/05/2010
		US 2015-0315288 A1	05/11/2015
		US 7628986 B2	08/12/2009
		US 7736644 B2	15/06/2010
		US 9062113 B2	23/06/2015
		US 9073998 B2	07/07/2015
		US 9085624 B2	21/07/2015
		US 9096672 B2	04/08/2015
		WO 2005-010151 A2	03/02/2005
		WO 2005-010151 A3	15/09/2005
		WO 2005-012479 A2	10/02/2005
		WO 2005-012479 A3	12/10/2006
KR 10-2015-0137015 A	08/12/2015	AU 2015-268300 A1	22/12/2016
		CA 2949943 A1	03/12/2015
		CN 105358579 A	24/02/2016
		CN 107648613 A	02/02/2018
		EP 3156424 A1	19/04/2017
		EP 3156424 A4	24/01/2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/009362

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0035393 A	21/03/2014	HK 1216180 A1	21/10/2016
		JP 2017-519741 A	20/07/2017
		MX 2016015511 A	25/04/2017
		RU 2016151190 A	02/07/2018
		US 2016-0184451 A1	30/06/2016
		US 2017-0095576 A1	06/04/2017
		US 9919057 B2	20/03/2018
		US 9993568 B2	12/06/2018
		WO 2015-182984 A1	03/12/2015
KR 10-2014-0035393 A	21/03/2014	BR 112013028907 A2	31/01/2017
		CA 2835576 A1	15/11/2012
		CN 103648530 A	19/03/2014
		CN 103648530 B	08/02/2017
		EP 2707031 A2	19/03/2014
		EP 2707031 A4	25/03/2015
		IL 229364 A	30/01/2014
		JP 2014-519492 A	14/08/2014
		JP 2017-206515 A	24/11/2017
		JP 6196613 B2	13/09/2017
		JP 6385525 B2	05/09/2018
		MX 2013013069 A	31/01/2014
		RU 2013154264 A	20/06/2015
		RU 2613906 C2	21/03/2017
		SG 194875 A1	30/12/2013
		US 2012-0308584 A1	06/12/2012
		US 2014-0161829 A1	12/06/2014
		US 2014-0187756 A1	03/07/2014
		US 2015-0105541 A1	16/04/2015
		US 2016-0213786 A1	28/07/2016
		US 2018-0021451 A1	25/01/2018
		US 9669107 B2	06/06/2017
		WO 2012-153193 A2	15/11/2012
		WO 2012-153193 A3	11/04/2013
US 2005-0222059 A1	06/10/2005	AU 2003-215381 A1	09/09/2003
		WO 03-072727 A2	04/09/2003
		WO 03-072727 A3	04/12/2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 47/68(2017.01)i, C07K 16/28(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 47/68; A61K 39/395; A61K 47/06; A61K 47/08; A61K 47/48; A61K 48/00; C07D 249/04; C07H 21/02; C07K 16/28

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부검색 시스템), STN (Registry, Caplus) & 키워드: 항체, 약물, 접합체, EGFRvIII, 링커

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WO 2017-089895 A1 (LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.) 2017.06.01 요약; 페이지 231의 표 2; 청구항 1-242; 및 도면 7A, 7B 참조.	1,6-39,42
A		2-5
X	KR 10-1531400 B1 (암젠 프레몬트 인코포레이티드) 2015.06.26 요약; 및 청구항 80, 91, 105, 108 참조.	1,2,37-39,42
X	KR 10-2015-0137015 A (주식회사 레고캠 바이오사이언스) 2015.12.08 청구항 1-27; 및 도면 7 참조.	1,6-39,42
X	KR 10-2014-0035393 A (주식회사 레고캠 바이오사이언스) 2014.03.21 요약; 및 청구항 1-40 참조.	1,6-39,42
A	US 2005-0222059 A1 (TANG, C. K.) 2005.10.06 전문 참조.	1-39,42

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2018년 12월 07일 (07.12.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 12월 10일 (10.12.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



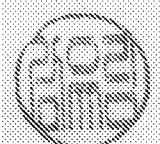
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김유림

전화번호 +82-42-481-3516



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 40,41
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제40항 및 제41항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 제 17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-089895 A1	2017/06/01	AU 2016-359234 A1 AU 2016-359235 A1 CA 3006247 A1 CA 3006249 A1 CN 107847605 A EP 3380125 A1 EP 3380126 A1 KR 10-2018-0077300 A KR 10-2018-0078329 A TW 201720466 A TW 201728340 A WO 2017-089894 A1	2017/06/01 2018/05/31 2017/06/01 2017/06/01 2018/03/27 2018/10/03 2018/10/03 2018/07/06 2018/07/09 2017/06/16 2017/08/16 2017/06/01
KR 10-1531400 B1	2015/06/26	AU 2004-259398 A1 AU 2004-260936 A1 AU 2004-260936 B2 AU 2010-202054 A1 AU 2010-219363 A1 AU 2012-268864 A1 AU 2012-268864 B2 AU 2015-242981 A1 AU 2015-242981 B2 BR PI0411803 A BR PI0411852 A CA 2530172 A1 CA 2530285 A1 CN 102558352 A CN 102675462 A CN 104059147 A CN 104119439 A CN 1930187 A CN 1930187 B EP 1638606 A2 EP 1638606 A4 EP 1638606 B1 EP 1639092 A2 EP 1639092 A4 EP 1639092 B1 EP 2457586 A1 EP 2457587 A1 EP 3011971 A1 EP 3037105 A1 HK 1201861 A1 HK 1203205 A1 IN 313DEN2012 A JP 2007-526233 A JP 2007-526880 A JP 2011-042683 A JP 2011-088901 A	2005/02/03 2005/02/10 2010/06/10 2010/06/10 2010/09/30 2013/01/17 2016/01/21 2015/11/05 2017/10/19 2006/05/23 2006/05/23 2005/02/10 2005/02/03 2012/07/11 2012/09/19 2014/09/24 2014/10/29 2007/03/14 2015/08/19 2006/03/29 2009/06/03 2016/01/06 2006/03/29 2009/06/03 2016/01/06 2012/05/30 2012/05/30 2016/04/27 2016/06/29 2015/09/11 2015/10/23 2015/05/08 2007/09/13 2007/09/20 2011/03/03 2011/05/06

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		JP 2014-088414 A	2014/05/15
		JP 2014-113150 A	2014/06/26
		JP 2017-210486 A	2017/11/30
		JP 2017-222711 A	2017/12/21
		JP 4800210 B2	2011/10/26
		JP 4808614 B2	2011/11/02
		JP 5583557 B2	2014/09/03
		JP 5583560 B2	2014/09/03
		JP 6328928 B2	2018/05/23
		JP 6328929 B2	2018/05/23
		KR 10-1435167 B1	2014/11/04
		KR 10-1581040 B1	2015/12/30
		KR 10-2006-0054203 A	2006/05/22
		KR 10-2006-0073540 A	2006/06/28
		KR 10-2012-0060788 A	2012/06/12
		KR 10-2012-0098932 A	2012/09/05
		KR 10-2012-0130014 A	2012/11/28
		KR 10-2013-0065723 A	2013/06/19
		KR 10-2013-0083463 A	2013/07/22
		KR 10-2014-0024046 A	2014/02/27
		KR 10-2014-0033239 A	2014/03/17
		KR 10-2014-0142311 A	2014/12/11
		KR 10-2016-0003332 A	2016/01/08
		MX PA05014152 A	2006/05/25
		MX PA05014155 A	2006/05/25
		US 2005-0053608 A1	2005/03/10
		US 2005-0059087 A1	2005/03/17
		US 2009-0155282 A1	2009/06/18
		US 2009-0156790 A1	2009/06/18
		US 2009-0175887 A1	2009/07/09
		US 2009-0240038 A1	2009/09/24
		US 2010-0111979 A1	2010/05/06
		US 2015-0315288 A1	2015/11/05
		US 7628986 B2	2009/12/08
		US 7736644 B2	2010/06/15
		US 9062113 B2	2015/06/23
		US 9073998 B2	2015/07/07
		US 9085624 B2	2015/07/21
		US 9096672 B2	2015/08/04
		WO 2005-010151 A2	2005/02/03
		WO 2005-010151 A3	2005/09/15
		WO 2005-012479 A2	2005/02/10
		WO 2005-012479 A3	2006/10/12
KR 10-2015-0137015 A	2015/12/08	AU 2015-268300 A1	2016/12/22
		CA 2949943 A1	2015/12/03
		CN 105358579 A	2016/02/24
		CN 107648613 A	2018/02/02
		EP 3156424 A1	2017/04/19
		EP 3156424 A4	2018/01/24

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		HK 1216180 A1	2016/10/21
		JP 2017-519741 A	2017/07/20
		MX 2016015511 A	2017/04/25
		RU 2016151190 A	2018/07/02
		US 2016-0184451 A1	2016/06/30
		US 2017-0095576 A1	2017/04/06
		US 9919057 B2	2018/03/20
		US 9993568 B2	2018/06/12
		WO 2015-182984 A1	2015/12/03
KR 10-2014-0035393 A	2014/03/21	BR 112013028907 A2	2017/01/31
		CA 2835576 A1	2012/11/15
		CN 103648530 A	2014/03/19
		CN 103648530 B	2017/02/08
		EP 2707031 A2	2014/03/19
		EP 2707031 A4	2015/03/25
		IL 229364 A	2014/01/30
		JP 2014-519492 A	2014/08/14
		JP 2017-206515 A	2017/11/24
		JP 6196613 B2	2017/09/13
		JP 6385525 B2	2018/09/05
		MX 2013013069 A	2014/01/31
		RU 2013154264 A	2015/06/20
		RU 2613906 C2	2017/03/21
		SG 194875 A1	2013/12/30
		US 2012-0308584 A1	2012/12/06
		US 2014-0161829 A1	2014/06/12
		US 2014-0187756 A1	2014/07/03
		US 2015-0105541 A1	2015/04/16
		US 2016-0213786 A1	2016/07/28
		US 2018-0021451 A1	2018/01/25
		US 9669107 B2	2017/06/06
		WO 2012-153193 A2	2012/11/15
		WO 2012-153193 A3	2013/04/11
US 2005-0222059 A1	2005/10/06	AU 2003-215381 A1	2003/09/09
		WO 03-072727 A2	2003/09/04
		WO 03-072727 A3	2003/12/04