



공개특허 10-2021-0102341

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2021-0102341
(43) 공개일자 2021년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인
A61K 47/68 (2017.01) A61K 31/4184 (2006.01)	다이이찌 산쿄 가부시키가이샤
A61K 31/454 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)	일본 도쿄도 츠오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1
A61K 31/502 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)	(72) 발명자
A61K 31/55 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)	오기타니 유스케
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)	일본 도쿄도 츠오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
(52) CPC특허분류	오카지마 다이스케
A61K 47/6803 (2017.08)	일본 도쿄도 츠오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌 산쿄 가부시키가이샤 나이
A61K 31/4184 (2013.01)	(뒷면에 계속)
(21) 출원번호 10-2021-7021368	(74) 대리인
(22) 출원일자(국제) 2019년12월10일	특허법인코리아나
심사청구일자 없음	
(85) 번역문제출일자 2021년07월07일	
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/048171	
(87) 국제공개번호 WO 2020/122034	
국제공개일자 2020년06월18일	
(30) 우선권주장	
JP-P-2018-231948 2018년12월11일 일본(JP)	

전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 발명의 명칭 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제의 조합

(57) 요 약

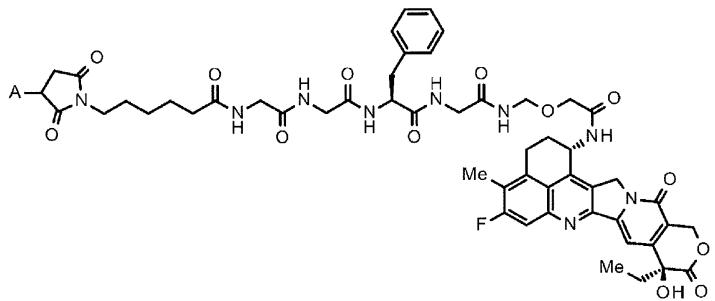
하기 식 (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다) 으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의
(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1

서열 번호 1 : 항 HER2 항체 종사슬의 아미노산 서열

E V Q L V E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F N I K D T Y I H W V R
Q A P G K G L E W V A R I Y P T N G Y T R Y A D S V K G R F T I S A D T S K
N T A Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C S R W G G D G F Y A M D Y W G Q G T
L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y
F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T
V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T
C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V
V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R
V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A
K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I
A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S
R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 그 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법.



(52) CPC특허분류

A61K 31/454 (2013.01)*A61K 31/4745* (2013.01)*A61K 31/502* (2013.01)*A61K 31/5025* (2013.01)*A61K 31/55* (2013.01)*A61K 45/06* (2013.01)*A61K 47/6889* (2017.08)*A61P 35/00* (2018.01)*C07K 16/28* (2013.01)

(72) 발명자

하시모토 유우리

일본 도쿄도 츠오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌
산쿄 가부시키가이샤 나이

스즈키 히로카즈

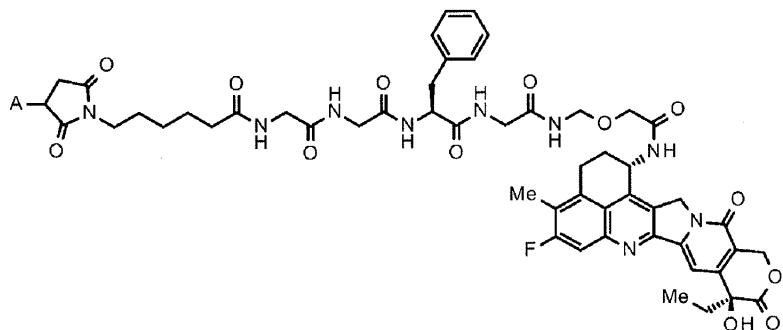
일본 도쿄도 츠오쿠 니혼바시 혼쵸 3-5-1 다이이찌
산쿄 가부시키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,
그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식



(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트인, 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 5

제 3 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

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

청구항 7

제 3 항에 있어서,

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

청구항 8

제 3 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 9

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 13

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 16

제 13 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 17

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 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 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

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

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 21

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 24

제 21 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 25

제 2 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 26

제 25 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 28

제 25 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 32

제 29 항에 있어서,

PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 33

제 29 항에 있어서,

PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 34

제 29 항에 있어서,

PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 35

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간

에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

유방암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 39

제 36 항에 있어서,

위암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 40

제 36 항에 있어서,

난소암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 41

제 36 항에 있어서,

폐암의 치료를 위한 의약 조성물.

청구항 42

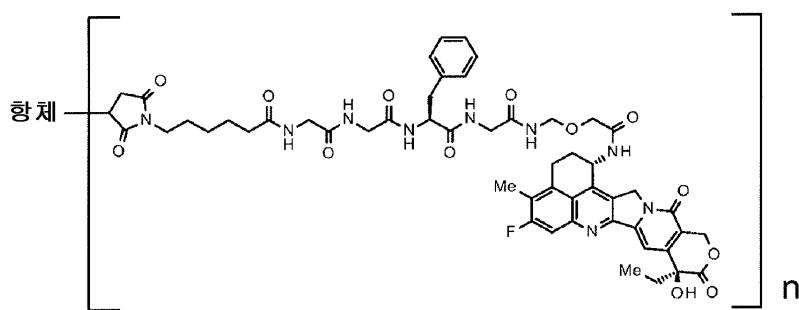
제 36 항에 있어서,

췌장암의 치료를 위한 의약 조성물.

첨구항 43

항체-약물 컨ью게이트와, PARP 저해 제가, 조합되어 투여되는 것을 특정으로 하는 의약 조성물을로서,

그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식



(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n 은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를

나타낸다)

으로 나타내는 항체-약물 컨쥬게이트인, 의약 조성물.

청구항 44

제 43 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, 의약 조성물.

청구항 46

제 45 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 47

제 45 항에 있어서,

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 48

제 45 항에 있어서,

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

청구항 49

제 45 항에 있어서,

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

청구항 50

제 45 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 51

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, 의약 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

항 HER3 항체가, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 55

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, 의약 조성물.

청구항 56

제 55 항에 있어서,

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 58

제 55 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 59

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, 의약 조성물.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

항 B7-H3 항체가, 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 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 61

제 60 항에 있어서,

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

청구항 62

제 59 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 63

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, 의약 조성물.

청구항 64

제 63 항에 있어서,

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 65

제 64 항에 있어서,

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 66

제 63 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 67

제 44 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, 의약 조성물.

청구항 68

제 67 항에 있어서,

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 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 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, 의약 조성물.

청구항 69

제 68 항에 있어서,

항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, 의약 조성물.

청구항 70

제 67 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, 의약 조성물.

청구항 71

제 43 항 내지 제 70 항 중 어느 한 항에 있어서,

PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 72

제 71 항에 있어서,

PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 73

제 71 항에 있어서,

PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 74

제 71 항에 있어서,

PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 75

제 71 항에 있어서,

PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 76

제 71 항에 있어서,

PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, 의약 조성물.

청구항 77

제 43 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서,

항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 78

제 43 항 내지 제 77 항 중 어느 한 항에 있어서,

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 79

제 78 항에 있어서,

유방암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 80

제 79 항에 있어서,

HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 81

제 78 항에 있어서,

위암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 82

제 78 항에 있어서,
난소암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 83

제 78 항에 있어서,
폐암의 치료를 위한, 의약 조성물.

청구항 84

제 78 항에 있어서,
췌장암의 치료를 위한, 의약 조성물.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] DNA 손상의 타입으로서, 외가닥 절단과 이중 가닥 절단이 알려져 있고, 각각에 수복 기구가 존재한다. DNA 손상의 타입이 외가닥 절단인 경우에는, 주로 PARP (폴리아데노신5'이인산 (ADP) 리보스 폴리머라제) 가 작용함으로써, 염기 제거 수복에 의한 수복이 이루어진다. DNA 손상의 타입이 이중 가닥 절단인 경우에는, 주로 BRCA, ATM, RAD51 등이 작용함으로써, 상동 재조합 수복에 의한 수복이 이루어진다 (비특허문헌 1).

[0003] PARP 저해제는, PARP (특히 PARP-1 및 PARP-2) 를 저해함으로써, 외가닥 절단의 수복을 방해하는 기능을 갖는 약제이다. 유방암이나 난소암 등의 일부의 암에서는, 이중 가닥 절단의 수복에 이상이 있음이 알려져 있고, PARP 저해제는, 이를 암에 대해서, 합성 치사에 의한 항종양 효과가 인정되고 있다 (비특허문헌 2 ~ 5).

[0004] PARP 저해제로는, 올라파립 (Olaparib) (비특허문헌 6), 루카파립 (Rucaparib) (비특허문헌 7), 니라파립 (Niraparib) (비특허문헌 8), 및 탈라조파립 (Talazoparib) (비특허문헌 9) 등이 알려져 있다.

[0005] PARP 저해제와 다른 항암제를 병용함으로써, 합성 치사와 유사한 효과를 얻어지는 것도 알려져 있다 (비특허문헌 10). 예를 들어, PARP 저해제와 토포이소머라아제 I 저해제를 병용함으로써, 이중 가닥 절단의 수복에 이상이 없는 암에 대해서도 유효성을 나타내는 것이 알려져 있다 (비특허문헌 11 ~ 16). 그러나, 임상 시험에서는, 인용성과 유효성의 밸런스에 있어서 과제가 있는 일도 보고되어 있어 (비특허문헌 17), 표준 요법으로는 아직 확립되어 있지 않다.

[0006] 암세포 표면에 발현하고, 또한 세포에 내재화할 수 있는 항원에 결합하는 항체에, 세포 독성을 갖는 약물을 결합시킨 항체-약물 컨쥬게이트 (Antibody-Drug Conjugate ; ADC) 는, 암세포에 선택적으로 약물을 송달할 수 있음으로써, 암세포 내에 약물을 축적시켜, 암세포를 사멸시키는 것을 기대할 수 있다 (비특허문헌 18 ~ 22).

[0007] 항체-약물 컨쥬게이트의 하나로서, 항체와 토포이소머라아제 I 저해제인 엑사테칸 (exatecan) 의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 컨쥬게이트가 알려져 있다 (특허문헌 1 ~ 9, 비특허문헌 23 ~ 27).

[0008] 상기의 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제의 병용 효과를 나타낸 시험 결과나, 그 시험 결과를 시사하는 과학적 근거는 알려지지 않았다.

선행기술문헌**특허문헌**

- [0009] (특허문현 0001) 국제 공개 제2014/057687호
 (특허문현 0002) 국제 공개 제2014/061277호
 (특허문현 0003) 국제 공개 제2015/098099호
 (특허문현 0004) 국제 공개 제2015/115091호
 (특허문현 0005) 국제 공개 제2015/146132호
 (특허문현 0006) 국제 공개 제2015/155976호
 (특허문현 0007) 국제 공개 제2015/155998호
 (특허문현 0008) 국제 공개 제2018/135501호
 (특허문현 0009) 국제 공개 제2018/212136호

비특허문현

- [0010] (비)특허문현 0001) Lord CJ, et al., *Nature* (2012) 481, 287-294.
 (비)특허문현 0002) Benafif S, et al., *Onco. Targets Ther.* (2015) 8, 519-528.
 (비)특허문현 0003) Fong PC, et al., *N. Engl. J. Med.* (2009) 361, 123-134.
 (비)특허문현 0004) Fong PC, et al., *J. Clin. Oncol.* (2010) 28, 2512-2519.
 (비)특허문현 0005) Gelmon KA, et al., *Lancet Oncol.* (2011) 12, 852-861.
 (비)특허문현 0006) Menear KA, et al., *J. Med. Chem.* (2008) 51, 6581-6591.
 (비)특허문현 0007) Gillmore AT, et al., *Org. Process Res. Dev.* (2012) 16, 1897-1904.
 (비)특허문현 0008) Jones P, et al., *J. Med. Chem.* (2009) 52, 7170-7185.
 (비)특허문현 0009) Shen Y, et al., *Clin. Cancer Res.* (2013) 19 (18), 5003-15.
 (비)특허문현 0010) Oza AM, et al., *Lancet Oncol.* (2015) 16, 87-97.
 (비)특허문현 0011) Tahara M, et al., *Mol. Cancer Ther.* (2014) 13, 1170-1180.
 (비)특허문현 0012) Miknyoczki S, et al., *Mol. Cancer Ther.* (2007) 6, 2290-2302.
 (비)특허문현 0013) Calabrese CR, et al., *J. Natl. Cancer Inst.* (2004) 96, 56-67.
 (비)특허문현 0014) Smith LM, et al., *Clin. cancer res.* (2005) 11, 8449-8457.
 (비)특허문현 0015) Genther Williams SM, et al., *Cancer Cell Int.* (2015) 15 : 14.
 (비)특허문현 0016) Cardillo TM, et al., *Clin. cancer res.* (2017) 13, 3405-3415.
 (비)특허문현 0017) Chen EX, *Invest. New Drugs* (2016) 4, 450-457.
 (비)특허문현 0018) Ducry, L., et al., *Bioconjugate Chem.* (2010) 21, 5-13.
 (비)특허문현 0019) Alley, S. C., et al., *Current Opinion in Chemical Biology* (2010) 14, 529-537.
 (비)특허문현 0020) Damle N. K. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2004) 4, 1445-1452.
 (비)특허문현 0021) Senter P. D., et al., *Nature Biotechnology* (2012) 30, 631-637.
 (비)특허문현 0022) Burris HA. et al., *J. Clin. Oncol.* (2011) 29 (4) : 398-405.
 (비)특허문현 0023) Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research* (2016) 22 (20), 5097-5108.
 (비)특허문현 0024) Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046.

- (비)특허문현 0025) Doi T, et al., Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.
- (비)특허문현 0026) Takegawa N, et al., Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.
- (비)특허문현 0027) Yonesaka K, et al., Int. Oncogene (2018) 141, 1682-1689 (2017).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011]

본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트 (엑사테칸의 유도체를 구성 요소로 하는 항체-약물 컨쥬게이트)는, 단체 (單劑)로도 우수한 항종양 효과를 나타내는 것이 확인되어 있다. 그러나, 작용 메커니즘이 상이한 다른 항암제와 조합하여 사용함으로써, 암세포의 증식을 복합적으로 억제하고, 보다 우수한 항종양 효과를 발휘할 수 있는 치료법의 획득이 요망된다.

[0012]

본 발명은, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0013]

본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 실시한 결과, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 투여됨으로써, 우수한 병용 효과를 나타내는 것을 알아내어, 본 발명을 완성하였다.

[0014]

즉, 본 발명은, 이하의 [1] ~ [368] 을 제공한다.

[0015]

[1]

[0016]

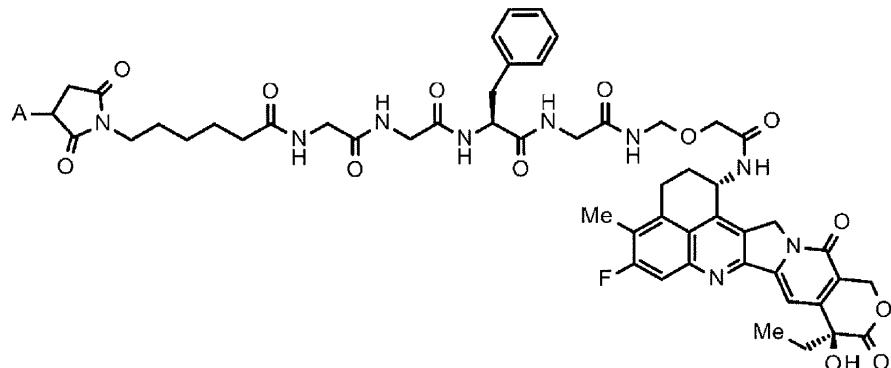
항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,

[0017]

그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식

[0018]

[화학식 1]



[0019]

(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0020]

으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트인, 의약 조성물.

[0021]

[2]

[0022]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [1]에 기재된 의약 조성물.

[0023]

[3]

[0024]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.

[0025]

[4]

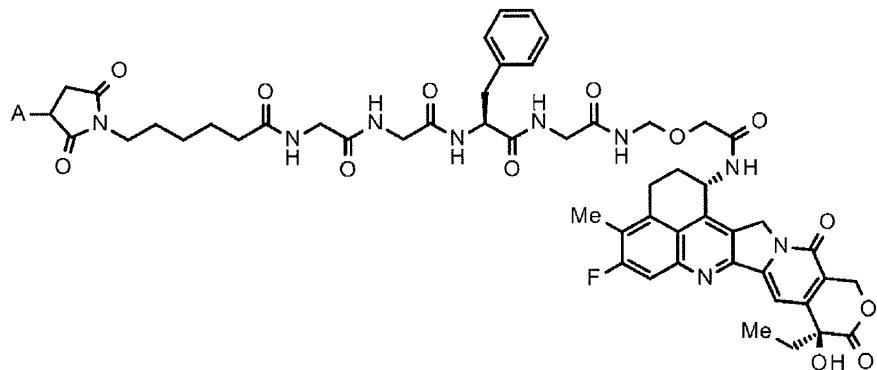
- [0027] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3]에 기재된 의약 조성물.
- [0028] [5]
- [0029] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3]에 기재된 의약 조성물.
- [0030] [6]
- [0031] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3]에 기재된 의약 조성물.
- [0032] [7]
- [0033] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [3]에 기재된 의약 조성물.
- [0034] [8]
- [0035] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [3] 내지 [7] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0036] [9]
- [0037] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0038] [10]
- [0039] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [9]에 기재된 의약 조성물.
- [0040] [11]
- [0041] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [10]에 기재된 의약 조성물.
- [0042] [12]
- [0043] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [9] 내지 [11] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0044] [13]
- [0045] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0046] [14]
- [0047] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [13]에 기재된 의약 조성물.
- [0048] [15]
- [0049] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [14]에 기재된 의약 조성물.
- [0050] [16]

- [0051] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [13] 내지 [15] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0052] [17]
- [0053] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0054] [18]
- [0055] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [17]에 기재된 의약 조성물.
- [0056] [19]
- [0057] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [18]에 기재된 의약 조성물.
- [0058] [20]
- [0059] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [17] 내지 [19] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0060] [21]
- [0061] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0062] [22]
- [0063] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [21]에 기재된 의약 조성물.
- [0064] [23]
- [0065] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [22]에 기재된 의약 조성물.
- [0066] [24]
- [0067] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [21] 내지 [23] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0068] [25]
- [0069] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [2]에 기재된 의약 조성물.
- [0070] [26]
- [0071] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [25]에 기재된 의약 조성물.
- [0072] [27]
- [0073] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [26]에 기재된 의약 조성물.
- [0074] [28]
- [0075] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [25] 내지 [27] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0076] [29]
- [0077] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [1] 내지 [28] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0078] [30]

- [0079] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0080] [31]
- [0081] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0082] [32]
- [0083] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0084] [33]
- [0085] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0086] [34]
- [0087] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [29]에 기재된 의약 조성물.
- [0088] [35]
- [0089] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [1] 내지 [34] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0090] [36]
- [0091] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [1] 내지 [35] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0092] [37]
- [0093] 유방암의 치료를 위한, [36]에 기재된 의약 조성물.
- [0094] [38]
- [0095] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [37]에 기재된 의약 조성물.
- [0096] [39]
- [0097] 위암의 치료를 위한, [36]에 기재된 의약 조성물.
- [0098] [40]
- [0099] 난소암의 치료를 위한, [36]에 기재된 의약 조성물.
- [0100] [41]
- [0101] 폐암의 치료를 위한, [36]에 기재된 의약 조성물.
- [0102] [42]
- [0103] 췌장암의 치료를 위한, [36]에 기재된 의약 조성물.
- [0104] [43]
- [0105] 항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,
- [0106] 그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식

[0107]

[화학식 2]



[0108]

(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0109]

으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트인, 치료 방법.

[0110]

[44]

[0111]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [43] 에 기재된 치료 방법.

[0112]

[45]

[0113]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [44] 에 기재된 치료 방법.

[0114]

[46]

[0115]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3 을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3 을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0116]

[47]

[0117]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0118]

[48]

[0119]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0120]

[49]

[0121]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [45] 에 기재된 치료 방법.

[0122]

[50]

[0123]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [45] 내지 [49] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0124]

[51]

- [0126] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [44]에 기재된 치료 방법.
- [0127] [52]
- [0128] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [51]에 기재된 치료 방법.
- [0129] [53]
- [0130] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [52]에 기재된 치료 방법.
- [0131] [54]
- [0132] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [51] 내지 [53] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0133] [55]
- [0134] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [44]에 기재된 치료 방법.
- [0135] [56]
- [0136] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [55]에 기재된 치료 방법.
- [0137] [57]
- [0138] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [56]에 기재된 치료 방법.
- [0139] [58]
- [0140] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [55] 내지 [57] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0141] [59]
- [0142] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [44]에 기재된 치료 방법.
- [0143] [60]
- [0144] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [59]에 기재된 치료 방법.
- [0145] [61]
- [0146] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [60]에 기재된 치료 방법.
- [0147] [62]
- [0148] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [59] 내지 [61] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0149] [63]
- [0150] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [44]에 기재된 치료 방법.
- [0151] [64]
- [0152] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [63]에 기재된 치료 방법.
- [0153] [65]
- [0154] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [64]에 기재된 치료 방법.

- [0155] [66]
- [0156] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [63] 내지 [65] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0157] [67]
- [0158] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [44]에 기재된 치료 방법.
- [0159] [68]
- [0160] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [67]에 기재된 치료 방법.
- [0161] [69]
- [0162] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [68]에 기재된 치료 방법.
- [0163] [70]
- [0164] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [67] 내지 [69] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0165] [71]
- [0166] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [43] 내지 [70] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0167] [72]
- [0168] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [71]에 기재된 치료 방법.
- [0169] [73]
- [0170] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [71]에 기재된 치료 방법.
- [0171] [74]
- [0172] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [71]에 기재된 치료 방법.
- [0173] [75]
- [0174] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [71]에 기재된 치료 방법.
- [0175] [76]
- [0176] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [71]에 기재된 치료 방법.
- [0177] [77]
- [0178] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [43] 내지 [76] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0179] [78]
- [0180] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 과제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [43] 내지 [77] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0181] [79]
- [0182] 유방암의 치료를 위한, [78]에 기재된 치료 방법.
- [0183] [80]
- [0184] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [79]에 기재된 치료 방법.

[0185]

[81]

[0186]

위암의 치료를 위한, [78]에 기재된 치료 방법.

[0187]

[82]

[0188]

난소암의 치료를 위한, [78]에 기재된 치료 방법.

[0189]

[83]

[0190]

폐암의 치료를 위한, [78]에 기재된 치료 방법.

[0191]

[84]

[0192]

췌장암의 치료를 위한, [78]에 기재된 치료 방법.

[0193]

[85]

[0194]

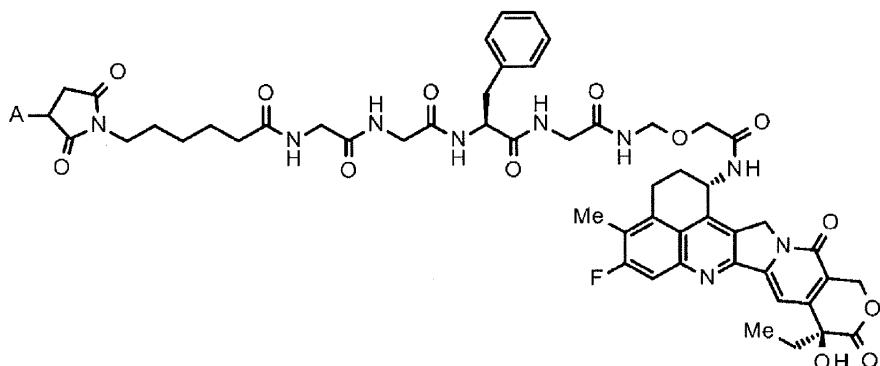
PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한

[0195]

식

[0196]

[화학식 3]



[0197]

(식 중, A는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0199]

으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트.

[0200]

[86]

[0201]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [85]에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0202]

[87]

[0203]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0204]

[88]

[0205]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [87]에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0206]

[89]

[0207]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [87]에 기재된 항체-약

물 컨쥬케이트.

[0208]

[90]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [87]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0210]

[91]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [87]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0212]

[92]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [87] 내지 [91] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0214]

[93]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0216]

[94]

항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [93]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0218]

[95]

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [94]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0220]

[96]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [93] 내지 [95] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0222]

[97]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0224]

[98]

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [97]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0226]

[99]

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [98]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0228]

[100]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [97] 내지 [99] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0230]

[101]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0232]

[102]

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [101]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0234]

[103]

- [0235] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [102]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0236] [104]
- [0237] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [101] 내지 [103] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0238] [105]
- [0239] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0240] [106]
- [0241] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [105]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0242] [107]
- [0243] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [106]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0244] [108]
- [0245] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [105] 내지 [107] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0246] [109]
- [0247] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [86]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0248] [110]
- [0249] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [109]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0250] [111]
- [0251] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [110]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0252] [112]
- [0253] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [109] 내지 [111] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0254] [113]
- [0255] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [85] 내지 [112] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0256] [114]
- [0257] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [113]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0258] [115]
- [0259] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [113]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0260] [116]
- [0261] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [113]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0262] [117]
- [0263] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [113]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0264] [118]

- [0265] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [113] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0266] [119]

[0267] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [85] 내지 [118] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0268] [120]

[0269] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [85] 내지 [119] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0270] [121]

[0271] 유방암의 치료를 위한, [120] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0272] [122]

[0273] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [121] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0274] [123]

[0275] 위암의 치료를 위한, [120] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0276] [124]

[0277] 난소암의 치료를 위한, [120] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0278] [125]

[0279] 폐암의 치료를 위한, [120] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0280] [126]

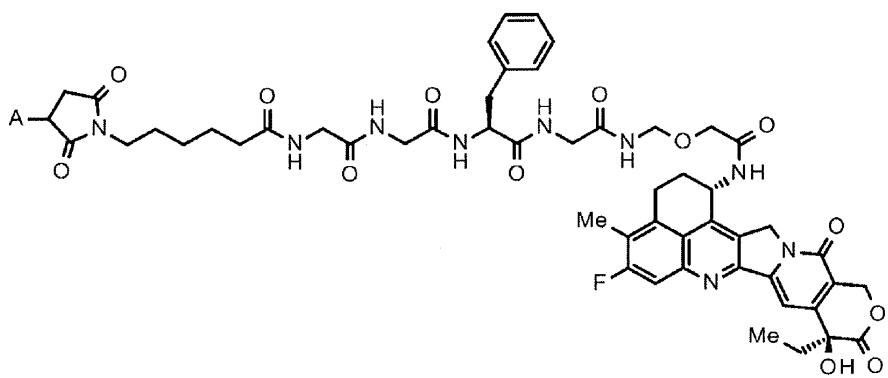
[0281] 췌장암의 치료를 위한, [120] 에 기재된 항체-약물 컨쥬게이트.

[0282] [127]

[0283] PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한

[0284] 식

[0285] [화학식 4]



- [0286]

[0287] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0288] 으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트의 사용.

[0289] [128]

[0290] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [127] 에 기재된 사용.

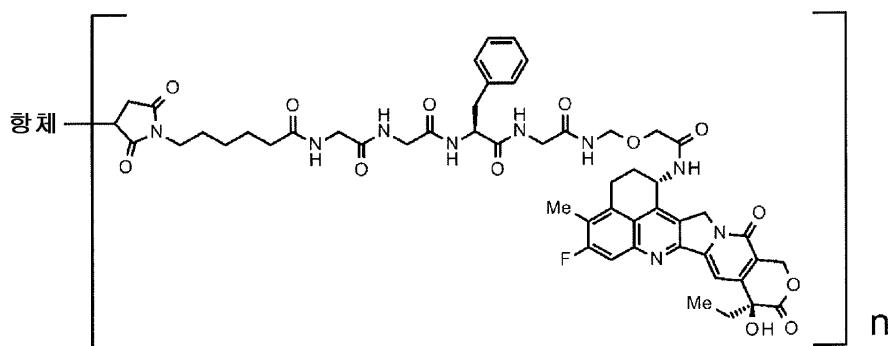
- [0291] [129]
- [0292] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0293] [130]
- [0294] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [129]에 기재된 사용.
- [0295] [131]
- [0296] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [129]에 기재된 사용.
- [0297] [132]
- [0298] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [129]에 기재된 사용.
- [0299] [133]
- [0300] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [129]에 기재된 사용.
- [0301] [134]
- [0302] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [129] 내지 [133] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0303] [135]
- [0304] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0305] [136]
- [0306] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [135]에 기재된 사용.
- [0307] [137]
- [0308] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [136]에 기재된 사용.
- [0309] [138]
- [0310] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [135] 내지 [137] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0311] [139]
- [0312] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0313] [140]
- [0314] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [139]에 기재된 사용.

- [0315] [141]
- [0316] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [140]에 기재된 사용.
- [0317] [142]
- [0318] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [139] 내지 [141] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0319] [143]
- [0320] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0321] [144]
- [0322] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [143]에 기재된 사용.
- [0323] [145]
- [0324] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [144]에 기재된 사용.
- [0325] [146]
- [0326] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [143] 내지 [145] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0327] [147]
- [0328] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0329] [148]
- [0330] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [147]에 기재된 사용.
- [0331] [149]
- [0332] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [148]에 기재된 사용.
- [0333] [150]
- [0334] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [147] 내지 [149] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0335] [151]
- [0336] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [128]에 기재된 사용.
- [0337] [152]
- [0338] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [151]에 기재된 사용.
- [0339] [153]
- [0340] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [152]에 기재된 사용.
- [0341] [154]
- [0342] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [151] 내지 [153] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0343] [155]

- [0344] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [127] 내지 [154] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0345] [156]
- [0346] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [155]에 기재된 사용.
- [0347] [157]
- [0348] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [155]에 기재된 사용.
- [0349] [158]
- [0350] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [155]에 기재된 사용.
- [0351] [159]
- [0352] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [155]에 기재된 사용.
- [0353] [160]
- [0354] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [155]에 기재된 사용.
- [0355] [161]
- [0356] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [127] 내지 [160] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0357] [162]
- [0358] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 과제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [127] 내지 [161] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0359] [163]
- [0360] 유방암의 치료를 위한, [162]에 기재된 사용.
- [0361] [164]
- [0362] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [163]에 기재된 사용.
- [0363] [165]
- [0364] 위암의 치료를 위한, [162]에 기재된 사용.
- [0365] [166]
- [0366] 난소암의 치료를 위한, [162]에 기재된 사용.
- [0367] [167]
- [0368] 폐암의 치료를 위한, [162]에 기재된 사용.
- [0369] [168]
- [0370] 췌장암의 치료를 위한, [162]에 기재된 사용.
- [0371] [169]
- [0372] 항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물로서,
- [0373] 그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식

[0374]

[화학식 5]



[0375]

[0376] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0377]

으로 나타내는 항체-약물 컨쥬게이트인, 의약 조성물.

[0378]

[170]

[0379]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [169]에 기재된 의약 조성물.

[0380]

[171]

[0381]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [170]에 기재된 의약 조성물.

[0382]

[172]

[0383]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [171]에 기재된 의약 조성물.

[0384]

[173]

[0385]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [171]에 기재된 의약 조성물.

[0386]

[174]

[0387]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [171]에 기재된 의약 조성물.

[0388]

[175]

[0389]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [171]에 기재된 의약 조성물.

[0390]

[176]

[0391]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [171] 내지 [175] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0392]

[177]

- [0393] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [170]에 기재된 의약 조성물.
- [0394] [178]
- [0395] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [177]에 기재된 의약 조성물.
- [0396] [179]
- [0397] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [178]에 기재된 의약 조성물.
- [0398] [180]
- [0399] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [177] 내지 [179] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0400] [181]
- [0401] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [170]에 기재된 의약 조성물.
- [0402] [182]
- [0403] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [181]에 기재된 의약 조성물.
- [0404] [183]
- [0405] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [182]에 기재된 의약 조성물.
- [0406] [184]
- [0407] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [181] 내지 [183] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0408] [185]
- [0409] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [170]에 기재된 의약 조성물.
- [0410] [186]
- [0411] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [185]에 기재된 의약 조성물.
- [0412] [187]
- [0413] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [186]에 기재된 의약 조성물.
- [0414] [188]
- [0415] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [185] 내지 [187] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0416] [189]
- [0417] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [170]에 기재된 의약 조성물.
- [0418] [190]
- [0419] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [189]에 기재된 의약 조성물.
- [0420] [191]
- [0421] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [190]에 기재된 의약 조성물.

- [0422] [192]
- [0423] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [189] 내지 [191] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0424] [193]
- [0425] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [170] 에 기재된 의약 조성물.
- [0426] [194]
- [0427] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [193] 에 기재된 의약 조성물.
- [0428] [195]
- [0429] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [194] 에 기재된 의약 조성물.
- [0430] [196]
- [0431] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [193] 내지 [195] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0432] [197]
- [0433] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [169] 내지 [196] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0434] [198]
- [0435] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [197] 에 기재된 의약 조성물.
- [0436] [199]
- [0437] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [197] 에 기재된 의약 조성물.
- [0438] [200]
- [0439] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [197] 에 기재된 의약 조성물.
- [0440] [201]
- [0441] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [197] 에 기재된 의약 조성물.
- [0442] [202]
- [0443] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [197] 에 기재된 의약 조성물.
- [0444] [203]
- [0445] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [169] 내지 [202] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0446] [204]
- [0447] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 과제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [169] 내지 [203] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.
- [0448] [205]
- [0449] 유방암의 치료를 위한, [204] 에 기재된 의약 조성물.
- [0450] [206]
- [0451] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [205] 에 기재된 의약 조성물.

- [0452] [207]
- [0453] 위암의 치료를 위한, [204]에 기재된 의약 조성물.
- [0454] [208]
- [0455] 난소암의 치료를 위한, [204]에 기재된 의약 조성물.
- [0456] [209]
- [0457] 폐암의 치료를 위한, [204]에 기재된 의약 조성물.
- [0458] [210]
- [0459] 췌장암의 치료를 위한, [204]에 기재된 의약 조성물.
- [0460] [211]
- [0461] 항체-약물 컨쥬게이트와, PARP 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법으로서,
- [0462] 그 항체-약물 컨쥬게이트는, 식
- [0463] [화학식 6]
- [
]
n
- [0464]
- [0465] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)
- [0466] 으로 나타내는 항체-약물 컨쥬게이트인, 치료 방법.
- [0467] [212]
- [0468] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [211]에 기재된 치료 방법.
- [0469] [213]
- [0470] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.
- [0471] [214]
- [0472] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [213]에 기재된 치료 방법.
- [0473] [215]
- [0474] 항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서

열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [213]에 기재된 치료 방법.

[0475] [216]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [213]에 기재된 치료 방법.

[0477] [217]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [213]에 기재된 치료 방법.

[0479] [218]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [213] 내지 [217] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0481] [219]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.

[0483] [220]

항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [219]에 기재된 치료 방법.

[0485] [221]

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [220]에 기재된 치료 방법.

[0487] [222]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [219] 내지 [221] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0489] [223]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.

[0491] [224]

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [223]에 기재된 치료 방법.

[0493] [225]

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [224]에 기재된 치료 방법.

[0495] [226]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [223] 내지 [225] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

[0497] [227]

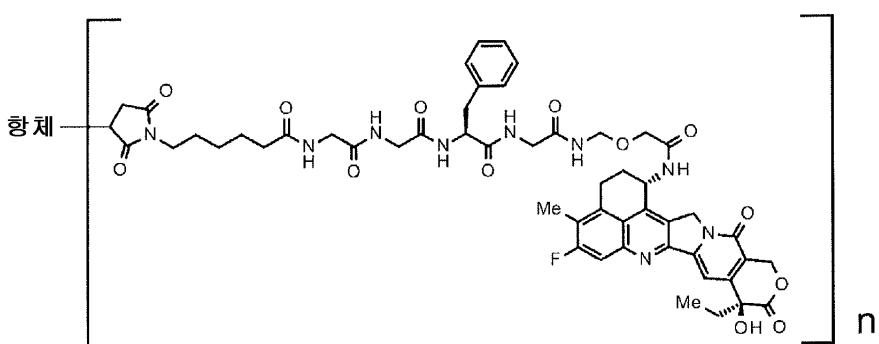
항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.

[0499] [228]

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [227]에 기재된 치료 방법.

- [0501] [229]
- [0502] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [228]에 기재된 치료 방법.
- [0503] [230]
- [0504] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [227] 내지 [229] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0505] [231]
- [0506] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.
- [0507] [232]
- [0508] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [231]에 기재된 치료 방법.
- [0509] [233]
- [0510] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [232]에 기재된 치료 방법.
- [0511] [234]
- [0512] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [231] 내지 [233] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0513] [235]
- [0514] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [212]에 기재된 치료 방법.
- [0515] [236]
- [0516] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [235]에 기재된 치료 방법.
- [0517] [237]
- [0518] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [236]에 기재된 치료 방법.
- [0519] [238]
- [0520] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [235] 내지 [237] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0521] [239]
- [0522] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [211] 내지 [238] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0523] [240]
- [0524] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [239]에 기재된 치료 방법.
- [0525] [241]
- [0526] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [239]에 기재된 치료 방법.
- [0527] [242]
- [0528] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [239]에 기재된 치료 방법.
- [0529] [243]
- [0530] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [239]에 기재된 치료 방법.

- [0531] [244]
- [0532] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [239]에 기재된 치료 방법.
- [0533] [245]
- [0534] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [211] 내지 [244] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0535] [246]
- [0536] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [211] 내지 [245] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.
- [0537] [247]
- [0538] 유방암의 치료를 위한, [246]에 기재된 치료 방법.
- [0539] [248]
- [0540] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [247]에 기재된 치료 방법.
- [0541] [249]
- [0542] 위암의 치료를 위한, [246]에 기재된 치료 방법.
- [0543] [250]
- [0544] 난소암의 치료를 위한, [246]에 기재된 치료 방법.
- [0545] [251]
- [0546] 폐암의 치료를 위한, [246]에 기재된 치료 방법.
- [0547] [252]
- [0548] 췌장암의 치료를 위한, [246]에 기재된 치료 방법.
- [0549] [253]
- [0550] PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한
- [0551] 식
- [0552] [화학식 7]



- [0553]
- [0554] (식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)
- [0555] 으로 나타내는 항체-약물 컨쥬게이트.
- [0556] [254]
- [0557] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항

GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [253]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0558] [255]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0560] [256]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [255]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0562] [257]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [255]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0564] [258]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [255]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0566] [259]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [255]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0568] [260]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [255] 내지 [259] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0570] [261]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0572] [262]

항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [261]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0574] [263]

항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [262]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0576] [264]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [261] 내지 [263] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0578] [265]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0580] [266]

항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [255]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

함하여 이루어지는 항체인, [265]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0582] [267]

항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [266]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0584] [268]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [265] 내지 [267] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0586] [269]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0588] [270]

항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [269]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0590] [271]

항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [270]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0592] [272]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [269] 내지 [271] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0594] [273]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0596] [274]

항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [273]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0598] [275]

항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [274]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0600] [276]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [273] 내지 [275] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0602] [277]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [254]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0604] [278]

항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [277]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0606] [279]

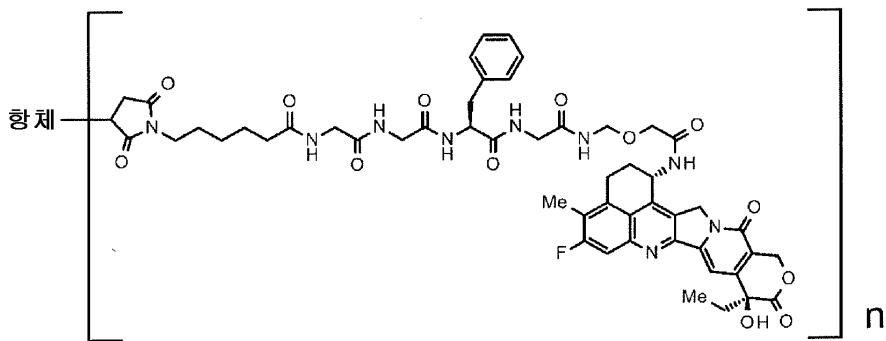
항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [278]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

[0608] [280]

항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [277] 내지 [279] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.

- [0610] [281]
- [0611] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [253] 내지 [280] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0612] [282]
- [0613] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [281]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0614] [283]
- [0615] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [281]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0616] [284]
- [0617] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [281]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0618] [285]
- [0619] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [281]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0620] [286]
- [0621] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [281]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0622] [287]
- [0623] 항체-약물 컨쥬케이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [253] 내지 [286] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0624] [288]
- [0625] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [253] 내지 [287] 중 어느 한 항에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0626] [289]
- [0627] 유방암의 치료를 위한, [288]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0628] [290]
- [0629] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [289]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0630] [291]
- [0631] 위암의 치료를 위한, [288]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0632] [292]
- [0633] 난소암의 치료를 위한, [288]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0634] [293]
- [0635] 폐암의 치료를 위한, [288]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0636] [294]
- [0637] 췌장암의 치료를 위한, [288]에 기재된 항체-약물 컨쥬케이트.
- [0638] [295]
- [0639] PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한
- [0640] 식

[0641] [화학식 8]



[0642]

(식 중, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있고, n은 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다)

[0643]

으로 나타내는 항체-약물 컨쥬게이트의 사용.

[0644]

[296]

[0645]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 또는 항 CDH6 항체인, [295]에 기재된 사용.

[0646]

[297]

[0647]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 HER2 항체인, [296]에 기재된 사용.

[0648]

[298]

[0649]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [297]에 기재된 사용.

[0650]

[299]

[0651]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [297]에 기재된 사용.

[0652]

[300]

[0653]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [297]에 기재된 사용.

[0654]

[301]

[0655]

항 HER2 항체가, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [297]에 기재된 사용.

[0656]

[302]

[0657]

항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [297] 내지 [301] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

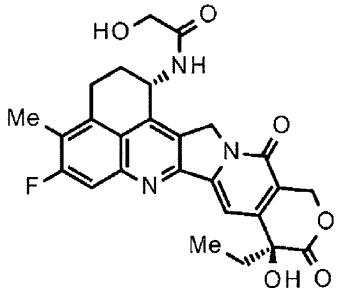
[0658]

[303]

- [0660] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 HER3 항체인, [296]에 기재된 사용.
- [0661] [304]
- [0662] 항 HER3 항체가, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [303]에 기재된 사용.
- [0663] [305]
- [0664] 항 HER3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [304]에 기재된 사용.
- [0665] [306]
- [0666] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [303] 내지 [305] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0667] [307]
- [0668] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 TROP2 항체인, [296]에 기재된 사용.
- [0669] [308]
- [0670] 항 TROP2 항체가, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [307]에 기재된 사용.
- [0671] [309]
- [0672] 항 TROP2 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [308]에 기재된 사용.
- [0673] [310]
- [0674] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [307] 내지 [309] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0675] [311]
- [0676] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 B7-H3 항체인, [296]에 기재된 사용.
- [0677] [312]
- [0678] 항 B7-H3 항체가, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [311]에 기재된 사용.
- [0679] [313]
- [0680] 항 B7-H3 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [312]에 기재된 사용.
- [0681] [314]
- [0682] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 3.5 내지 4.5 개의 범위인, [311] 내지 [313] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0683] [315]
- [0684] 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가, 항 GPR20 항체인, [296]에 기재된 사용.
- [0685] [316]
- [0686] 항 GPR20 항체가, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [315]에 기재된 사용.
- [0687] [317]
- [0688] 항 GPR20 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [316]에 기재된 사용.

- [0689] [318]
- [0690] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [315] 내지 [317] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0691] [319]
- [0692] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체가, 항 CDH6 항체인, [296]에 기재된 사용.
- [0693] [320]
- [0694] 항 CDH6 항체가, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중 사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체인, [319]에 기재된 사용.
- [0695] [321]
- [0696] 항 CDH6 항체의, 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는, [320]에 기재된 사용.
- [0697] [322]
- [0698] 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수가 7 내지 8 개의 범위인, [319] 내지 [321] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0699] [323]
- [0700] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [295] 내지 [322] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0701] [324]
- [0702] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [323]에 기재된 사용.
- [0703] [325]
- [0704] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [323]에 기재된 사용.
- [0705] [326]
- [0706] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [323]에 기재된 사용.
- [0707] [327]
- [0708] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [323]에 기재된 사용.
- [0709] [328]
- [0710] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [323]에 기재된 사용.
- [0711] [329]
- [0712] 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는, [295] 내지 [328] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0713] [330]
- [0714] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 과제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [295] 내지 [329] 중 어느 한 항에 기재된 사용.
- [0715] [331]
- [0716] 유방암의 치료를 위한, [330]에 기재된 사용.
- [0717] [332]
- [0718] HER2 저발현 유방암의 치료를 위한, [331]에 기재된 사용.

- [0719] [333]
- [0720] 위암의 치료를 위한, [330]에 기재된 사용.
- [0721] [334]
- [0722] 난소암의 치료를 위한, [330]에 기재된 사용.
- [0723] [335]
- [0724] 폐암의 치료를 위한, [330]에 기재된 사용.
- [0725] [336]
- [0726] 췌장암의 치료를 위한, [330]에 기재된 사용.
- [0727] [337]
- [0728] 식
- [0729] [화학식 9]

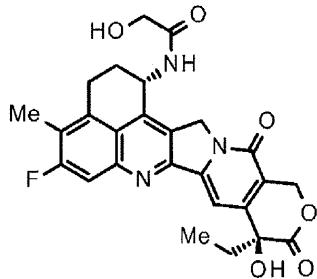


- [0730]
- [0731] 으로 나타내는 약물을 종양 내에서 유리(遊離)하는 것을 특징으로 하는 항암제와, PARP 저해제가, 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물.
- [0732] [338]
- [0733] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [337]에 기재된 의약 조성물.
- [0734] [339]
- [0735] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [338]에 기재된 의약 조성물.
- [0736] [340]
- [0737] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [338]에 기재된 의약 조성물.
- [0738] [341]
- [0739] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [338]에 기재된 의약 조성물.
- [0740] [342]
- [0741] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [338]에 기재된 의약 조성물.
- [0742] [343]
- [0743] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [338]에 기재된 의약 조성물.
- [0744] [344]
- [0745] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [337] 내지 [343] 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0746] [345]

[0747] 식

[0748] [화학식 10]



[0749]

[0750] 으로 나타내는 약물을 종양 내에서 유리하는 것을 특징으로 하는 항암제와, PARP 저해제가, 조합되어 치료를 필요로 하는 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법.

[0751] [346]

[0752] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [345] 에 기재된 치료 방법.

[0753] [347]

[0754] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [346] 에 기재된 치료 방법.

[0755] [348]

[0756] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [346] 에 기재된 치료 방법.

[0757] [349]

[0758] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [346] 에 기재된 치료 방법.

[0759] [350]

[0760] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [346] 에 기재된 치료 방법.

[0761] [351]

[0762] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [346] 에 기재된 치료 방법.

[0763] [352]

[0764] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 과제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [345] 내지 [351] 중 어느 한 항에 기재된 치료 방법.

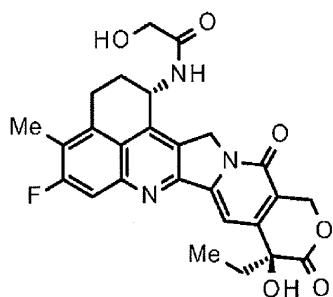
[0765] [353]

[0766] PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한

[0767] 식

[0768]

[화학식 11]



[0769]

으로 나타내는 약물을 종양 내에서 유리하는 것을 특징으로 하는 항암제.

[0770]

[354]

[0771]

PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [353]에 기재된 항암제.

[0772]

[355]

[0773]

PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [354]에 기재된 항암제.

[0774]

[356]

[0775]

PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [354]에 기재된 항암제.

[0776]

[357]

[0777]

PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [354]에 기재된 항암제.

[0778]

[358]

[0779]

PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [354]에 기재된 항암제.

[0780]

[359]

[0781]

PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [354]에 기재된 항암제.

[0782]

[360]

[0783]

유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [353] 내지 [359] 중 어느 한 항에 기재된 항암제.

[0784]

[361]

[0785]

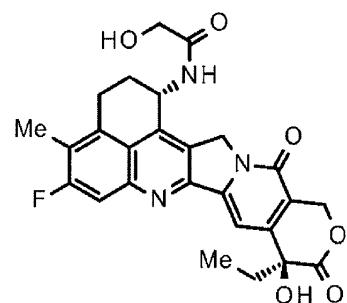
PARP 저해제와 조합되어 투여됨으로써, 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한

[0786]

식

[0787]

[화학식 12]



[0788]

- [0790] 으로 나타내는 약물을 종양 내에서 유리하는 것을 특징으로 하는 항암제의 사용.
- [0791] [362]
- [0792] PARP 저해제가, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 혹은 벨리파립, 또는 그들의 약리상 허용되는 염인, [361]에 기재된 사용.
- [0793] [363]
- [0794] PARP 저해제가, 올라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [362]에 기재된 사용.
- [0795] [364]
- [0796] PARP 저해제가, 루카파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [362]에 기재된 사용.
- [0797] [365]
- [0798] PARP 저해제가, 니라파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [362]에 기재된 사용.
- [0799] [366]
- [0800] PARP 저해제가, 탈라조파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [362]에 기재된 사용.
- [0801] [367]
- [0802] PARP 저해제가, 벨리파립, 또는 그 약리상 허용되는 염인, [362]에 기재된 사용.
- [0803] [368]
- [0804] 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위한, [361] 내지 [367] 중 어느 한 항에 기재된 사용.

발명의 효과

[0805] 본 발명에 의해, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물, 및/또는, 특정한 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 개체에 투여되는 것을 특징으로 하는 치료 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0806] 도 1은 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 1)을 나타낸 도면이다.
- 도 2는 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 2)을 나타낸 도면이다.
- 도 3은 항 HER3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 3)을 나타낸 도면이다.
- 도 4는 항 HER3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 4)을 나타낸 도면이다.
- 도 5는 항 TROP2 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 5)을 나타낸 도면이다.
- 도 6은 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 6)을 나타낸 도면이다.
- 도 7은 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 7)을 나타낸 도면이다.
- 도 8은 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 8)을 나타낸 도면이다.
- 도 9는 항 GPR20 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 9)을 나타낸 도면이다.
- 도 10은 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 10)을 나타낸 도면이다.
- 도 11은 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 11)을 나타낸 도면이다.
- 도 12는 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열 (서열 번호 12)을 나타낸 도면이다.
- 도 13은 KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단계 투여군, 그리고, HER2-ADC (1)과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 14 는 KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 15 는 KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 니라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 니라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 16 은 KPL-4 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 루카파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 17 은 JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 18 은 JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 19 는 JIMT-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 루카파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 20 은 NCI-N87 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 21 은 NCI-N87 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 22 는 SK-OV-3 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 23 은 SK-OV-3 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 24 는 MX-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 25 는 MX-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 26 은 MX-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER3-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 27 은 MX-1 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER3-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 28 은 HCC70 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER3-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 29 는 HCC70 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 HER3-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 30 은 HCC1806 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 TROP2-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, TROP2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 31 은 HCC1806 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 TROP2-ADC (1), 및 루카파립 각각의 단제 투여군, 그리고, TROP2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 32 는 HCC1806 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 TROP2-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, TROP2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 33 은 OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 CDH6-ADC (1), 및 탈라조파립 각각의 단제 투여군, 그리고, CDH6-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 34 는 OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 CDH6-ADC (1), 및 루카파립 각각의 단제 투여군, 그리고, CDH6-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 35 는 OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 CDH6-ADC (1), 및 니라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, CDH6-ADC (1) 과 니라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 36 은 OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 CDH6-ADC (1), 및 벨리파립 각각의 단제 투여군, 그리고, CDH6-ADC (1) 과 벨리파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

도 37 은 OV-90 세포를 피하 이식한 마우스에 있어서의 CDH6-ADC (1), 및 올라파립 각각의 단제 투여군, 그리고, CDH6-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여군의 종양 증식 억제 효과를 나타낸 도면이다.

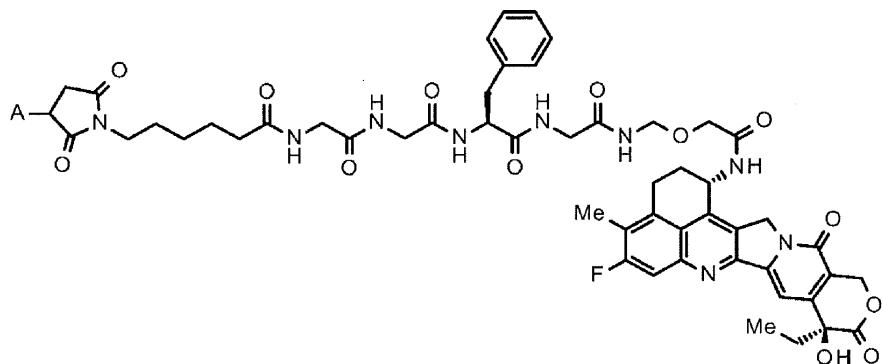
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0807] 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.

[0808] 1. 항체-약물 컨쥬게이트

[0809] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트는, 식

[0810] [화학식 13]



[0811]

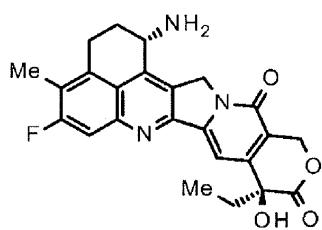
[0812] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0813] 으로 나타내는 약물 링커와 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항체-약물 컨쥬게이트이다.

[0814] 본 발명에 있어서는, 항체-약물 컨쥬게이트 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 결합되어 있다.

[0815] 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]페라노[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]페라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10,13(9H,15H)-디온으로서 나타낼 수도 있다))을 구성 요소로 하고 있다. 엑사테칸은, 식

[0816] [화학식 14]



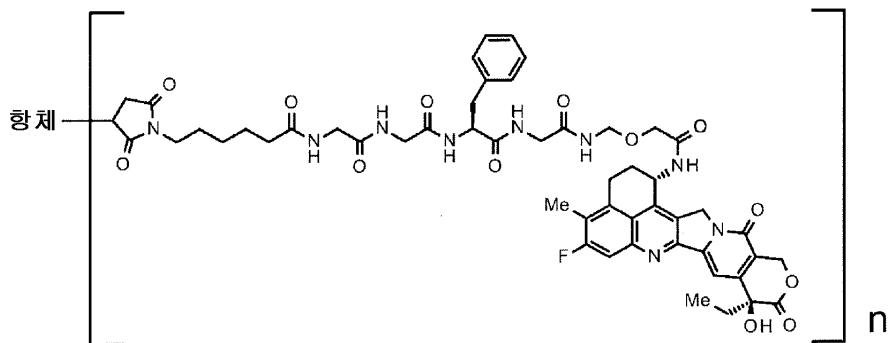
[0817]

[0818] 으로 나타내는, 항종양 효과를 갖는 캠프토테신 유도체이다.

[0819] 본 발명에 있어서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트는, 다음 식으로 나타낼 수도 있다.

[0820]

[화학식 15]



[0821]

[0822]

여기서, 약물 링커는 항체와 티오에테르 결합에 의해 결합되어 있다. 또, n 은 이른바 평균 결합수 (DAR ; Drug-to-Antibody Ratio) 와 동일한 의미이며, 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수를 나타낸다.

[0823]

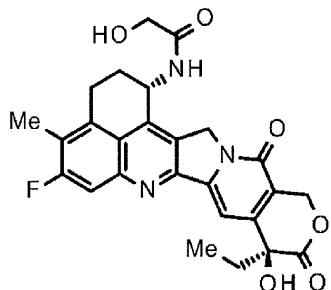
본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트는, 암세포 내로 이행한 후에 링커 부분이 절단되고,

[0824]

식

[0825]

[화학식 16]



[0826]

으로 나타내는 화합물을 유리한다.

[0827]

상기 화합물은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트의 항종양 활성의 본체라고 생각되며, 토포이소머라 아제 I 저해 작용을 갖는 것이 확인되어 있다 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15 ; 22 (20) : 5097-5108, Epub 2016 Mar 29).

[0828]

또한, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트는, 바이스탠더 효과 (bystander effect) 를 갖는 것도 알려져 있다 (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046).

[0829]

이 바이스탠더 효과는, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트가, 표적 발현암세포에 내재화한 후, 상기 화합물이 유리되어, 표적을 발현하고 있지 않은 근방의 암세포에 대해서도 항종양 효과를 미침으로써 발휘된다.

[0830]

이 바이스탠더 효과는, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬게이트가, PARP 저해제와 조합하여 사용되는 경우에 있어서도, 우수한 항종양 효과로서 발휘된다.

[0831]

2. 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체

[0832]

본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 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 항체여서도 되지만, 모노클로날 항체가 바람직하다.

[0833]

본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체는, 바람직하게는 암세포를 표적으로 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.

[0834]

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.

[0836] 항체의 항종양 활성을, *in vitro* 에서는, 세포의 증식 억제 활성을 측정함으로써 확인할 수 있다. 예를 들어, 항체의 표적 단백질을 과잉 발현하고 있는 암 세포주를 배양하고, 배양계에 다양한 농도로 항체를 첨가하여, 포카스 형성, 콜로니 형성 및 스페로이드 증식에 대한 억제 활성을 측정할 수 있다. *in vivo* 에서는, 예를 들어, 표적 단백질을 고발현하고 있는 암 세포주를 이식한 누드 마우스에게 항체를 투여하고, 암세포의 변화를 측정함으로써, 항종양 활성을 확인할 수 있다.

[0837] 항체 자체가 항종양 효과를 갖는 것은 바람직하지만, 항체-약물 컨쥬케이트는 항종양 효과를 발휘하는 화합물을 결합시키고 있으므로, 항체 자체의 항종양 효과는 필수는 아니다. 항종양성 화합물의 세포 장애성을 암세포에 있어서 특이적 · 선택적으로 발휘시키는 목적에서는, 항체가 내재화되어 암세포 내로 이행하는 성질이 있는 것이 중요하고, 바람직하다.

[0838] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 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.

[0839] 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.

[0840] 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 사용함으로써 항체를 취득할 수 있다.

[0841] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 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.

[0842] 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)).

[0843] 인간화 항체로는, 이종 항체의 상보성 결정 영역 (CDR ; complementarity determining region) 만을 인간 유래의 항체에 조합한 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.

[0844] 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 과자 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.

[0845] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 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 위해서 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.

[0846] 또, 본 발명에 관련된 항체에 결합되어 있는 당사를 수식을 조절하는 것 (글리코실화, 탈푸코오스화 등)에 의해, 항체 의존성 세포 상해 활성을 증강하는 것이 가능하다. 항체의 당사를 수식의 조절 기술로는, 국제 공개 제99/54342호, 국제 공개 제00/61739호, 국제 공개 제02/31140호, 국제 공개 제2007/133855호, 국제 공개 제2013/120066호 등이 알려져 있지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 관련된 항체에는 당해 당사를 수식이 조절된 항체도 포함된다.

[0847] 또한, 포유류 배양 세포에서 생산되는 항체에서는, 그 중사슬의 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되는 것이 알려져 있으며 (*Journal of Chromatography A*, 705 : 129-134 (1995)), 또, 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 (보체 (補體)의 활성화나 항체 의존성 세포 장애 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 2의 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 2개의 중사슬은, 완전 길이 및 상기의 결실체로 이루어지는 군에서 선택되는 중사슬의 어느 1종이어도 되고, 어느 2종을 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 2개의 중사슬의 쌍방에서 카르복실 말단의 하나의 아미노산 잔기가 결실되어 있는 것을 들 수 있다.

[0848] 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.

[0849] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트에 있어서의 항체는, 특별히 제한은 없지만, 예를 들어, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 항 CDH6 항체, 항 CD3 항체, 항 CD30 항체, 항 CD33 항체, 항 CD37 항체, 항 CD56 항체, 항 CD98 항체, 항 DR5 항체, 항 EGFR 항체, 항 EPHA2 항체, 항 FGFR2 항체, 항 FGFR4 항체, 항 FOLR1 항체, 항 VEGF 항체, 항 CD20 항체, 항 CD22 항체, 항 CD70 항체, 항 PSMA 항체, 항 CEA 항체, 항 Mesothelin 항체, 항 A33 항체, 항 CanAg 항체, 항 Cripto 항체, 항 G250 항체, 항 MUC1 항체, 항 GPNMB 항체, 항 Integrin 항체, 항 Tenascin-C항체, 및 항 SLC44A4 항체를 들 수 있고, 바람직하게는, 항 HER2 항체, 항 HER3 항체, 항 TROP2 항체, 항 B7-H3 항체, 항 GPR20 항체, 및 항 CDH6 항체를 들 수 있다.

[0850] 본 발명에 있어서, 「항 HER2 항체」란, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 ; ErbB-2)에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER2 와 결합함으로써 HER2 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0851] 항 HER2 항체로는, 예를 들어, 트라스투주맙 (Trastuzumab) (미국 특허 제5821337호), 페투주맙 (Pertuzumab) (국제 공개 제01/00245호) 를 들 수 있으며, 바람직하게는 트라스투주맙을 들 수 있다.

[0852] 본 발명에 있어서, 「항 HER3 항체」란, HER3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3 ; ErbB-3)에

특이적으로 결합하고, 바람직하게는, HER3 과 결합함으로써 HER3 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0853] 항 HER3 항체로는, 예를 들어, 파트리투맙 (Patritumab ; U3-1287), U1-59 (국제 공개 제2007/077028호), MM-121 (Seribantumab), 국제 공개 2008/100624호 기재된 항ERBB3 항체, RG-7116 (Lumretuzumab), 및 LJM-716 (Elgemtumab) 을 들 수 있으며, 바람직하게는, 파트리투맙, 및 U1-59 를 들 수 있다.

[0854] 본 발명에 있어서, 「항 TROP2 항체」 란, TROP2 (TACSTD2 : Tumor-associated calcium signal transducer 2 ; EGP-1) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, TROP2 와 결합함으로써 TROP2 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0855] 항 TROP2 항체로는, 예를 들어, hTINA1-H1L1 (국제 공개 제2015/098099호) 을 들 수 있다.

[0856] 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.

[0857] 항 B7-H3 항체로는, 예를 들어, M30-H1-L4 (국제 공개 제2014/057687호) 를 들 수 있다.

[0858] 본 발명에 있어서, 「항 GPR20 항체」 란, GPR20 (G Protein-coupled receptor 20) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, GPR20 과 결합함으로써 GPR20 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0859] 항 GPR20 항체로는, 예를 들어, h046-H4e/L7 (국제 공개 제2018/135501호) 을 들 수 있다.

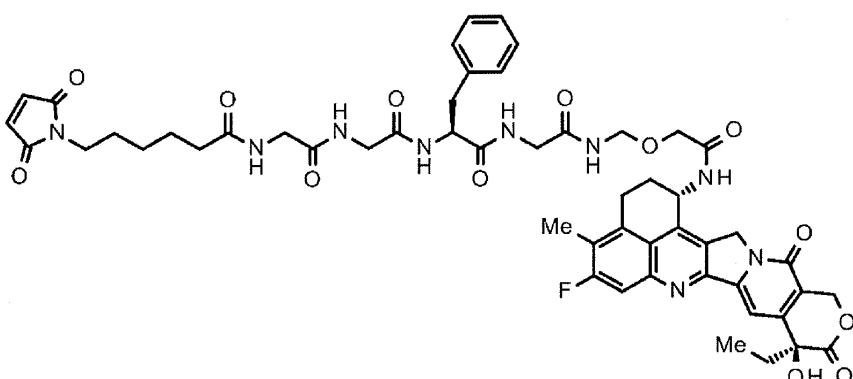
[0860] 본 발명에 있어서, 「항 CDH6 항체」 란, CDH6 (Cadherin-6) 에 특이적으로 결합하고, 바람직하게는, CDH6 과 결합함으로써 CDH6 발현 세포에 내재화되는 활성을 갖는 항체를 나타낸다.

[0861] 항 CDH6 항체로는, 예를 들어, H01L02 (국제 공개 제2018/212136호) 를 들 수 있다.

3. 항체-약물 컨쥬게이트의 제조

[0863] 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬게이트의 제조에 사용되는 약물 링커 중간체는, 다음 식으로 나타낸다.

[0864] [화학식 17]



[0865]

[0866] 상기 약물 링커 중간체는, N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]글리실글리신-L-페닐알라닐-N-[(2-{{[(1S,9S)-9-에틸-5-플루오로-9-하이드록시]-4-메틸-10,13-디옥소-2,3,9,10,13,15-헥사하이드로-1H,12H-벤조[de]파라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-1-일}아미노}-2-옥소에톡시)메틸]글리신아미드라고 하는 화학명으로 표시할 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.

[0867] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬게이트는, 전술한 약물 링커 중간체와, 티올기 (또는 슬프하이드릴기라고도 한다) 를 갖는 항체를 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0868] 슬프하이드릴기를 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 디솔파이드 1 개당에 대하여 0.3 내지 3 몰 당량 사용하고, 에틸

렌디아민사아세트산 (EDTA) 등의 칼레이트제를 함유하는 완충액 중에서, 항체와 반응시킴으로써, 항체내 사슬간 디솔파이드가 부분적 혹은 완전히 환원된 술프하이드릴기를 갖는 항체를 얻을 수 있다.

[0869] 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 컨쥬케이트를 제조할 수 있다.

[0870] 제조한 항체-약물 컨쥬케이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 예를 들어, 280 nm 및 370 nm 의 2 파장에 있어서의 항체-약물 컨쥬케이트와 그 컨쥬케이션 전구체의 UV 흡광도를 측정함으로써 산출하는 방법 (UV 법)이나, 항체-약물 컨쥬케이트를 환원제로 처리하여 얻어진 각 프래그먼트를 HPLC 측정에 의해 정량하여 산출하는 방법 (HPLC 법)에 의해 실시할 수 있다.

[0871] 항체와 약물 링커 중간체의 컨쥬케이션, 및 항체-약물 컨쥬케이트의 항체 1 분자당 평균 약물 결합수의 산출은, 국제 공개 제2014/057687호, 국제 공개 제2015/098099호, 국제 공개 제2015/115091호, 국제 공개 제2015/155998호, 국제 공개 제2018/135501호, 및 국제 공개 제2018/212136호 등의 기재를 참고로 실시할 수 있다.

[0872] 본 발명에 있어서, 「항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 HER2 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.

[0873] 항 HER2 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 26 내지 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 51 내지 58에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 97 내지 109에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 27 내지 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 50 내지 52에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 89 내지 97에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0874] 보다 바람직하게는, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 120에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 107에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0875] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 서열 번호 1에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이다.

[0876] 항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8이고, 보다 더 바람직하게는 7 내지 8이고, 더욱 바람직하게는 7.5 내지 8이고, 더욱 보다 바람직하게는 약 8이다.

[0877] 항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2015/115091호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0878] 본 발명에 있어서, 「항 HER3 항체-약물 컨쥬케이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 HER3 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.

[0879] 항 HER3 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 26 내지 35에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 50 내지 65에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 98 내지 106에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 24 내지 39에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 56 내지 62에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 95 내지 103에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0880] 보다 바람직하게는, 서열 번호 3에 있어서 아미노산 번호 1 내지 117에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 4에 있어서 아미노산 번호 1 내지 113에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0881] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 3에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4에 기재된

아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0882] 항 HER3 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8이고, 보다 더 바람직하게는 7 내지 8이고, 더욱 바람직하게는 7.5 내지 8이고, 보다 더욱 바람직하게는 약 8이다.

[0883] 항 HER3 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2015/155998호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0884] 본 발명에 있어서, 「항 TROP2 항체-약물 컨쥬케이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 TROP2 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.

[0885] 항 TROP2 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 118 내지 129에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 109 내지 117에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0886] 보다 바람직하게는, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 140에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0887] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 5에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0888] 항 TROP2 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 5이고, 보다 더 바람직하게는 3.5 내지 4.5이고, 더욱 바람직하게는 약 4이다.

[0889] 항 TROP2 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2015/098099호, 및 국제 공개 제2017/002776호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

[0890] 본 발명에 있어서, 「항 B7-H3 항체-약물 컨쥬케이트」란, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 B7-H3 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.

[0891] 항 B7-H3 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 50 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 69 내지 85에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 44 내지 53에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 69 내지 75에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 108 내지 116에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0892] 보다 바람직하게는, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,

[0893] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 7에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 8에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.

[0894] 항 B7-H3 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 5이고, 보다 더 바람직하게는 3.5 내지 4.5이고, 더욱 바람직하게는 약 4이다.

[0895] 본 발명에 있어서 사용되는 항 B7-H3 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2014/057687호, 및 국제 공개 제2017/002776호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.

- [0896] 본 발명에 있어서, 「항 GPR20 항체-약물 컨쥬케이트」란, 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 GPR20 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.
- [0897] 항 GPR20 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 45 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 69 내지 78에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 118 내지 131에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 109 내지 117에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,
- [0898] 보다 바람직하게는, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 142에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 129에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,
- [0899] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 9에 있어서 아미노산 번호 20 내지 472에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 10에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.
- [0900] 본 발명에 있어서 사용되는 항 GPR20 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8이고, 보다 더 바람직하게는 7 내지 8이고, 더욱 바람직하게는 7.5 내지 8이고, 보다 더욱 바람직하게는 약 8이다.
- [0901] 본 발명에 있어서 사용되는 항 GPR20 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2018/135501호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0902] 본 발명에 있어서, 「항 CDH6 항체-약물 컨쥬케이트」란, 항체-약물 컨쥬케이트에 있어서의 항체가 항 CDH6 항체인 항체-약물 컨쥬케이트를 나타낸다.
- [0903] 항 CDH6 항체는, 바람직하게는, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 45 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH1, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 69 내지 78에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH2, 및 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 118 내지 130에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRH3을 포함하는 중사슬, 그리고, 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 44 내지 54에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL1, 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 70 내지 76에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL2, 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 109 내지 116에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 CDRL3을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,
- [0904] 보다 바람직하게는, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 141에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 가변 영역을 포함하는 중사슬, 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 128에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬 가변 영역을 포함하는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체이고,
- [0905] 보다 더 바람직하게는, 서열 번호 11에 있어서 아미노산 번호 20 내지 471에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 12에 있어서 아미노산 번호 21 내지 233에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체, 또는, 그 항체의 중사슬 카르복실 말단의 리신 잔기가 결실되어 있는 항체이다.
- [0906] 본 발명에 있어서 사용되는 항 CDH6 항체-약물 컨쥬케이트의 1 항체당 약물 링커의 평균 결합수는, 바람직하게는 2 내지 8이고, 보다 바람직하게는 3 내지 8이고, 보다 더 바람직하게는 7 내지 8이고, 더욱 바람직하게는 7.5 내지 8이고, 보다 더욱 바람직하게는 약 8이다.
- [0907] 본 발명에 있어서 사용되는 항 CDH6 항체-약물 컨쥬케이트는, 국제 공개 제2018/212136호 등의 기재를 참고로 제조할 수 있다.
- [0908] 4. PARP 저해제
- [0909] 본 발명에 있어서 「PARP 저해제」란, PARP (폴리아데노신 5' 이인산 (ADP) 리보스 폴리머라제) 를 저해함으로써, 외가닥 절단의 수복을 방해하는 기능을 갖는 약제이다 (Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015)

8, 519-528.) (Fong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.) (Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.). PARP 에는 복수의 서브 타입이 존재하지만, 본 발명에 있어서의 PARP 저해제는, 바람직하게는, PARP-1 및 PARP-2 를 저해한다. 본 발명에 있어서의 PARP 저해제는, PARP 를 저해함으로써, 외가닥 절단의 수복을 방해하는 기능을 갖는 약제이면 한정되지는 않지만, 바람직하게는, 올라파립 (Olaparib) (Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.), 루카파립 (Rucaparib) (Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.), 니라파립 (Niraparib) (Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.), 탈라조파립 (Talazoparib) (Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19 (18), 5003-15.), 벨리파립 (Veliparib), 파미파립 (Pamiparib), 및 플루조파립 (Fluzoparib), 그리고 그들의 약리상 허용되는 염을 들 수 있고, 보다 바람직하게는, 올라파립, 루카파립, 니라파립, 탈라조파립, 및 벨리파립 그리고 그들의 약리상 허용되는 염을 들 수 있다.

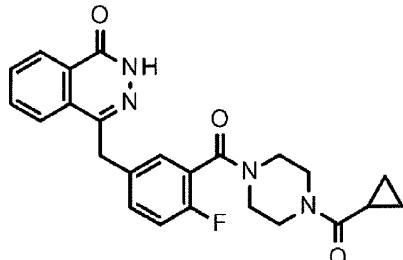
[0910] 본 발명에 있어서의 PARP 저해제의 「약리상 허용되는 염」은, 산 부가염과 염기 부가염의 어느 쪽이어도 되지만, 바람직하게는 산 부가염이고, 예를 들어, 캠실산염 (캠퍼슬론산염), 메탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 및 에탄술폰산염 등의 저급 알칸술폰산염 ; 토실산염 (p-톨루엔술폰산염), 및 벤젠술폰산염 등의 아릴술폰산염 ; 인산염, 질산염, 과염소산염, 및 황산염 등의 무기산염 ; 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 및 불화수소산염 등의 할로겐화수소산염 ; 아세트산염, 말산염, 푸마르산염, 숙신산염, 시트르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 및 말레산염 등의 유기산염 ; 그리고 오르니틴산염, 글루타민산염, 및 아스파르트산염 등의 아미노산염을 들 수 있다.

[0911] 또, PARP 저해제 및 그 약리상 허용되는 염은, 용매화물로서 존재하는 경우도 있으며, 이들 용매화물도 본 발명에 있어서의 PARP 저해제 및 그 약리상 허용되는 염에 포함된다.

[0912] 또한, 본 발명에 있어서 사용되는 PARP 저해제 또는 그 약리상 허용되는 염은 용매화물로서 존재하는 경우도 있으며, 이들의 용매화물도 본 발명에 있어서 사용되는 PARP 저해제 또는 그 약리상 허용되는 염에 포함된다.

[0913] 올라파립은, 식

[0914] [화학식 18]

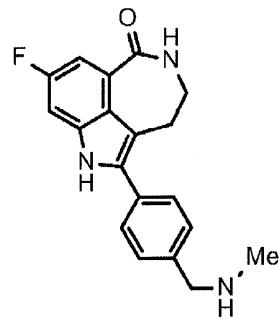


[0915]

[0916] 으로 나타내는 화합물이다.

[0917] 루카파립은, 식

[0918] [화학식 19]

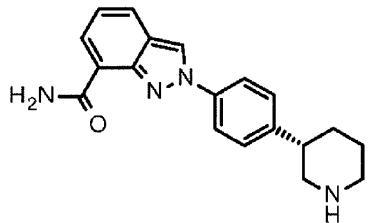


[0919]

[0920] 으로 나타내는 화합물이다. 루카파립의 약리상 허용되는 염은, 바람직하게는, 캠실산염 (Rucaparib camsylate), 또는 인산염 (Rucaparib phosphate) 이다.

[0921] 니라파립은, 식

[0922] [화학식 20]

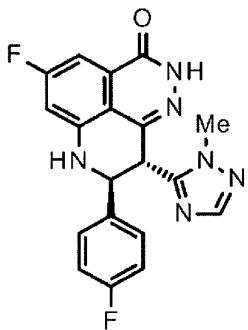


[0923]

[0924] 으로 나타내는 화합물이다.

[0925] 탈라조파립은, 식

[0926] [화학식 21]

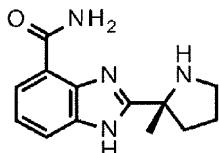


[0927]

[0928] 으로 나타내는 화합물이다. 탈라조파립의 약리상 허용되는 염은, 바람직하게는, 토실산염 (Talazoparib tosylate로 불리기도 한다) 이다.

[0929] 벨리파립은, 식

[0930] [화학식 22]



[0931]

[0932] 으로 나타내는 화합물이다. 벨리파립의 약리상 허용되는 염은, 바람직하게는, 2염산염 (Veliparib dihydrochloride) 이다.

[0933] 5. 의약

[0934] 이하, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 의약 조성물 및 치료 방법에 대해 설명한다.

[0935] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가, 각각 다른 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어야 되고, 항체-약물 컨쥬게이트와 PARP 저해제가 단일 제제에 유효 성분으로서 함유되어, 투여되는 것을 특징으로 하는 것이어야 된다.

[0936] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암 치료를 위해서 사용할 수 있고, 바람직하게는, 유방암 (트리플 네거티브 유방암, 및 르미날 유방암을 포함한다), 위암 (위선암이라고 부르기도 한다), 대장암 (결장직장암이라고 부르기도 하며, 결장암 및 직장암을 포함한다), 폐암 (소세포폐암 및 비소세포폐암을 포함한다), 식도암, 두경부암 (침샘암 및 인두암을 포함한다), 위식도접합부선암, 담도암 (담관암을 포함한다), 파제트병, 퀘장암, 난소암, 자궁암육종, 요로상피암, 전립선암, 방광암, 소화관간질종양, 자궁경암, 편평상피암, 복막암, 간장암, 간세

포암, 자궁체암, 신장암, 외음부암, 갑상선암, 음경암, 백혈병, 악성 램프종, 형질세포종, 골수종, 다형신경교아종, 육종, 골육종, 및 멜라노마로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 치료를 위해서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는, 유방암, 위암, 대장암, 폐암, 식도암, 두경부암, 위식도접합부선암, 담도암, 파제트병, 췌장암, 난소암, 방광암, 전립선암, 자궁암육종, 소화관간질종양, 신장암, 및 육종으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 암의 치료를 위해서 사용할 수 있다.

[0937] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트 중데, 특히 어떠한 항체를 갖는 항체-약물 컨쥬케이트가 바람직한지는, 암의 종류나, 종양 마커를 검사함으로써, 결정할 수 있다. 예를 들어, 암에 HER2 의 발현이 확인된 경우에는, 항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 HER3 의 발현이 확인된 경우에는, 항 HER3 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 TROP2 의 발현이 확인된 경우에는, 항 TROP2 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 B7-H3 의 발현이 확인된 경우에는, 항 B7-H3 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 GPR20 의 발현이 확인된 경우에는, 항 GPR20 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있고, 암에 CDH6 의 발현이 확인된 경우에는, 항 CDH6 항체-약물 컨쥬케이트를 바람직하게 사용할 수 있다.

[0938] HER2, HER3, TROP2, B7-H3, GPR20, 및 CDH6 그리고 그 밖의 종양 마커의 유무는, 예를 들어, 암환자로부터 종양 조직을 채취하고, 포르말린 고정 파라핀 포매 된 검체 (FFPE) 를, 면역 조직 화학 (IHC) 법이나, 플로 사이토미터, western blot 법 등에 의한 유전자 산물 (단백질) 레벨에서의 검사, 또는, in situ 하이브리다이제이션 법 (ISH) 이나 정량적 PCR 법 (q-PCR), 마이크로 어레이 해석 등에 의한 유전자의 전사 레벨에서의 검사에 의해 확인할 수 있으며, 혹은, 암 환자로부터 무세포 혈중 순환 종양 DNA (ctDNA) 를 채취하고, 차세대 시퀀스 (NGS) 등의 방법을 사용한 검사에 의해 확인할 수도 있다.

[0939] 또한, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트가 항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트인 경우, HER2 과잉 발현암 뿐만 아니라, HER2 저발현암, 및 HER2 변이암에 대해서도, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법을 바람직하게 사용할 수 있다.

[0940] 본 발명에 있어서 「HER2 과잉 발현암」 이란, 당업자에게 있어서 HER2 과잉 발현암이라고 인식되는 것이면 특별히 제한은 없지만, 바람직하게는, 면역 조직 화학법에 의해 HER2 의 발현이 3+ 로 판정된 암, 또는, 면역 조직 화학법에 의해 HER2 의 발현이 2+ 로 판정되고, 또 in situ 하이브리다이제이션법에 의해 HER2 의 발현이 양성으로 판정된 암을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 in situ 하이브리다이제이션법에는, 형광 in situ 하이브리다이제이션법 (FISH) 과 Dual Color in situ 하이브리다이제이션법 (DISH) 이 포함된다.

[0941] 본 발명에 있어서 「HER2 저발현암」 이란, 당업자에 있어서 HER2 저발현암이라고 인식되는 것이면 특별히 제한은 없지만, 바람직하게는, 면역 조직 화학법에 의해 HER2 의 발현이 2+ 로 판정되고, 또한 in situ 하이브리다이제이션법에 의해 HER2 의 발현이 음성으로 판정된 암, 또는, 면역 조직 화학법에 의해 HER2 의 발현이 1+ 로 판정된 암을 들 수 있다.

[0942] 면역 조직 화학법에 의한 HER2 발현도의 판정 방법이나, in situ 하이브리다이제이션법에 의한 HER2 발현의 양성 또는 음성의 판정 방법은, 당업자에게 있어서 인식되어 있는 것이면 특별히 제한은 없지만, 예를 들어, HER2 검사 가이드 유방암편 제 4 판 (유방암 HER2 검사 병리부회 작성) 을 들 수 있다.

[0943] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법을 사용할 수 있는 HER2 저발현암은, 바람직하게는, HER2 저발현 유방암, HER2 저발현 위암, HER2 저발현 대장암, 또는 HER2 저발현 비소세포폐암이고, 보다 바람직하게는 HER2 저발현 유방암이다.

[0944] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 포유 동물에 대해서 바람직하게 사용할 수 있는데, 보다 바람직하게는 인간에 대해 사용할 수 있다.

[0945] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과는, 예를 들어, 암세포를 피검 동물에게 이식한 모델을 작성하고, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법을 실시하는 것에 따른 종양 체적의 감소나 연명 효과를 측정함으로써 확인할 수 있다. 그리고, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트 및 PARP 저해제 각각의 단독 투여에 의한 항종양 효과와 비교함으로써, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트 및 PARP 저해제의 병용 효과를 확인할 수 있다.

[0946] 또, 본 발명의 의약 조성물 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) (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.

- [0947] 상기 서술한 방법에 의해, 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법의 항종양 효과에 대해, 기존의 암 치료용 의약 조성물 및 치료 방법에 대한 우위성을 확인할 수 있다.
- [0948] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 암세포의 성장을 늦추고, 증식을 억제하고, 나아가서는 암세포를 파괴 할 수 있다. 이를 작용에 의해, 암 환자에게 있어서, 암에 의한 증상으로부터의 해방이나, QOL의 개선을 달성할 수 있고, 암 환자의 생명을 유지하여 치료 효과가 달성된다. 암세포의 파괴에는 이르지 않는 경우이더라도, 암세포의 증식의 억제나 컨트롤에 의해 암 환자에게 있어서 보다 높은 QOL을 달성하면서 보다 장기 생존을 달성시킬 수 있다.
- [0949] 본 발명의 의약 조성물은, 환자에 대해서는 전신 요법으로서 적용하는 것 외에, 암조직에 국소적으로 적용하여 치료 효과를 기대할 수 있다.
- [0950] 본 발명의 의약 조성물은, 1 종 이상의 약학적으로 적합성의 성분을 포함하여 투여될 수 있다. 약학적으로 적합성의 성분은, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트 및 PARP 저해제의 투여량이나 투여 농도 등에 따라서, 이 분야에 있어서 통상적으로 사용되는 제제 첨가물 그 외로부터 적절히 선택하여 적용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트는, 히스티딘 완충제 등의 완충제, 수크로오스 또는 트레할로스 등의 부형제, 그리고 폴리소르베이트 80 또는 20 등의 계면 활성제를 함유하는 의약 조성물로서 투여 될 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트를 함유하는 의약 조성물은, 바람직하게는, 주사제로서 사용할 수 있고, 보다 바람직하게는, 수성 주사제 또는 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있으며, 보다 더 바람직하게는, 동결 건조 주사제로서 사용할 수 있다.
- [0951] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트를 함유하는 의약 조성물이 수성 주사제인 경우, 바람직하게는, 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.
- [0952] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트를 함유하는 의약 조성물이 동결건조 주사제인 경우, 바람직하게는, 주사용수에 의해 용해한 후, 필요량을 적절한 희석액으로 희석한 후, 정맥내에 점적 투여할 수 있다. 희석액으로는, 포도당 용액이나, 생리 식염액 등을 들 수 있고, 바람직하게는 포도당 용액을 들 수 있으며, 보다 바람직하게는 5 % 포도당 용액을 들 수 있다.
- [0953] 본 발명의 의약 조성물을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 도입 경로로는, 예를 들어, 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 및 복강내의 경로를 들 수 있으며, 바람직하게는, 정맥내의 경로를 들 수 있다.
- [0954] 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트는, 인간에 대해, 1 ~ 180 일에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 주, 2 주, 3 주, 또는 4 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있고, 보다 더 바람직하게는, 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트는, 1 회당 약 0.001 ~ 100 mg/kg의 투여량으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 회당 0.8 ~ 12.4 mg/kg의 투여량으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트가 항 HER2 항체-약물 컨쥬케이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 0.8 mg/kg, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 5.4 mg/kg, 6.4 mg/kg, 7.4 mg/kg, 또는 8 mg/kg의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트가 항 HER3 항체-약물 컨쥬케이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 1.6 mg/kg, 3.2 mg/kg, 4.8 mg/kg, 5.6 mg/kg, 6.4 mg/kg, 8.0 mg/kg, 9.6 mg/kg, 또는 12.8 mg/kg의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 항체-약물 컨쥬케이트가 항 TROP2 항체-약물 컨쥬케이트인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 0.27 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 6.0 mg/kg, 또는 8.0 mg/kg의 투여량을 3 주에 1 회의 간격으로 투여할 수 있다.
- [0955] 본 발명에 관련된 PARP 저해제는, 인간에 대해, 1 ~ 7 일에 1 ~ 2 회의 간격으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 일에 1 회, 또는 1 일에 2 회의 간격으로 투여할 수 있다. 또, 본 발명에서 사용되는 PARP 저해제는, 1 회당 0.1 mg ~ 3000 mg의 투여량으로 투여할 수 있고, 바람직하게는, 1 회당 0.25 mg ~ 600 mg의 투여량으로 투여할 수 있다.
- [0956] 본 발명에서 사용되는 PARP 저해제가 올라파립 또는 그 약리상 허용되는 염인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 100

mg, 150 mg, 200 mg, 또는 300 mg 의 투여량을 1 일에 2 회의 간격으로 경구 투여할 수 있다.

[0957] 본 발명에서 사용되는 PARP 저해제가 루카파립 또는 그 약리상 허용되는 염인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg 또는 600 mg 의 투여량을 1 일에 2 회의 간격으로 경구 투여할 수 있다.

[0958] 본 발명에서 사용되는 PARP 저해제가 니라파립 또는 그 약리상 허용되는 염인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 100 mg, 200 mg, 또는 300 mg 의 투여량을 1 일에 1 회의 간격으로 경구 투여할 수 있다.

[0959] 본 발명에서 사용되는 PARP 저해제가 탈라조파립 또는 그 약리상 허용되는 염인 경우, 바람직하게는, 1 회당, 0.25 mg, 0.5 mg, 0.75 mg, 또는 1 mg 의 투여량을 1 일에 1 회의 간격으로 경구 투여할 수 있다.

[0960] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 본 발명에 관련된 항체-약물 컨쥬게이트 및 PARP 저해제 이외의 암 치료제를 추가로 포함하고 있어도 된다. 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 다른 암 치료제와 병용하여 투여할 수도 있고, 이것에 의해 항종양 효과를 증강시킬 수 있다. 이와 같은 목적으로 사용되는 다른 암 치료제는, 본 발명의 의약 조성물과 동시에, 따로 따로, 혹은 연속적으로 개체에 투여되어도 되고, 각각의 투여 간격을 바꾸어 투여되어도 된다. 이 같은 암 치료제로는, 항종양 활성을 갖는 약제이면 한정되지는 않지만, 예를 들어, 이리노테칸 (Irinotecan, CPT-11), 시스플라틴 (Cisplatin), 카르보플라틴 (Carboplatin), 옥살리 플라틴 (Oxaliplatin), 플루오로우라실 (Fluorouracil, 5-FU), 겸시타빈 (Gemcitabine), 카페시타빈 (Capecitabine), 패클리탁셀 (Paclitaxel), 도세탁셀 (Docetaxel), 독소루비신 (Doxorubicin), 에피루비신 (Epirubicin), 시클로포스파미드 (Cyclophosphamide), 마이토마이신 C (Mitomycin C), 테가푸르 (Tegafur) · 기 메라실 (Gimeracil) · 오테라실 (Oteracil) 배합제, 세툭시맙 (Cetuximab), 파니투무맙 (Panitumumab), 베바시 주맙 (Bevacizumab), 람시루맙 (Ramucirumab), 레고라페닙 (Regorafenib), 트리플루리딘 (Trifluridine) · 티피 라실 (Tipiracil) 배합제, 게피티닙 (Gefitinib), 에를로티닙 (Erlotinib), 아파티닙 (Afatinib), 메토트렉세 이트 (Methotrexate), 페메트렉시드 (Pemetrexed), 타목시펜 (Tamoxifen), 토레미펜 (Toremifene), 폴베스트란 트 (Fulvestrant), 류프로렐린 (Leuprorelin), 고세렐린 (Goserelin), 레트로졸 (Letrozole), 아나스트로졸 (Anastrozole), 프로게스테론 제제 (Progesterone formulation), 트라스투주맙, 퍼투주맙, 및 라파티닙으로 이 루어지는 군에서 선택되는 적어도 1 개를 들 수 있다.

[0961] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 방사선 요법과 조합하여 사용할 수도 있다. 예를 들어, 암 환자는, 본 발명의 의약 조성물에 의한 치료를 받기 전 및/또는 후, 혹은 동시에 방사선 요법을 받는다.

[0962] 본 발명의 의약 조성물 및 치료 방법은, 외과 수술과 조합한 보조 화학 요법으로서 사용할 수도 있다. 본 발명의 의약 조성물은 외과 수술 전에 종양의 크기를 줄이게 하는 목적으로 투여되어도 되고 (수술 전 보조 화학 요법, 또는 네오아쥬반트 요법이라고 한다), 외과 수술 후에, 종양의 재발을 방지하는 목적으로 투여되어도 된다 (수술 후 보조 화학 요법, 또는 아쥬반트 요법이라고 한다).

실시예

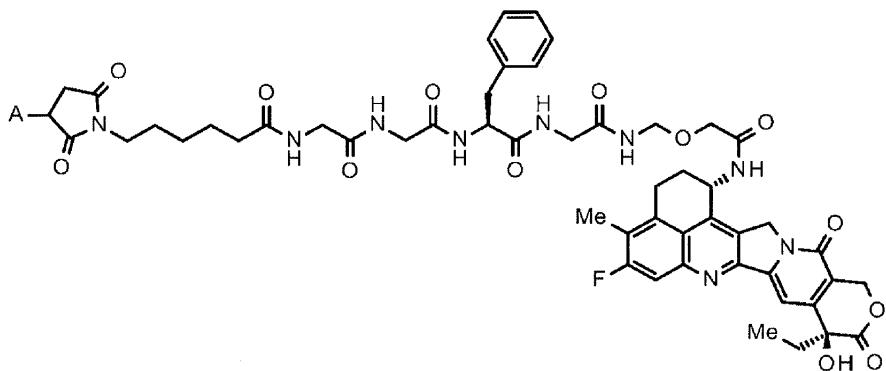
[0964] 이하에 나타내는 예에 의해 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 또, 이들은 어떠한 의미에 있어서도 한정적으로 해석되는 것은 아니다.

[0965] 실시예 1 : 항 HER2 항체-약물 컨쥬게이트의 제조 (1)

[0966] 국제 공개 제2015/115091호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항 HER2 항체 (서열 번호 1 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 449 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 2 에 있어서 아미노산 번호 1 내지 214 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0967]

[화학식 23]



[0968]

[0969]

(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0970]

으로 나타내는 약물 링커와 항 HER2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER2 항체-약물 컨쥬게이트 (이하, 「HER2-ADC (1)」이라고 부른다) 를 제조하였다. HER2-ADC (1) 의 DAR 은 7.7 또는 7.8 이다.

[0971]

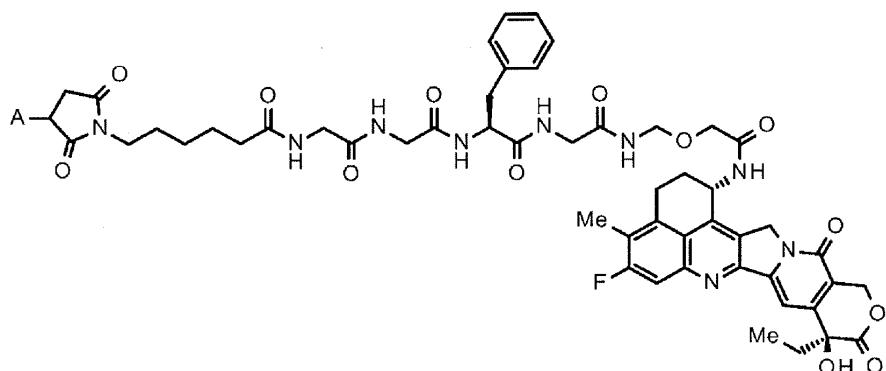
실시예 2 : 항 TROP2 항체-약물 컨쥬게이트의 제조 (1)

[0972]

국제 공개 제2015/098099호 및 국제 공보 제2017/002776호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항 TROP2 항체 (서열 번호 5 에 있어서 아미노산 번호 20 내지 470 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 6 에 있어서 아미노산 번호 21 내지 234 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[0973]

[화학식 24]



[0974]

[0975]

(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[0976]

으로 나타내는 약물 링커와 항 TROP2 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 TROP2 항체-약물 컨쥬게이트 (이하, 「TROP2-ADC (1)」이라고 부른다) 를 제조하였다. TROP2-ADC (1) 의 DAR 은 3.5 ~ 4.5 이다.

[0977]

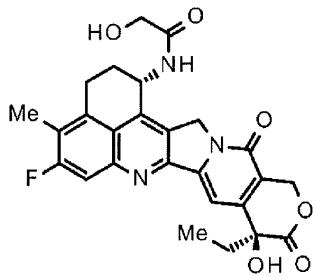
실시예 3 : 화합물 (1) 의 제조

[0978]

국제 공개 제2014/057687호 및 국제 공보 제2015/115091호에 기재된 제조 방법에 따라서, 식

[0979]

[화학식 25]



[0980]

으로 나타내는 화합물 (이하, 「화합물 (1)」이라고 부른다) 을 제조하였다.

[0982]

실시예 4 : 세포 증식 저해 시험 (1)

[0983]

ATCC (American Type Culture Collection)로부터 입수한 인간 위암 세포주 NCI-N87 을 평가에 사용하였다. 1536 웰 세포 배양용 플레이트에, Dimethyl sulfoxide (DMSO) 로 2 mM, 400 μM, 80 μM, 16 μM, 3.2 μM, 640 nM 으로 조제한 올라파립, 탈라조파립, 루카파립 (phosphate), 니라파립, 혹은 DMSO 를 각각 25 nL/웰 첨가하였다. 또 10 % 소태아 혈청 (GE Healthcare) 을 함유하는 RPMI1640 배지 (Thermo Fisher Scientific) 로 60 nM, 24 nM, 9.6 nM, 3.8 nM, 1.5 nM, 0.61 nM 으로 조제한 화합물 (1), 혹은 32 nM, 11 nM, 3.6 nM, 1.2 nM, 0.40 nM, 0.13 nM 으로 조제한 TROP2-ADC (1), 혹은 8.0 nM, 2.7 nM, 0.89 nM, 0.30 nM, 0.10 nM, 0.033 nM 으로 조제한 HER2-ADC (1) 을, 각각 2.5 μL/웰 첨가하였다. 다음으로 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 4×10^4 세포/mL 로 혼탁한 NCI-N87 세포를, 2.5 μL/웰로 과종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 하에서 6 일간 배양하였다.

[0984]

배양 후, CellTiter-Glo 2.0 어세이 (Promega) 를 등량의 Glo 용해 완충액, 1×(Promega) 로 희석한 용액을 2 μL/웰 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션 후에 각 웰의 발광 강도를 측정하였다.

[0985]

각 조건에 있어서의 세포 증식 저해율 (%) 은, 이하의 계산식을 사용하여 산출하였다.

[0986]

$$\text{세포 증식 저해율 (\%)} = 100 \times (T-B)/(C-B) - 100$$

[0987]

T : 각 검체 첨가 웰의 평균 발광 강도

[0988]

B : DMSO 및 배지를 첨가한 웰의 평균 발광 강도

[0989]

C : DMSO 및 세포를 첨가한 웰의 평균 발광 강도

[0990]

또 각 병용 조건에 있어서의 농도 의존적인 세포 증식 저해율의 추이에 대해, Genedata Screener Analyzer Version 14 (Genedata, 이하 Screener) 를 사용하여 시그모이드 피팅을 실시하였다.

[0991]

병용 효과에 대해서는, Loewe 모델 (Greco WR. et al., Pharmacol. Rev. 1995 Jun ; 47 (2) : 331-85) 에 의한 상가 효과의 추정치와 시그모이드 피팅한 세포 증식 저해율 (%) 의 차이를 행렬화하고, 그 행렬 성분으로부터 문현 (Lehar J. et al., Nat Biotechnol. 2009 Jul ; 27 (7) : 659-66) 에 나타내는 수법을 사용하여 시너지 스코어 (Synergy score) 를 산출하였다. 또한, 시너지 스코어 = 0 에서 상가 작용, 시너지 스코어 > 0 에서 상승 작용, 시너지 스코어 < 0 에서 길항 작용을 나타내는 지표가 된다.

[0992]

각 조합에 있어서의 시너지 스코어를 표 1 에 나타낸다. NCI-N87 세포주에 대한 세포 증식 저해 시험에 있어서, 화합물 (1), HER2-ADC (1), 및 TROP2-ADC (1) 은, 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 및 니라파립과의 모든 조합에서 상승 작용을 나타냈다.

표 1

NCI-N87 세포주에 있어서의 각 조합의 시너지 스코어

	올라파립	탈라조파립	루카파립	니라파립
화합물 (1)	3.21	4.58	1.93	1.23
HER2-ADC (1)	5.05	7.22	6.30	3.66
TROP2-ADC (1)	4.65	9.50	4.05	4.94

[0993]

[0994] 실시예 5 : 세포 증식 저해 시험 (2)

가와사키 의과 대학 · 쿠레바야시 준이치 선생으로부터 입수한 인간 유방암 세포주 KPL-4 (British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6).707-717) 를 평가에 사용하였다. 1536 웰 세포 배양용 플레이트에, DMSO 로 2 mM, 400 μ M, 80 μ M, 16 μ M, 3.2 μ M, 640 nM 로 조제한 올라파립, 탈라조파립, 루카파립 (phosphate), 니라파립, 혹은 DMSO 를 각각 25 nL/웰 첨가하였다. 또 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 36 nM, 20 nM, 11 nM, 6.2 nM, 3.4 nM, 1.9 nM 로 조제한 화합물 (1), 혹은 40 nM, 13 nM, 4.4 nM, 1.5 nM, 0.49 nM, 0.16 nM 로 조제한 TROP2-ADC (1), 혹은 3.7 nM, 1.3 nM, 0.48 nM, 0.17 nM, 0.061 nM, 0.022 nM 로 조제한 HER2-ADC (1) 을, 각각 2.5 μ L/웰 첨가하였다. 다음으로 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 1×10^4 세포/mL 로 혼탁한 KPL-4 세포를, 2.5 μ L/웰로 파종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 하에서 6 일간 배양하였다.

배양 후, CellTiter-Glo 2.0 어세이를 등량의 Glo 용해 완충액 r, 1× 로 희석한 용액을 2 μ L/웰 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션 후에 각 웰의 발광 강도를 측정하였다.

[0996]

각 조건에 있어서의 세포 증식 저해율 (%) 및 병용 효과의 해석은 실시예 4 와 동일하게 실시하였다.

[0997]

각 조합에 있어서의 시너지 스코어를 표 2 에 나타낸다. KPL-4 세포주에 대한 세포 증식 저해 시험에 있어서, 화합물 (1), HER2-ADC (1), 및 TROP2-ADC (1) 은, 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 및 니라파립과의 모든 조합에서 상승 작용을 나타냈다.

표 2

KPL-4 세포주에 있어서의 각 조합의 시너지 스코어

	올라파립	탈라조파립	루카파립	니라파립
화합물 (1)	3.97	4.86	4.97	3.68
HER2-ADC (1)	7.11	11.0	6.50	8.12
TROP2-ADC (1)	14.9	21.4	13.6	10.3

[0998]

[0999] 실시예 6 : 세포 증식 저해 시험 (3)

휴먼 사이언스 연구 자원 뱅크 (현 Japanese Collection of Research Bioresources (JCRB) 세포 뱅크)로부터 입수한 인간 폐암 세포주 EBC-1 을 평가에 사용하였다. 1536 웰 세포 배양용 플레이트에, DMSO 로 2 mM, 400 μ M, 80 μ M, 16 μ M, 3.2 μ M, 640 nM 로 조제한 올라파립, 탈라조파립, 루카파립 (phosphate), 니라파립, 혹은 DMSO 를 각각 25 nL/웰 첨가하였다. 또 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 16 nM, 8.0 nM, 4.0 nM, 2.0 nM, 1.0 nM, 0.50 nM 로 조제한 화합물 (1), 혹은 40 nM, 13 nM, 4.4 nM, 1.5 nM, 0.49 nM, 0.16 nM 로 조제한 TROP2-ADC (1) 을, 각각 2.5 μ L/웰 첨가하였다. 다음으로 10 % 소태아 혈청 을 함유하는 RPMI1640 배지로 2×10^4 세포/mL 로 혼탁한 EBC-1 세포를, 2.5 μ L/웰로 파종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 하에서 6 일간 배양하였다. 배양 후, CellTiter-Glo 2.0 어세이를 등량의 Glo 용해 완충액, 1× 로 희석한 용액을 2 μ L/웰 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션 후에 각 웰의 발광 강도를 측정하였다.

[1000]

각 조건에 있어서의 세포 증식 저해율 (%) 및 병용 효과의 해석은 실시예 4 와 동일하게 실시하였다. 각 조합에 있어서의 시너지 스코어를 표 3 에 나타낸다. EBC-1 세포주에 대한 세포 증식 저해 시험에 있어서,

화합물 (1) 및 TROP2-ADC (1) 은, 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 및 니라파립과의 모든 조합에서 상승 작용을 나타냈다.

표 3

EBC-1 세포주에 있어서의 각 조합의 시너지 스코어

	올라파립	탈라조파립	루카파립	니라파립
화합물 (1)	3.39	5.66	4.41	3.17
TROP2-ADC (1)	12.3	22.4	14.4	14.7

[1002]

실시예 7 : 세포 증식 저해 시험 (4)

[1004]

ATCC로부터 입수한 인간 유방암 세포주 HCC70 을 평가에 사용하였다. 1536 웰 세포 배양용 플레이트에, DMSO 로 2 mM, 400 μM, 80 μM, 16 μM, 3.2 μM, 640 nM 로 조제한 올라파립, 탈라조파립, 루카파립 (phosphate), 니라파립, 혹은 DMSO 를 각각 25 nL/웰 첨가하였다. 또 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 800 nM, 200 nM, 50 nM, 13 nM, 3.1 nM, 0.78 nM 로 조제한 화합물 (1), 혹은 5.6 nM, 2.0 nM, 0.71 nM, 0.26 nM, 0.091 nM, 0.033 nM 로 조제한 TROP2-ADC (1) 을, 각각 2.5 μL/웰 첨가하였다. 다음으로 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 4×10^4 세포/mL 로 혼탁한 HCC70 세포를, 2.5 μL/웰로 과종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 하에서 6 일간 배양하였다. 배양 후, CellTiter-Glo 2.0 어세이를 등량의 Glo 용해 완충액, 1× 로 희석한 용액을 2 μL/웰 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션 후에 각 웰의 발광 강도를 측정하였다.

[1005]

각 조건에 있어서의 세포 증식 저해율 (%) 및 병용 효과의 해석은 실시예 4 와 동일하게 실시하였다. 각 조합에 있어서의 시너지 스코어를 표 4 에 나타낸다. HCC70 세포주에 대한 세포 증식 저해 시험에 있어서, 화합물 (1) 및 TROP2-ADC (1) 은, 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 및 니라파립과의 모든 조합에서 상승 작용을 나타냈다.

표 4

HCC70 세포주에 있어서의 각 조합의 시너지 스코어

	올라파립	탈라조파립	루카파립	니라파립
화합물 (1)	1.98	4.61	2.48	1.61
TROP2-ADC (1)	1.91	2.09	1.47	1.05

[1006]

실시예 8 : 세포 증식 저해 시험 (5)

[1008]

ATCC로부터 입수한 인간 췌장암 세포주 BxPC-3 을 평가에 사용하였다. 1536 웰 세포 배양용 플레이트에, DMSO 로 2 mM, 400 μM, 80 μM, 16 μM, 3.2 μM, 640 nM 로 조제한 올라파립, 탈라조파립, 루카파립 (phosphate), 니라파립, 혹은 DMSO 를 각각 25 nL/웰 첨가하였다. 또 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 80 nM, 32 nM, 13 nM, 5.1 nM, 2.0 nM, 0.82 nM 로 조제한 화합물 (1), 혹은 16 nM, 5.3 nM, 1.8 nM, 0.59 nM, 0.20 nM, 0.066 nM 로 조제한 TROP2-ADC (1) 을, 각각 2.5 μL/웰 첨가하였다. 다음으로 10 % 소태아 혈청을 함유하는 RPMI1640 배지로 4×10^4 세포/mL 로 혼탁한 BxPC-3 세포를, 2.5 μL/웰로 과종하고, 37 °C, 5 % CO₂ 하에서 6 일간 배양하였다. 배양 후, CellTiter-Glo 2.0 어세이 (Promega) 를 등량의 Glo 용해 완충액, 1× (Promega) 로 희석한 용액을 2 μL/웰 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션 후에 각 웰의 발광 강도를 측정하였다.

[1009]

각 조건에 있어서의 세포 증식 저해율 (%) 및 병용 효과의 해석은 실시예 4 와 동일하게 실시하였다. 각 조합에 있어서의 시너지 스코어를 표 5 에 나타낸다. BxPC-3 세포주에 대한 세포 증식 저해 시험에 있어서, 화합물 (1) 및 TROP2-ADC (1) 은, 올라파립, 탈라조파립, 루카파립, 및 니라파립과의 모든 조합에서 상승 작용

을 나타냈다.

표 5

BxPC-3 세포주에 있어서의 각 조합의 시너지 스코어

	올라파립	탈라조파립	루카파립	니라파립
화합물 (1)	1.56	3.25	2.15	1.85
TROP2-ADC (1)	3.40	4.33	2.64	1.72

[1010]

[1011] 실시예 9 : 항종양 시험 (1)

[1012] 마우스 : 5~6 주령의 암컷 BALB/c 누드 마우스 (일본 찰스 · 리버사) 를 실험에 제공하였다.

[1013] 측정 · 계산식 : 모든 연구에 있어서, 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캐리피 (CD-15CX, Mitutoyo Corp.) 로 1 주일에 2 회 측정하고, 종양 체적 (mm^3) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같음.

$$\text{종양 체적 } (\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{장경 } (\text{mm}) \times [\text{단경 } (\text{mm})]^2$$

[1015] HER2-ADC (1) 은 ABS 완충액 (10 mM 아세트산 완충액 (pH 5.5), 5 % 소르비톨) 로 희석하여, 10 mL/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 올라파립은 Dimethyl sulfoxide (DMSO) 로 용해하고, 10 % 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin/Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline 으로 희석한 후에 10 mL/kg 의 액량을 복강내 투여하였다. 탈라조파립은 DMSO 로 용해하고, 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (hydroxypropyl methylcellulose) 로 희석하여, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 루카파립 (camsylate) 과 니라파립은 DMSO 로 용해하고, 0.5 % 메틸셀룰로오스 (methylcellulose) 로 희석하여, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 이상의 방법은, 실시예 9 ~ 12 에서 공통이다.

[1016] 가와사키 의과대학 · 쿠레바야시 준이치 선생으로부터 입수한 인간 유방암주인 KPL-4 세포 (British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6).707-717) 를 생리 식염수에 혼탁하고, 1.5×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 17 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER2-ADC (1) 은 Day 0 에 7.5 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립과 니라파립은 50 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg, 루카파립은 150 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단계와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[1017] HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 13 에 나타낸다. 올라파립 단계 투여의 시험 마지막날에 있어서의 종양 증식 억제율 (Tumor Growth Inhibition, TGI) 은 21 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단계 투여에 의한 TGI 는 83 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 단계 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$ (Dunnett's test 에 의해 산출. 이하 동일)). 또, HER2-ADC (1) 의 단계 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 95 %), 강한 병용 효과가 확인되었다. 또한, 도면 중, 가로축은 세포 이식 후의 날짜, 세로축은 종양 체적을 나타낸다. 또, 어느 단계 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다. 또한, 이하의 항종양 시험에 관한 평가예에 있어서, 특별히 기재가 없는 경우, 본 평가예에서 사용한 수법으로 시험이 실시되고 있다.

[1018] HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 14 에 나타낸다. 탈라조파립 단계 투여에 의한 TGI 는 31 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단계 투여에 의한 TGI 는 83 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단계 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단계 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 99 %), 강한 병용 효과가 확인되었다. 어느 단계 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1019] HER2-ADC (1) 과 니라파립의 병용 결과를 도 15 에 나타낸다. 니라파립 단계 투여에 의한 TGI 는 39 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단계 투여에 의한 TGI 는 83 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 니라파립의 병용 투여에서는, 니라파립의 단계 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단계 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 97 %), 강한 병용 효과가 확인되었다. 어느 단계 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

- [1020] HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 결과를 도 16 에 나타낸다. 루카파립 단제 투여에 의한 TGI 는 42 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 83 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여에서는, 루카파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 100 %), 강한 병용 효과가 확인되었다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1021] 실시예 10 : 항종양 시험 (2)
- [1022] DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)로부터 구입한 인간 유방암주 JIMT-1 세포를 생리 식염수에 혼탁하여 5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 10 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER2-ADC (1) 은 Day 0 에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥 내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 3 주간, 올라파립은 50 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg, 루카파립은 150 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.
- [1023] HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 17 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 26 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 80 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다 (TGI, 84 %). 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1024] HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 18 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 13 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 80 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 93 %), 강한 병용 효과가 확인되었다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1025] HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 결과를 도 19 에 나타낸다. 루카파립 단제 투여에 의한 TGI 는 30 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 80 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여에서는, 루카파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0002$). 또, HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다 (TGI, 84 %). 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1026] 실시예 11 : 항종양 시험 (3)
- [1027] ATCC (American Type Culture Collection)로부터 구입한 인간 위암주 NCI-N87 세포를, 생리 식염수에 혼탁하여 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 6 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER2-ADC (1) 은 Day 0 에 1 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 50 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1028] HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 20 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 26 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 45 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여 혹은 HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다 (TGI, 48 %). 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1029] HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 21 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 -2 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 45 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P < 0.0001$). 또, HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 67 %), 유의하게 우수한 병용 효과가 확인되었다 ($P = 0.0103$). 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.
- [1030] 실시예 12 : 항종양 시험 (4)

[1031] ATCC (American Type Culture Collection)로부터 구입한 인간 난소암주 SK-OV-3 세포를, 누드 마우스 이식에 의해 유지하고, 고형 종양의 종양편 ($3\times3\times3$ mm) 을 암컷 누드 마우스의 우측 복부에 피하 이식하고, 이식 19 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER2-ADC (1) 은 Day 0 와 Day 14 에 3 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 3 주간, 올라파립은 60 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단체와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다. 또, 어느 단체 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

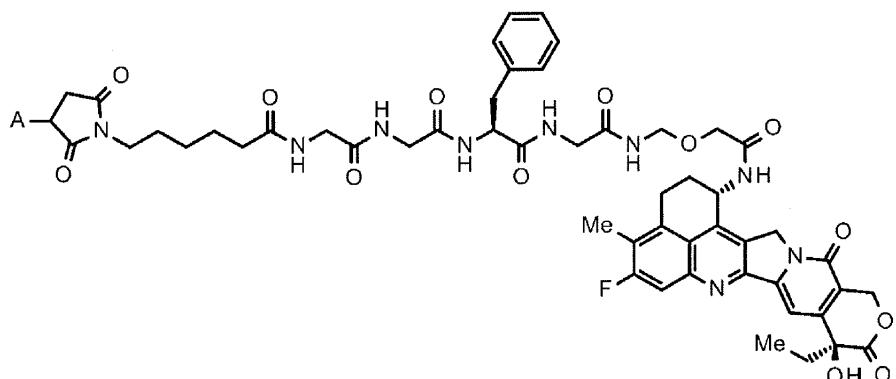
[1032] HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 22 에 나타낸다. 올라파립 단체 투여에 의한 TGI 는 15 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단체 투여에 의한 TGI 는 39 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단체 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.016$). 또, HER2-ADC (1) 의 단체 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다 (TGI, 61 %). 어느 단체 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1033] HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 23 에 나타낸다. 탈라조파립 단체 투여에 의한 TGI 는 12 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단체 투여에 의한 TGI 는 39 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단체 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0004$). 또, HER2-ADC (1) 의 단체 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 88 %), 유의하게 우수한 병용 효과가 확인되었다 ($P = 0.0136$). 어느 단체 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1034] 실시예 13 : 항 HER3 항체-약물 컨쥬게이트의 제조 (1)

[1035] 국제 공개 제2015/155998호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항 HER3 항체 (서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 중사슬 및 서열 번호 4 에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[1036] [화학식 26]



[1037]

[1038] (식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

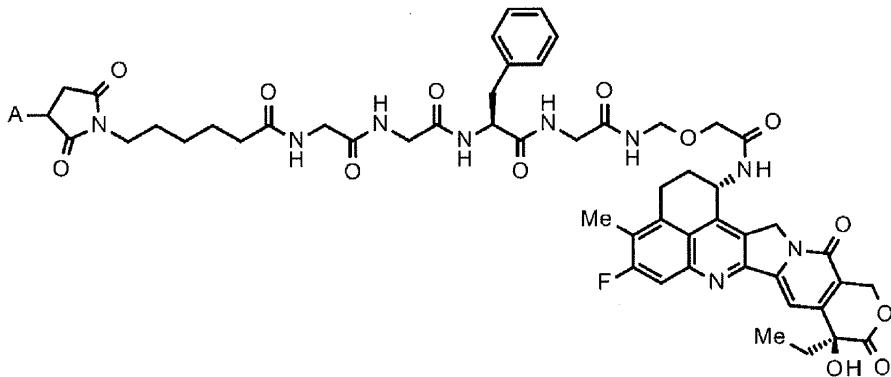
[1039] 으로 나타내는 약물 링커와 항 HER3 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 HER3 항체-약물 컨쥬게이트 (이하, 「HER3-ADC (1)」이라고 부른다) 를 제조하였다. HER3-ADC (1) 의 DAR 은 7.6 이다.

[1040] 실시예 14 : 항 CDH6 항체-약물 컨쥬게이트의 제조 (1)

[1041] 국제 공개 제2018/212136호에 기재된 제조 방법에 따라서, 항 CDH6 항체 (서열 번호 11 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 경사슬을 포함하여 이루어지는 항체) 를 사용하여, 식

[1042]

[화학식 27]



[1043]

[1044]

(식 중, A 는 항체와의 결합 위치를 나타낸다)

[1045]

으로 나타내는 약물 링커와 항 CDH6 항체가 티오에테르 결합에 의해 결합한 항 CDH6 항체-약물 컨쥬게이트 (이하, 「CDH6-ADC (1)」이라고 부른다) 를 제조하였다. CDH6-ADC (1) 의 DAR 은 7.8 이다.

[1046]

실시예 15 : 항종양 시험 (5)

[1047]

실시예 15 ~ 17 에 있어서, 올라파립은 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 0.1 % Tween 80 에 혼탁하고, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 탈라조파립은 디메틸아세트아미드 (dimethyl acetamide) 로 용해하고, 5 % Kolliphor HS15/Dulbecco's phosphate-buffered saline 으로 희석한 후에 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다.

[1048]

CLS (Cell Lines Service) 로부터 구입한 인간 유방암주 MX-1 세포를, 50 % 디메틸아세트아미드에 혼탁하여 5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 13 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER2-ADC (1) 은 Day 0 에 3 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 100 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[1049]

HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 24 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 44 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 78 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$), 및 HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P = 0.0001$), TGI 는 97 % 였다.

[1050]

HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 25 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 47 % 였다. HER2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 78 % 였다. 한편, HER2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$), 및 HER2-ADC (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P = 0.0001$) 가 확인되고, TGI 는 100 % 였다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1051]

실시예 16 : 항종양 시험 (6)

[1052]

실시예 16 ~ 17 에 있어서, HER3-ADC (1) 은 ABS 완충액 (10 mM 아세트산 완충액 (pH 5.5), 5 % 소르비톨) 로 희석하고, 10 mL/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다.

[1053]

인간 유방암주 MX-1 세포를, 50 % Matrigel matrix에 혼탁하여 5×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 13 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER3-ADC (1) 은 Day 0, Day 7, Day 15 에 3 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 100 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[1054]

HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 26 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 23 % 였다. HER3-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 59 % 였다. 한편, HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$), 및 HER3-ADC (1)

의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되고 ($P = 0.0018$), TGI 는 94 % 였다.

[1055] HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 27 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 49 % 였다. HER3-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 59 % 였다. 한편, HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병 용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$), 및 HER3-ADC (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$) 가 확인되고, TGI 는 99 % 였다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1056] 실시예 17 : 항종양 시험 (7)

[1057] 인간 유방암주 HCC70 세포를, 생리 식염수에 혼탁하여 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 13 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). HER3-ADC (1) 은 Day 0, Day 7, Day 14 에 10 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 100 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

[1058] HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 28 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 18 % 였다. HER3-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 86 % 였다. 한편, HER3-ADC (1) 과 올라파립의 병 용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$) 가 확인되고, TGI 는 97 % 였다.

[1059] HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 29 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 19 % 였다. HER3-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 86 % 였다. 한편, HER3-ADC (1) 과 탈라조파립의 병 용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과 ($P < 0.0001$) 가 확인되고, TGI 는 97 % 였다. 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1060] 실시예 18 : 항종양 시험 (8)

[1061] 마우스 : 5-6 주령의 암컷 BALB/c 누드 마우스 (일본 찰스 · 리버사) 를 실험에 제공하였다.

[1062] 측정 · 계산식 : 모든 연구에 있어서, 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캐리피 (CD-15CX, Mitutoyo Corp.) 로 1 주간에 2 회 측정하고, 종양 체적 (mm^3) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같음.

$$\text{종양 체적 } (\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{장경 } (\text{mm}) \times [\text{단경 } (\text{mm})]^2$$

[1064] 또 종양 증식 억제율 (Tumor Growth Inhibition, TGI) 은 이하의 계산식에 따라 산출하였다.

$$\text{종양 증식 억제율 } (\%) = 100 \times (1 - T/C)$$

[1066] T : 피험 물질 투여군 마우스의 평균 종양 체적

[1067] C : 컨트롤군 마우스의 평균 종양 체적

[1068] TROP2-ADC (1) 은 ABS 완충액으로 희석하고, 10 mL/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 올라파립은 DMSO 로 용해하고, 10 % 2-hydroxy-propyl-β-cyclodextrin/Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline 으로 희석한 후에 10 mL/kg 의 액량을 복강내 투여하였다. 루카파립 (camsylate) 은 DMSO 로 용해하고, 생리 식염수로 희석하여, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 탈라조파립은 DMSO 로 용해하고, 10 % N,N-Dimethylacetamide/5 % Kolliphor HS 15/Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline 으로 희석하고, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다.

[1069] ATCC 로부터 구입한 인간 유방암주 HCC1806 세포를, 생리 식염수에 혼탁하여 1×10^6 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 10 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). TROP2-ADC (1) 은 Day 0 에 3 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 50 mg/kg, 루카파립은 150 mg/kg, 탈라조파립은 0.8 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하고, Day 21 에 있어서의 종양 증식 억제율 (TGI) 을 산출하였다. 또, 어느 단제 및 병용 투여군에 있어서, 체중 감소 등의 특별히 눈에 띈 소견은 확인되지 않았다.

[1070] TROP2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 30 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 -9 %,

TROP2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 82 % 였다. 한편, TROP2-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에 의한 TGI 는 93 % 이고, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되며 ($P < 0.0001$; Dunnett's test에 의해 산출. 이하 동일.), 또한 TROP2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다.

[1071] TROP2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 결과를 도 31 에 나타낸다. 루카파립 단제 투여에 의한 TGI 는 9 %, TROP2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 82 % 였다. 한편, TROP2-ADC (1) 과 루카파립의 병용 투여에 의한 TGI 는 97 % 이고, 루카파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되며 ($P < 0.0001$), 또한 TROP2-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높았다.

[1072] TROP2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 32 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 27 %, TROP2-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 82 % 였다. 한편, TROP2-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에 의한 TGI 는 98 % 이고, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되며 ($P < 0.0001$), 또한 TROP2-ADC (1) 의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0209$).

[1073] 실시예 19 : 항종양 시험 (9)

[1074] 마우스 : 5-6 주령의 암컷 BALB/c 누드 마우스 (일본 찰스 · 리버사) 를 실험에 제공하였다.

[1075] 측정 · 계산식 : 모든 연구에 있어서, 종양의 장경 및 단경을 전자식 디지털 캐리퍼 (CD-15CX, Mitutoyo Corp.) 로 1 주간에 2 회 측정하고, 종양 체적 (mm^3) 을 계산하였다. 계산식은 이하에 나타내는 바와 같음.

$$\text{종양 체적 } (\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{장경 } (\text{mm}) \times [\text{단경 } (\text{mm})]^2$$

[1077] 또 종양 증식 억제율 (Tumor Growth Inhibition, TGI) 은 이하의 계산식에 따라 산출하였다.

$$\text{종양 증식 억제율 } (\%) = 100 \times (1 - T/C)$$

[1079] T : 피험 물질 투여군 마우스의 평균 종양 체적

[1080] C : 컨트롤군 마우스의 평균 종양 체적

[1081] CDH6-ADC (1) 은 ABS 완충액으로 회석하고, 10 mL/kg 의 액량을 꼬리 정맥내 투여하였다. 올라파립은 DMSO 로 용해하고, 10 % 2-hydroxy-propyl- β -cyclodextrin/Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline 으로 회석한 후에 10 mL/kg 의 액량을 복강내 투여하였다. 탈라조파립은 DMSO 로 용해하고, 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스로 회석하여, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 루카파립 (camsylate) 과 니라파립은 DMSO 로 용해하고, 0.5 % 메틸셀룰로오스로 회석하여, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다. 벨리파립은 0.05M CH_3COOH 용액으로 용해하고, 10 mL/kg 의 액량을 경구 투여하였다.

[1082] ATCC 로부터 구입한 인간 난소암주 OV-90 세포를, 생리 식염수에 혼탁하여 1×10^7 세포를 암컷 누드 마우스의 오른쪽 체측부에 피하 이식하고, 이식 14 일 후에 무작위로 군 분류를 실시하였다 (Day 0). CDH6-ADC (1) 은 Day 0 에 1 mg/kg 의 용량으로 꼬리 정맥내 투여하였다. PARP 저해제는 1 일 1 회, 주에 5 회, 2 주간, 올라파립은 50 mg/kg, 탈라조파립은 0.4 mg/kg, 루카파립은 150 mg/kg, 니라파립은 50 mg/kg, 벨리파립은 100 mg/kg 의 용량으로 투여하였다. 각각의 단제와 병용 투여군, 및 컨트롤군으로서 용매 투여군을 설정하였다.

OV-90 모델은 종양 사이즈가 1500 mm^3 를 넘으면 카켁시아형 체중 감소를 나타내는 개체가 출현하기 때문에, 투여 후 Day 17 의 시점에서 컨트롤군이 6 예 중 2 예, 루카파립 단제군이 6 예 중 1 예, 니라파립 단제군이 6 예 중 1 예의 마우스를 체중 감소때문에 안락사하였다. CDH6-ADC 투여군은 단제군, 병용군 모두 체중 감소나 안락사를 실시한 개체는 없었다.

[1083] CDH6-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 결과를 도 33 에 나타낸다. 탈라조파립 단제 투여에 의한 TGI 는 12 % 였다. CDH6-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 66 % 였다. 한편, CDH6-ADC (1) 과 탈라조파립의 병용 투여에서는, 탈라조파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0004$; Dunnett's test에 의해 산출. 이하 동일). 또, CDH6-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 88 %), 강한 병용 효과가 확인되었다.

[1084] CDH6-ADC (1) 과 루카파립의 병용 결과를 도 34 에 나타낸다. 루카파립 단제 투여에 의한 TGI 는 6 % 였다. CDH6-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 66 % 였다. 한편, CDH6-ADC (1) 과 루카파립의 병용

투여에서는, 루카파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.004$). 또, CDH6-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 83 %), 강한 병용 효과가 확인되었다.

[1085] CDH6-ADC (1) 과 니라파립의 병용 결과를 도 35 에 나타낸다. 니라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 10 % 였다. CDH6-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 66 % 였다. 한편, CDH6-ADC (1) 과 니라파립의 병용 투여에서는, 니라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0025$). 또, CDH6-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 76 %), 강한 병용 효과가 확인되었다.

[1086] CDH6-ADC (1) 과 벨리파립의 병용 결과를 도 36 에 나타낸다. 벨리파립 단제 투여에 의한 TGI 는 4.4 % 였다. CDH6-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 66 % 였다. 한편, CDH6-ADC (1) 과 벨리파립의 병용 투여에서는, 벨리파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0013$). 또, CDH6-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 82 %), 강한 병용 효과가 확인되었다.

[1087] CDH6-ADC (1) 과 올라파립의 병용 결과를 도 37 에 나타낸다. 올라파립 단제 투여에 의한 TGI 는 10 % 였다. CDH6-ADC (1) 의 단제 투여에 의한 TGI 는 66 % 였다. 한편, CDH6-ADC (1) 과 올라파립의 병용 투여에서는, 올라파립의 단제 투여보다 유의하게 우수한 종양 증식 억제 효과가 확인되었다 ($P = 0.0025$). 또, CDH6-ADC (1) 의 단제 투여보다 종양 증식 억제율은 높아 (TGI, 79 %), 강한 병용 효과가 확인되었다.

[1088] 서열표 프리텍스트

[1089] 서열 번호 1 : 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1090] 서열 번호 2 : 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열

[1091] 서열 번호 3 : 항 HER3 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1092] 서열 번호 4 : 항 HER3 항체 경사슬의 아미노산 서열

[1093] 서열 번호 5 : 항 TROP2 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1094] 서열 번호 6 : 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열

[1095] 서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1096] 서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열

[1097] 서열 번호 9 : 항 GPR20 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1098] 서열 번호 10 : 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열

[1099] 서열 번호 11 : 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열

[1100] 서열 번호 12 : 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열

도면**도면1**

서열 번호 1 : 항 HER2 항체 중사슬의 아미노산 서열

```
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWQQGT
LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVV
VDVSCHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

도면2

서열 번호 2 : 항 HER2 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFFPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLASKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

도면3

서열 번호 3 : 항 HER3 항체 중사슬의 아미노산 서열

```
QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRTVISVETSKN
QFSLKLSSTVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
```

도면4

서열 번호 4 : 항 HER3 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
D I E M T Q S P D S L A V S L G E R A T I N C R S S Q S V L Y S S S N R N Y
L A W Y Q Q N P G Q P P K L L I Y W A S T R E S G V P D R F S G S G S G T D
F T L T I S S L Q A E D V A V Y Y C Q Q Y Y S T P R T F G Q G T K V E I K R
T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V
Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A
D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C
```

도면5

서열 번호 5 : 항 TROP2 항체 종사슬의 아미노산 서열

```
M K H L W F F L L L V A A P R W V L S Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K
V S C K A S G Y T F T T A G M Q W V R Q A P G Q G L E W M G W I N T H S G V
P K Y A E D F K G R V T I S A D T S T S T A Y L Q L S S L K S E D T A V Y Y
C A R S G F G S S Y W Y F D V W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A
P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V
H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K
P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F
P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G
V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y
K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E
M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P
P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H
N H Y T Q K S L S L S P G K
```

시그널 서열 (1-19), 가변 영역 (20-140), 정상 영역 (141-470)

도면6

서열 번호 6 : 항 TROP2 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
M V L Q T Q V F I S L L L W I S G A Y G D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R
V T I T C K A S Q D V S T A V A W Y Q Q K P G K A P K L L I Y S A S Y R Y T
G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A V Y Y C Q Q H Y I T
P L T F G Q G T K L E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V
V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D
S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S
F N R G E C
```

시그널 서열 (1-20), 가변 영역 (21-129), 정상 영역 (130-234)

도면7

서열 번호 7 : 항 B7-H3 항체 중사슬의 아미노산 서열

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGGTTLTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPPKPKDTLMISRTPETCVVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

도면8

서열 번호 8 : 항 B7-H3 항체 경사슬의 아미노산 서열

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNNSNP
PTFGQQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

도면9

서열 번호 9 : 항 GPR20 항체 종사슬의 아미노산 서열

```
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKPGASVK  
VSCKASGYTFTSYYISWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH  
TNYNEKFGRVTITADKSSSTATMELSSLRSED TAVYY  
CARGAGGFRLRITKFDYWGGQTLTVSSASTKGPSVFP  
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  
GVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTPSSSLGTQTYICNVN  
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVF  
LF PPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV  
DGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK  
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSR  
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKT  
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEA  
LHNHYTQKSLSLSPGK
```

시그널 서열 (1~19), 가변 영역 (20~142), 정상 영역 (143~472)

도면10

서열 번호 10 : 항 GPR20 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR  
VTITCRASKSVSTYIH WYQQKPGKQPKLLIYSAGNLES  
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINEL  
PYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV  
VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD  
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS  
FNRGE C
```

시그널 서열 (1~20), 가변 영역 (21~129), 정상 영역 (130~234)

도면11

서열 번호 11 : 항 CDH6 항체 중사슬의 아미노산 서열

```
MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYY
CARGVYGGFAGGYFD FWGQGT LTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHN A KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWE SNGQ PENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
```

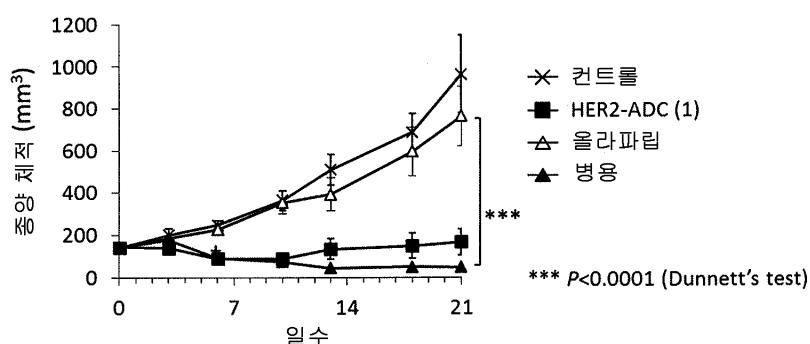
시그널 서열 (1-19), 가변 영역 (20-141), 정상 영역 (142-471)

도면12

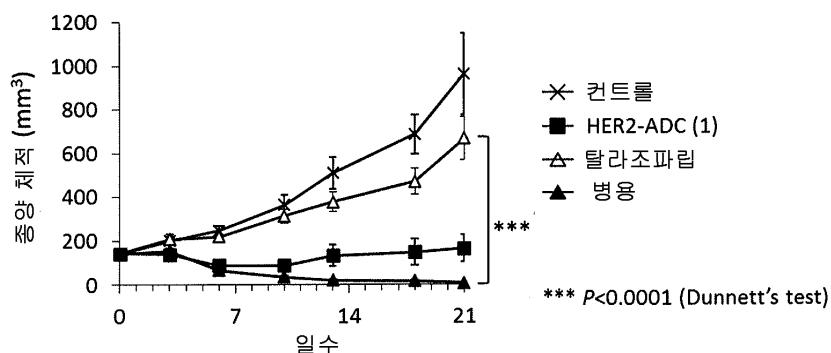
서열 번호 12 : 항 CDH6 항체 경사슬의 아미노산 서열

```
MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WA FGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFR
NRGEC
```

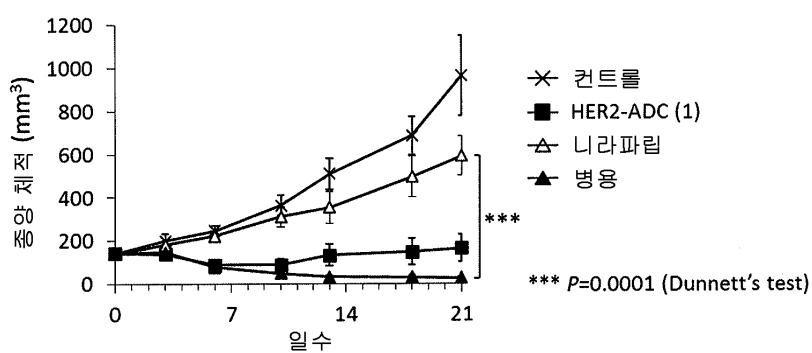
시그널 서열 (1-20), 가변 영역 (21-128), 정상 영역 (129-233)

도면13

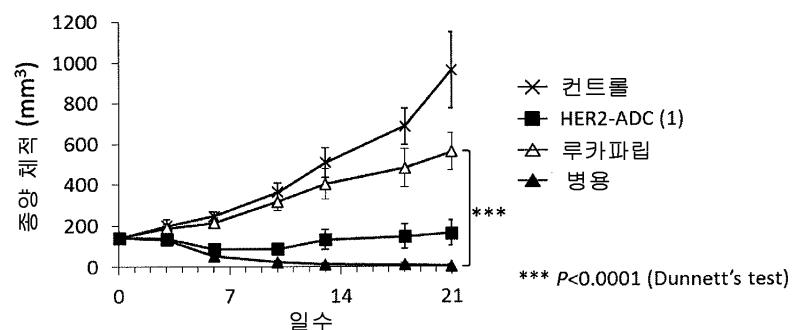
도면14



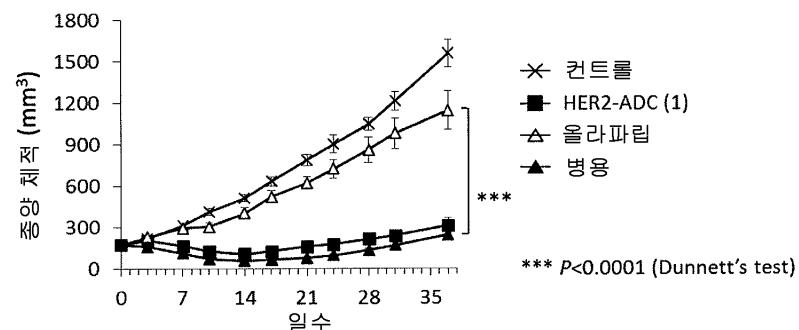
도면15



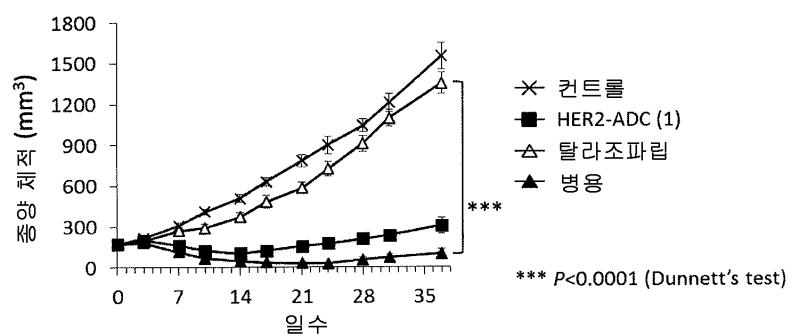
도면16



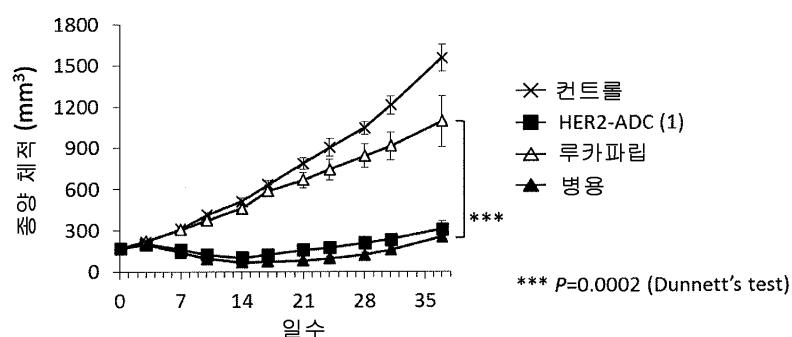
도면17



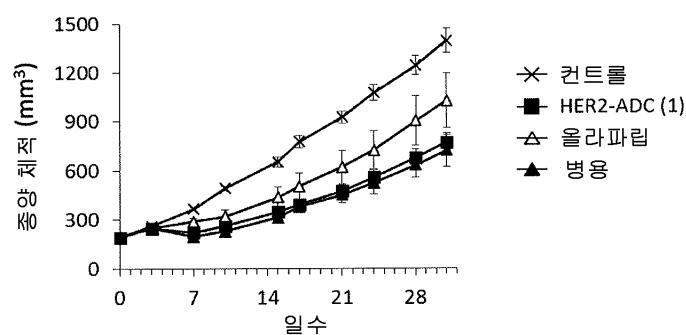
도면18



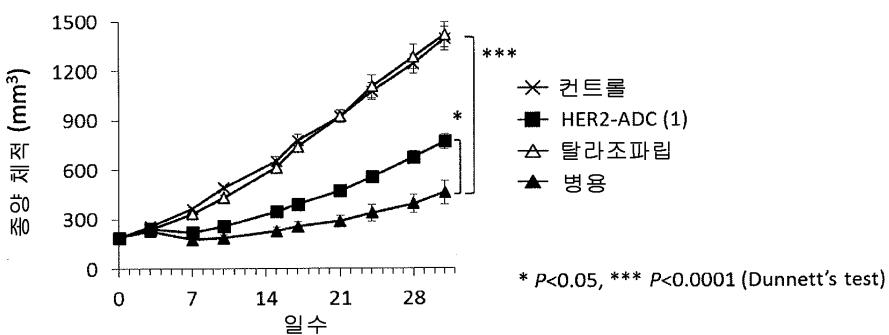
도면19



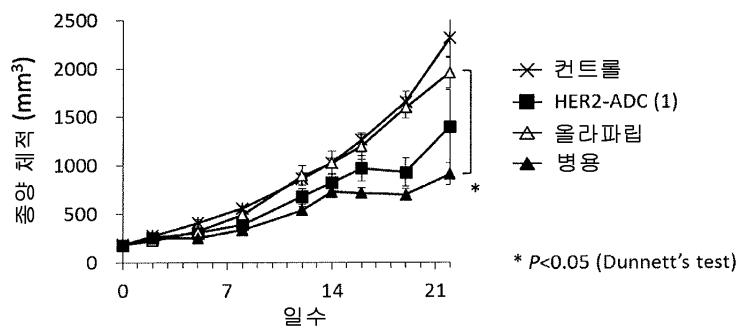
도면20



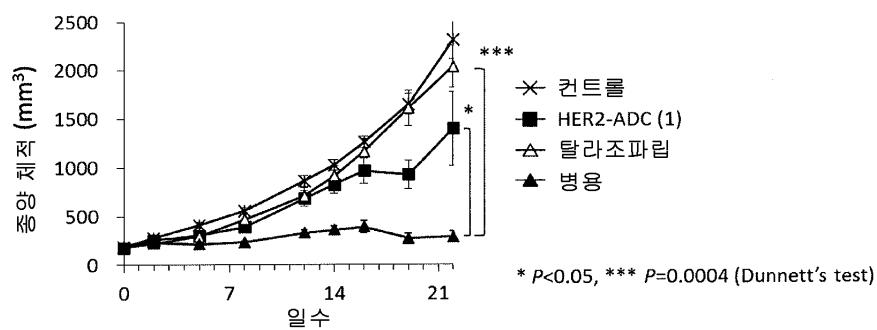
도면21



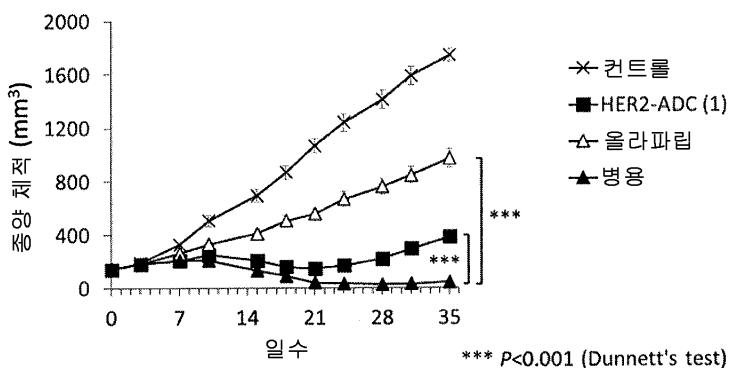
도면22



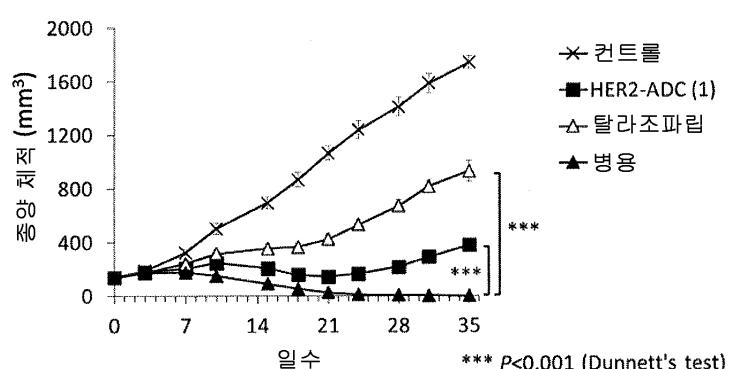
도면23



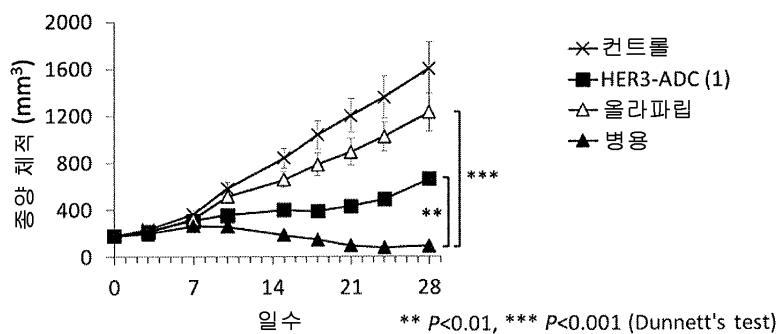
도면24



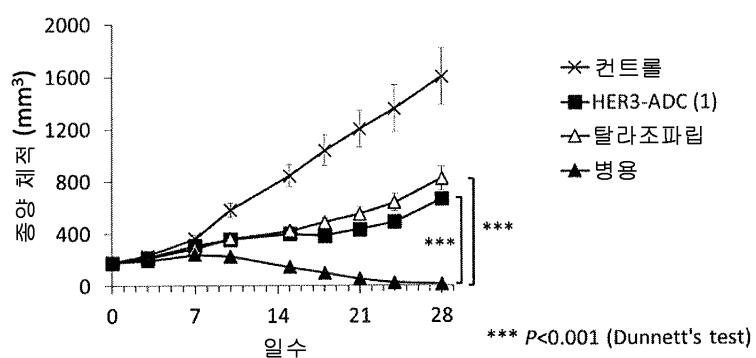
도면25



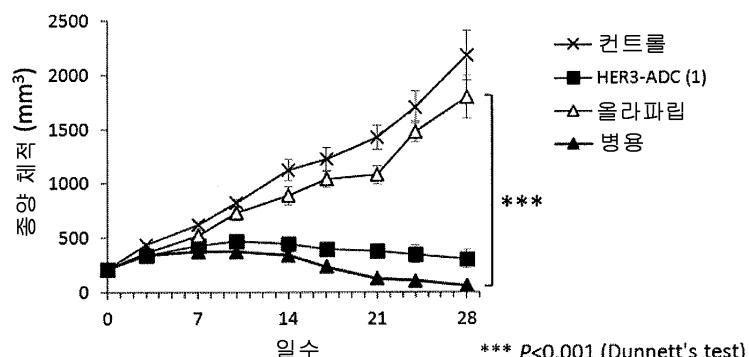
도면26



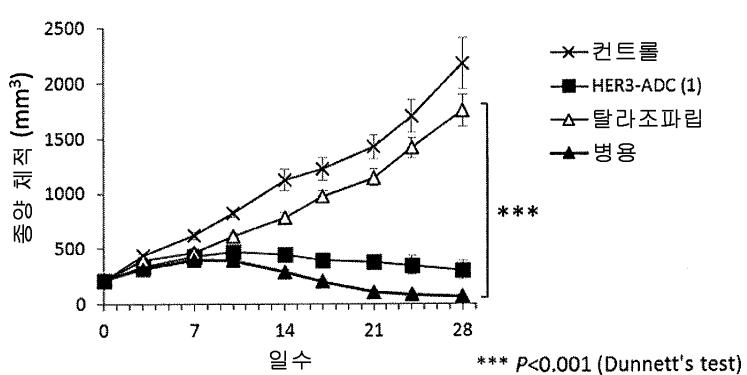
도면27



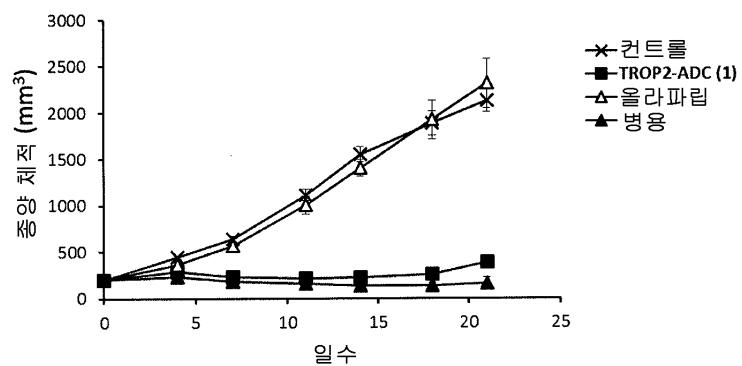
도면28



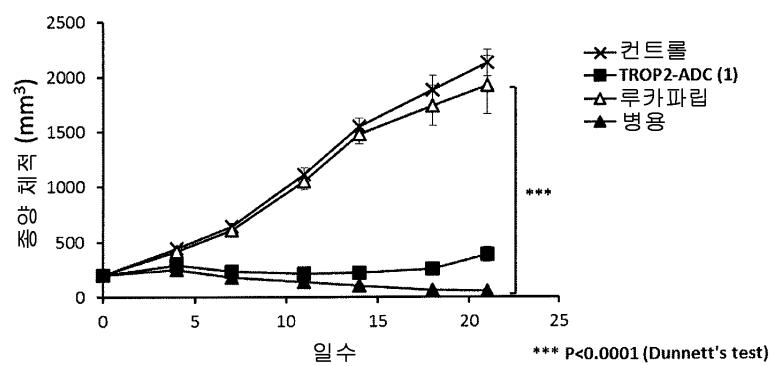
도면29



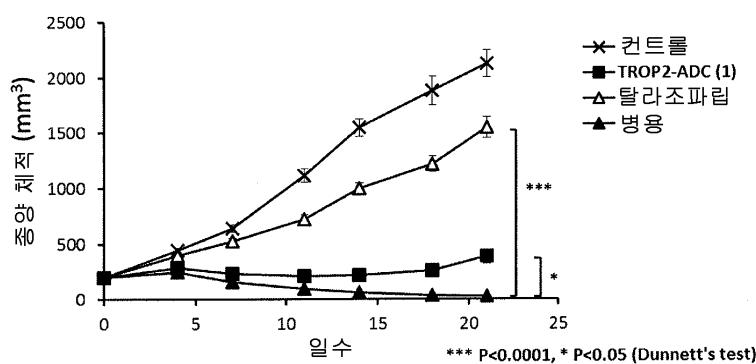
도면30



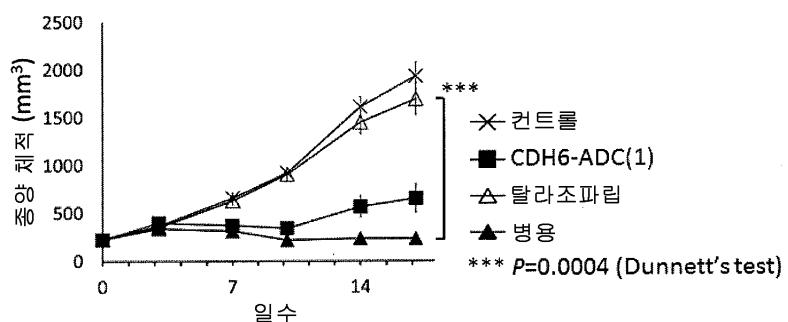
도면31



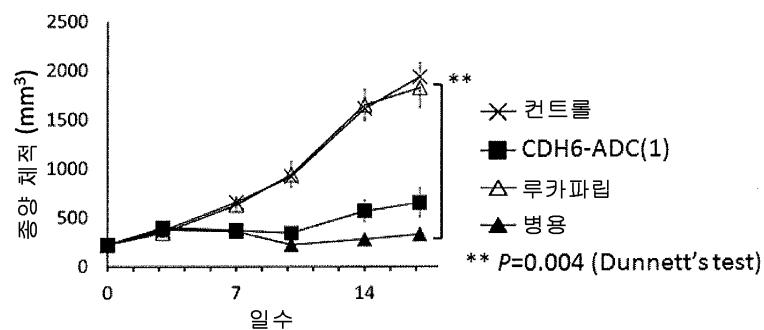
도면32



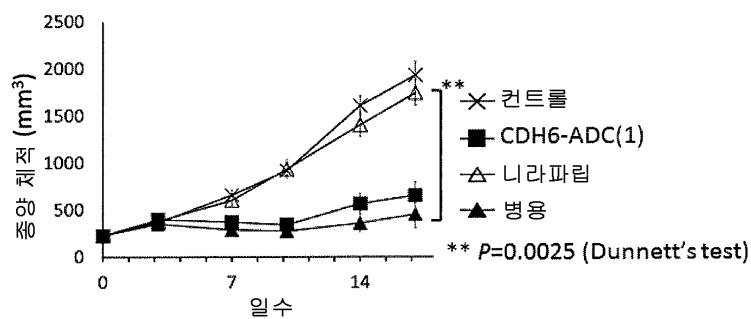
도면33



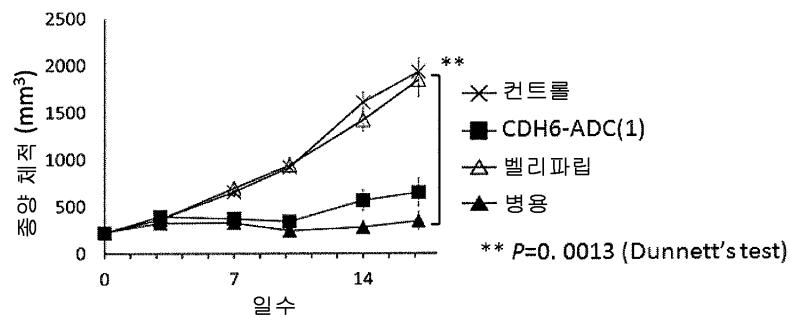
도면34



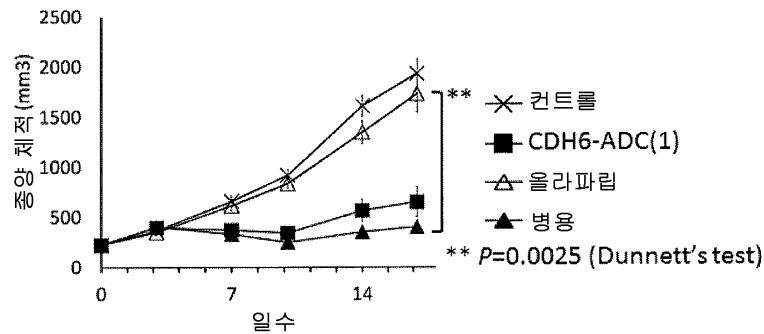
도면35



도면36



도면37



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE WITH PARP INHIBITOR

<130> DSFP1931WO

<150> JP2018-231948

<151> 2018-12-11

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-HER2 antibody

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1	5	10	15
---	---	----	----

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20	25	30
----	----	----

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45
----	----	----

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50	55	60
----	----	----

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gln

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

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

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-HER2 antibody

<400> 2

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 3

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-HER3 antibody

<400> 3

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu

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

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 4

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-HER3 antibody

<400> 4

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser

20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln

85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100	105	110	
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp			
115	120	125	
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
130	135	140	
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu			
145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp			
165	170	175	
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr			
180	185	190	
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser			
195	200	205	
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215	220	
<210> 5			
<211> 470			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Heavy chain of anti-TROP2 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 Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe			
35	40	45	
Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu			
50	55	60	
Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr Ser			

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

115	120	125
-----	-----	-----

Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

130	135	140
-----	-----	-----

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

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

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

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

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

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

260	265	270
-----	-----	-----

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

275	280	285
-----	-----	-----

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

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325	330	335
-----	-----	-----

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 340 345 350
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

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

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

<210> 6
 <211> 234
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Light chain of anti-TROP2 antibody
 <400> 6

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230

<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 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
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
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 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
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
 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> 9

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain of anti-GPR20 antibody

<400> 9

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

35 40 45

Thr Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Lys Tyr Met Gly Phe Ile Asn Pro Gly Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Gly Phe Leu Arg Ile Ile Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 210 215 220
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 225 230 235 240
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450	455	460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
465	470	
<210> 10		
<211> 234		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Light chain of anti-GPR20 antibody		
<400> 10		
Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Trp Ile Ser		
1	5	10
		15
Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser		
20	25	30
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser		
35	40	45
Val Ser Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro		
50	55	60
Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Gly Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser		
65	70	75
		80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
85	90	95
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn		
100	105	110
Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
115	120	125
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
130	135	140
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
145	150	155
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
165	170	175
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		

180	185	190
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
195	200	205
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
210	215	220
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
225	230	
<210> 11		
<211> 471		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Heavy chain of anti-CDH6 antibody		
<400> 11		
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp		
1	5	10
Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys		
20	25	30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe		
35	40	45
Thr Arg Asn Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu		
50	55	60
Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala		
65	70	75
Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr 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 Gly Val Tyr Gly Gly Phe Ala Gly Tyr Phe		
115	120	125
Asp Phe 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> 12

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain of anti-CDH6 antibody

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Asn Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr

100 105 110

Ser Gly Trp Ala 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