(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0150805
(43) 공개일자 2024년10월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/10 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 39/39 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7031618
(22) 출원일자(국제) 2023년03월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/063852
(87) 국제공개번호 WO 2023/172906
국제공개일자 2023년09월14일
(30) 우선권주장
63/317,472 2022년03월07일 미국(US)
63/329,680 2022년04월11일 미국(US)

(71) 출원인
메르사나 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 캠브리지 메모리얼 드라이브 840 (우:02139)
(72) 발명자
부칼리드 라기다 에이
미국 02155 매사추세츠주 메드퍼드 리버스 에지 드라이브 150 아파트먼트 390
세틴바스 나니예
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 서드 스트리트 249 아파트먼트 404
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

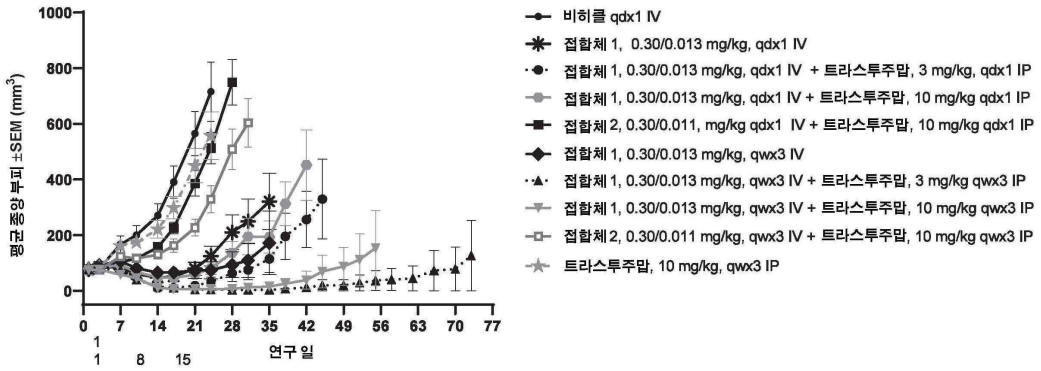
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **STING 효능제를 포함하는 항체 약물 접합체, 조합 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법을 포함하는 조합을 제공한다. 본 개시내용은 또한 치료, 예컨대, 암 치료에서의 조합의 용도도 제공한다.

대 표 도



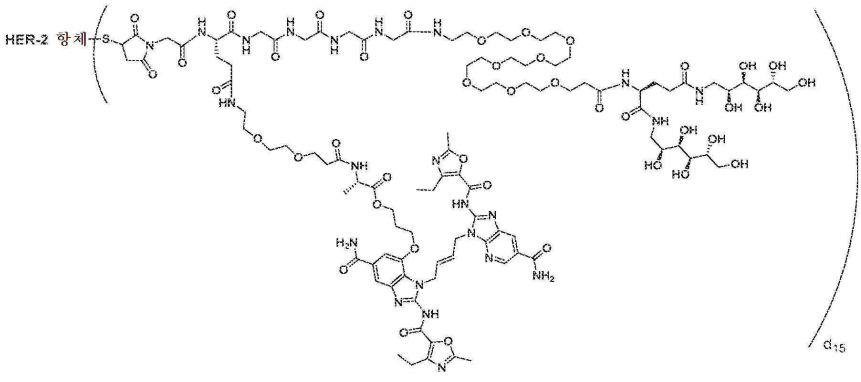
(52) CPC특허분류
A61K 39/3955 (2013.01)
A61K 39/39558 (2013.01)
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6851 (2017.08)
A61K 47/6855 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
C07K 16/1027 (2013.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
(72) 발명자
다멜린 마크 아이
미국 02494 매사추세츠주 니덤 렉싱턴 애비뉴 42
로윈거 티모시 비
미국 01741 매사추세츠주 칼리즐 스쿨 스트리트 352
토더 도린
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 캠브리지 스트리트 1699 아파트먼트 32

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제(agonist) 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역요법을 포함하는 조합 요법으로서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 하기 화학식 (A)의 접합체이고:



(A)

접합체는 아미노산 서열 FTFSSYSMN(서열 번호 5)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDRH1); 아미노산 서열 YISSSSSTIYYADSVKG(서열 번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDRH2); 아미노산 서열 GGHGYFDL(서열 번호 7)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDRH3); 및 아미노산 서열 RASQSVSSSYLA(서열 번호 12)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDRL1); 아미노산 서열 GASSRAT(서열 번호 13)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDRL2); 및 아미노산 서열 QQYHHSPLT(서열 번호 14)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDRL3)을 포함하는 HER2 항체를 포함하고, d_{15}는 약 8인 조합 요법.

청구항 2

제1항에 있어서, XMT-1519 항체가 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 452 내지 531, 서열 번호 1의 잔기 474 내지 553, 또는 서열 번호 16의 잔기 452 내지 531을 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 접합체.

청구항 3

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법을 포함하는 조합.

청구항 4

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 면역요법을 포함하는 조합.

청구항 5

제1항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체가 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법의 효능을 증진시키는 조합.

청구항 6

제3항에 있어서, HER2 표적화된 요법이 HER2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HER2에 특이적으로 결합하는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체 또는 HER2의 소분자 억제제인 조합.

청구항 7

제6항에 있어서, HER2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편이 HER2 항체, HER2 이량체화 억제제 항체 또는 그의 조합인 조합.

청구항 8

제7항에 있어서, HER2 항체 또는 HER2 이량체화 억제제 항체가 트라스투주맙, 페르투주맙 또는 마르게툭시맙 또는 그의 바이오시밀러인 조합.

청구항 9

제6항에 있어서, HER2 표적화된 요법이 트라스투주맙, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 페르투주맙의 조합, 마르게툭시맙, 트라스투주맙의 바이오시밀러, 페르투주맙의 바이오시밀러, 트라스투주맙의 바이오시밀러 및 페르투주맙의 바이오시밀러의 조합, 또는 마르게툭시맙의 바이오시밀러인 조합.

청구항 10

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 트라스투주맙, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 페르투주맙의 조합, 마르게툭시맙, 트라스투주맙의 바이오시밀러, 페르투주맙의 바이오시밀러, 트라스투주맙의 바이오시밀러 및 페르투주맙의 바이오시밀러의 조합, 또는 마르게툭시맙의 바이오시밀러를 포함하는 조합.

청구항 11

제6항에 있어서, HER2에 특이적으로 결합하는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체가 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine)(T-DM1) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(fam-trastuzumab deruxtecan)(트라스투주맙 데룩스테칸)인 조합.

청구항 12

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)을 포함하는 조합.

청구항 13

제6항에 있어서, HER2의 소분자 억제제가 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙인 조합.

청구항 14

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙을 포함하는 조합.

청구항 15

제4항에 있어서, 면역요법이 면역 체크포인트 억제제인 조합.

청구항 16

제15항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 단일클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합인 조합.

청구항 17

제15항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제인 조합.

청구항 18

제17항에 있어서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제가 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙인 조합.

청구항 19

제1항에 있어서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙을 포함하는 조합.

청구항 20

제1항의 조합을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 암이 항문암, 성상세포종, 백혈병, 림프종, 두경부암, 간암, 고환암, 자궁경부암, 육종, 혈관종, 식도암, 안암, 후두암, 구강암(mouth cancer), 중피종, 피부암, 골수종, 구강암(oral cancer), 직장암, 결장직장암, 인후암, 방광암, 유방암, 요로상피암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 결장암, 췌장암, 신장암, 위암 또는 위 식도위 접합부 암(gastric esophagogastric junction cancer)인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 암이 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 결장직장암 또는 비소세포 폐암인 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제 및 접합체가 동시에 투여되는 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법이 동시에 투여되는 방법.

청구항 25

제20항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법이 교대로 또는 순서대로 순차적으로 투여되는 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체가 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법 전에 투여되는 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체가 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법 후에 투여되는 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법이 동일한 제제로 제제화되는 조합.

청구항 29

제1항에 있어서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법이 별개의 제제로 제제화되는 조합.

청구항 30

제1항의 조합 및 투여 지침서를 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2022년 3월 7일 출원된 미국 가출원 제63/317,472호, 및 2022년 4월 11일 출원된 미국 가출원 제63/329,680호에 대한 우선권, 및 그 이익을 주장한다. 상기 출원은 각각 그 내용 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0003] 전자 서열 목록에 대한 참조

[0004] 전자 서열 목록의 내용(MRSN_037_001WO_SeqList_ST26.xml; 크기: 18,657 바이트; 및 작성일: 2023년 3월 1일)은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 인터페론 유전자의 자극제(STING: Stimulator of Interferon Gene)는 세포질 병원체 유래 DNA 및 자기 DNA의 선천 면역 감지를 전파시키는 세포질 세망 내의 수용체이다. STING은 주로 3개의 구조 도메인: (i) N 말단 막횡단 도메인(aa 1-154); (ii) 중앙 구형 도메인(aa 155-341); 및 (iii) C 말단 테일(aa 342-379)을 함유하는 378개의 아미노산 단백질이다. STING은 V 형상의 입체형태로 그의 리간드와 조합되지만, 결합된 리간드를 완전하게 커버하지는 않는 대칭 이량체를 형성할 수 있다. STING 효능제는 STING의 포켓 영역으로 결합될 수 있다. 그러나, STING 활성화 프로세스는 일부 심각한 질환 병태에서 쉽게 억제되어 STING 경로를 불활성화시킨다. 따라서, 효력 있는 STING 효능제의 스크리닝 및 설계는 비만, 간 손상, 당-지질 대사 및 바이러스 감염을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 암 면역 요법 및 다른 감염성 질환 치료에 매우 중요하다. 면역 경로의 특정한 표적화는 암 요법에 대한 기회를 제공하여 잠재적으로는 세포 집단 기반의 치료 접근법보다 더 큰 특이성을 제공한다.

[0006] 항체-약물 접합체(ADC: antibody-drug conjugate)는 항체에 공유 연결된 소분자와 같은 약물로 이루어진다. 항체는 특정 작용 부위에 대하여 조정된 표적화 메커니즘을 나타낸다. 상기 부위에 도달시, ADC는 소분자인 약물을 방출하여 피험체의 신체 전체를 통하여 전신에 분산되는 것과는 반대로 표적화된 방식으로 그의 설계된 기능을 수행할 수 있도록 설계된다. 이러한 표적화된 접근법을 통해 전신 투여시 독성이 될 정도로 높은 용량을 필요로 하는 약물로도 치료가 가능하며, 표적에는 맞되, 종양에서 벗어난 독성의 가능성은 최소화된다.

[0007] 선천 면역계의 중요한 특징은 외래 물질의 인식 및 제거이다. 이러한 병원성 침입체 확인은 병원체 연관 분자 패턴(PAMP: pathogen-associated molecular pattern)으로 공지된 진화적으로 보존된 미생물 구조의 숙주 인식을 통해 이루어진다. 숙주 인식은 예컨대, 패턴 인식 수용체(PRR: pattern recognition receptor)의 활성화와 같은 다중 경로에 의해 이루어질 수 있으며, 이는 궁극적으로 하류 신호전달 이벤트를 유도하고, 면역 반응 증가는 극에 달하게 된다.

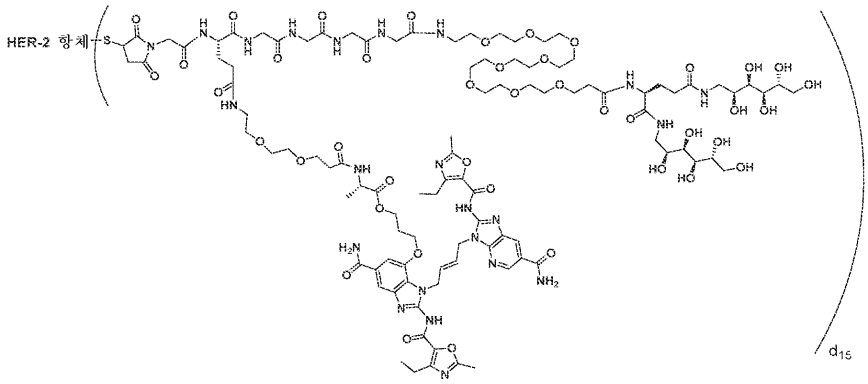
[0008] 본 개시내용의 항체-약물 접합체는 STING의 활성을 조정하며, 따라서, 염증, 알레르기 및 자가면역 질환, 감염성 질환, 암, 전암성 증후군을 포함하나, 이에 제한되지 않는, STING(인터페론 유전자의 자극제) 조정이 유익한 질환, 장애 및/또는 병태의 치료에서, 및 백신 애주번트로서 유익한 치료 효과를 제공할 수 있다. 추가로, 2개 이상의 약물이 특정 투여 요법으로 또는 투여 형태로 사용되는 조합 요법은 2개 이상의 약물의 생물학적 활성에서 상가적 또는 시너지적 효과를 이용함으로써 효능을 증진시킬 수 있다. 질환, 특히, 암 치료를 위한 새로운 면역요법이 여전히 요구되고 있다.

발명의 내용

[0009] 요약

[0010] 일부 측면에서, 본 개시내용은 특히 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트 억제제)을 포함하는 조합 요법으로서, 여기서, 접합체는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0011] 일부 측면에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 하기 화학식 (A)의 접합체이다:



(A)

[0012]

[0013] 여기서, 접합체는 아미노산 서열 FTFSSYSMN(서열 번호 5)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDRH1); 아미노산 서열 YISSSSSTIYYADSVKG(서열 번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDRH2); 아미노산 서열 GGHGYFDL(서열 번호 7)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDRH3); 및 아미노산 서열 RASQSVSSSYLA(서열 번호 12)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDRL1); 아미노산 서열 GASSRAT(서열 번호 13)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDRL2); 및 아미노산 서열 QQYHHSPLT(서열 번호 14)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDRL3)을 포함하는 HER2 항체를 포함하고, d_{15}는 약 8이다.

[0014] 일부 측면에서, 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 HER2 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 452 내지 531, 서열 번호 1의 잔기 474 내지 553, 또는 서열 번호 16의 잔기 452 내지 531을 포함한다.

[0015] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 적어도 하나의 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트 억제제)을 포함하는 조합 요법을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0016] 일부 측면에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트 억제제)의 효능을 증진시킨다.

[0017] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0018] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트 억제제)을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0019] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 HER2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HER2에 특이적으로 결합하는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체, 또는 HER2의 소분자 억제제이다.

[0020] 일부 측면에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HER2에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 또는 적어도 하나의 HER2의 소분자 억제제를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0021] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 HER2 항체, HER2 이량체화 억제제 항체 또는 HER2 항체 및 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합이다.

[0022] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙, 페르투주맙, 그의 조합 또는 마르게툭시맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0023] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙, 페르투주맙, 또는 그의 조합이다.

[0024] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 마르게툭시맙 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0025] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 HER2에 특이적으로 결합하는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체, 예컨대, 예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신(ado-trastuzumab emtansine)(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(fam-trastuzumab deruxtecan)(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)이다.

[0026] 일부 측면에서, 조합은 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)과 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0027] 일부 측면에서, HER2 표적화된 요법은 HER2의 소분자 억제제, 예컨대, 예를 들어, 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙이다.

[0028] 일부 측면에서, 조합은 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙과 함께 조합하여, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0029] 일부 측면에서, 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 HER2에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HER2에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 또는 적어도 하나의 HER2의 소분자 억제제와 조합하여 투여된다.

[0030] 일부 측면에서, 본 개시내용의 조합 및 방법에 적합한 면역 체크포인트 억제제는 단일클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합이다.

[0031] 일부 측면에서, 본 개시내용의 조합 및 방법에 적합한 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다.

[0032] 일부 측면에서, 조합은 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제와 조합하여 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0033] 일부 측면에서, 조합은 면역 체크포인트 억제제, 예컨대, 예를 들어, 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙과 조합하여 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 측면에서, 조합은 도스타를리맙과 조합하여 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 측면에서, 조합은 펨브롤리주맙과 조합하여 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0034] 일부 측면에서, 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 면역 체크포인트 억제제, 예컨대, 예를 들어, 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙과 조합하여 투여된다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 도스타를리맙과 조합하여 투여된다. 일부 측면에서, 본 개시내용의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다.

[0035] HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 조합은 피험체에서 예컨대, 예를 들어, 암과 같은 병리를 치료하는 데 유용하다. 예를 들어, 본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 피험체에서 암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0036] 일부 실시양태에서, 암은 예를 들어, 항문암, 성상세포종, 백혈병, 림프종, 두경부암, 간암, 고환암, 자궁경부암, 육종, 혈관종, 식도암, 안암, 후두암, 구강암(mouth cancer), 중피종, 피부암, 골수종, 구강암(oral cancer), 직장암, 결장직장암, 인후암, 방광암, 유방암, 요로상피암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC: non-small cell lung cancer), 결장암, 췌장암, 신장암, 위암 및 위 식도위 접합부 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC), 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 유방암의 증상, 위암의 증상, 위 식도위 접합부 암의 증상, 비소세포 폐암(NSCLC)의 증상, 또는 결장직장암의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0038] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0039] 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는

그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 HER2+ 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 HER2- 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에서 전이성 HER2+ 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 전이성 HER2+ 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 조합 요법은 3회 이상의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 전이성 HER2+ 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0040] 일부 측면에서, 본원에서 제공되는 방법 및 용도의 측면 중 임의의 것에서 사용되는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 질환의 임의의 병기에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 조합 요법은 조기 암부터 전이성 암까지 임의 병기의 암을 앓는 환자에게 투여될 수 있다.

[0041] 본 방법 및 용도의 측면 중 임의의 것에서 사용되는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 또 다른 치료제 없이, 또는 하나 이상의 화학요법제 또는 다른 작용제(agent)와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 추가 작용제는 본원에 기술된 독소 중 하나이다. 일부 측면에서, 추가 작용제는 (1) EGFR 억제제(예컨대, 티로신 키나제 억제제 또는 표적화된 항EGFR 항체), (2) BRAF 억제제, (3) ALK 억제제, (4) 호르몬 수용체 억제제, (5) mTOR 억제제, (6) VEGF 억제제, 또는 (7) 암 백신이다. 일부 측면에서, 추가 작용제는 표준, 1차 화학요법제, 예컨대, 예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla), 라파티닙, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 에베롤리무스, 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 메게스트롤 아세테이트, 플루옥시메스테론, 에티닐 에스트라디올, 파클리탁셀, 카페시타빈, 젬시타빈, 에리불린, 비노렐빈, 사이클로포스파미드, 카보플라틴, 도세탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 시스플라틴, 에피루비신, 익사베필론, 독소루비신, 플루오로우라실, 옥살리플라틴, 플루오로피리미딘, 이리노테칸, 라무시루맙, 미토마이신, 류코보린, 세툭시맙, 베바시주맙, 에를로티닙, 아파티닙, 크리조티닙, 페메트렉시드, 세리티닙, 에토포시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 이포스파미드, 리포솜 독소루비신, 토포테칸, 알트레타민, 멜팔란 또는 류프롤리드 아세테이트이다. 일부 측면에서, 추가 작용제는 캐싸일라(Kadcyla)(아도-트라스투주맙 엠탄신)이다.

[0042] 일부 측면에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 및 추가 작용제(들)를 포함하는 조합은 단일 치료 조성물로 제제화되고, 성분은 동시에 투여된다. 대안적으로, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 및 추가 작용제는 있다면, 서로 분리되어 있고, 예컨대, 이는 각각 별개의 치료 조성물로 제제화되고, 동시에 투여되거나, 또는 치료 요법 중에 다른 시점에 투여될 수 있다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합 투여 전에 투여되고; HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합 투여 후에 투여된다. 본원에 기술된 바와 같이, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합은 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여된다.

[0043] 본 개시내용에 따른 약학 조성물은 적합한 담체를 포함할 수 있다. 상기 약학 조성물은 예컨대, 예를 들어, 진단 키트와 같은 키트에 포함될 수 있다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 맥락상 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 단수 형태는 또한 복수 형태를 포함한다. 본원에 기술된 것과 유사하거나, 등가인 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기 기술된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에서 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 선행 기술로 인정되지 않는다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 상기 물질, 방법 및 예는 단지 예시를 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도하지 않는다. 본원에 개시된 화합물의 화학 구조식 및 명칭 사이에 상충하는 경우, 화학 구조식이 우선할 것이다.

[0045] 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 자명할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 SKOV3 종양 보유 마우스에서의 다양한 용량 수준 및 투여 요법에서 접합체 1, 트라스투주맙, 접합체 2 및 트라스투주맙의 조합, 및 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합의 항종양 효능을 보여주는 그래프이다.

도 2는 JIMT-1 종양 보유 마우스에서의 다양한 용량 수준 및 투여 요법에서 접합체 1; 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합; 접합체 1 및 페르투주맙의 조합; 접합체 1, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합; 접합체 2 및 트라스투주맙의 조합; 접합체 2 및 페르투주맙의 조합; 및 접합체 2, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합의 항종양 효능을 보여주는 그래프이다.

도 3은 SNU-5 종양 보유 마우스에서의 다양한 용량 수준 및 투여 요법에서 접합체 1; 접합체 2; 트라스투주맙; 페르투주맙; 트라스투주맙 및 페르투주맙의 조합; 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합; 접합체 1 및 페르투주맙의 조합; 및 접합체 1, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합의 항종양 효능을 보여주는 그래프이다.

도 4는 JIMT-1 종양 보유 마우스에서의 다양한 용량 수준 및 투여 요법에서 접합체 1; 접합체 2; 엔허투(Enhertu); 및 접합체 1 및 엔허투의 조합의 항종양 효능을 보여주는 그래프이다.

도 5는 EMT6-RHER2_MSA 종양 보유 마우스에서의 다양한 용량 수준 및 투여 요법에서 접합체 3; 접합체 4; 항PD-1 RMP1-14; 접합체 3 및 항PD-1 RMP1-14의 조합; 및 접합체 4 및 항PD-1 RMP1-14의 조합의 항종양 효능을 보여주는 그래프이다.

도 6a 및 6b는 각각 EMT-6-MSA 세포 또는 CT26 결장/결장직장암 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4로 처리된 마우스의 종양 부피를 보여주는 그래프이다. 도 6c 및 6d는 각각 EMT-6-MSA 세포 또는 CT26 결장/결장직장암 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4 및 항PD-1 RMP1-14로 처리된 마우스의 종양 부피를 보여주는 그래프이다.

도 7은 비히클, 대조군 ADC, 및 접합체 1(HER2 표적화된 STING 효능제 ADC)로 처리된 뮤린 및 인간 SKOV3 종양에서의 PD-L1 발현을 도시한 일련의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 상세한 설명

[0048] 본 개시내용은 신규한 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체, 이를 함유하는 약학 조성물, 및 접합체의 다양한 용도를 제공한다.

[0049] ***정의***

[0050] 본원에 기술된 본 개시내용의 중간체 화합물 및/또는 화합물에 제공된 화학 명칭은 상기 화합물의 호변이성질체 표현 중 어느 하나를 지칭할 수 있다(일부 경우에서, 상기 대체 명칭은 실험과 함께 제공된다). 명명된 화합물(본 개시내용의 중간체 화합물 또는 화합물) 또는 구조적으로 도시된 화합물(본 개시내용의 중간체 화합물 또는 화합물)에 대한 임의의 언급은 상기 화합물의 쯔비터이온 형태를 포함한 모든 호변이성질체 형태 및 그의 임의의 혼합물을 포함하고자 하는 것으로 이해하여야 한다.

[0051] "일부 측면에서," "본 개시내용의 일부 측면에서," 및 "본 개시내용의 화합물의 일부 측면에서"라는 용어는 적절할 경우, 상호교환적으로 사용될 수 있다는 점을 이해하여야 한다.

[0052] "약," "대략" 또는 "근사치"라는 용어는 수치 값과 관련하여 사용될 때, 값의 모음 또는 범위가 포함된다는 것을 의미한다. 일부 측면에서, "약 X"는 X의 ±25%, ±20%, ±15%, ±10%, ±5%, ±2%, ±1%, ±0.5%, ±0.2% 또는 ±0.1%인 값 범위를 포함하며, 여기서, X는 수치 값이다. 일부 측면에서, "약"이라는 용어는 지정된 값보다 5% 더 많거나, 또는 더 적은 값 범위를 지칭한다. 일부 측면에서, "약"이라는 용어는 지정된 값보다 2% 더 많거나, 또는 더 적은 값 범위를 지칭한다. 일부 측면에서, "약"이라는 용어는 지정된 값보다 1% 더 많거나, 또는 더 적은 값 범위를 지칭한다.

[0053] 달리 명시되지 않는 한, 값을 범위로 언급하는 것은 단지 상기 범위 내에 포함된 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서의 역할을 하도록 의도되는 것이며, 각각의 개별 값은 마치 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에서 사용된 범위는 달리 언급되지 않는 한, 범위의 두 한계를 포함한다. 일부 측면에서, "x는 1 내지 6 사이의 정수" 및 "x는 1 내지 6의 정수"라는 표현은 둘 모두 "x는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6"을 의미하며, 즉 "X와 Y 사이" 및 "X에서 Y까지의 범위"라는 용어는 X와 Y 및 그 사이의 정수를 포함한

다.

[0054] 본원에서 사용되는 바, 용어 "HER2"(ErbB-2, NEU, HER-2, 및 CD340으로도 공지)는 본원에서 사용될 때, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(SwissProt P04626)를 지칭하고, 종양 세포를 비롯한 세포에 의해 천연적으로 발현되거나, 또는 HER2 유전자가 형질감염된 세포에서 발현된 HER2의 임의의 변이체, 이소폼 및 종 호몰로그를 포함한다. 종 호몰로그는 레서스 원숭이 HER2(마카카 물라타(*macaca mulatta*); 진뱅크(Genbank) 수탁 번호 GI:109114897)를 포함한다. 상기 용어는 동의어이며, 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 바, 용어 "HER2 항체" 또는 "항HER2 항체"는 항원 HER2에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 는 가장 넓은 의미로 사용되며, 원하는 항원 결합 활성을 보이는 한, 단일클론 항체, 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예컨대, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다양한 항체 구조를 포함한다. 항체 아미노산의 넘버링은 카바트 EU 인덱스(Kabat EU Index)를 따른다(문헌 [Kabat, E.A., et al., Sequences of Protein of immunological interest, Fifth Edition, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office (1991)] 참조).

[0057] 용어 "항체 단편"은 무손상 항체의 일부를 구성하고, 무손상 항체가 결합하는 항원에 결합하는, 무손상 항체 이외의 분자를 지칭한다. 항체 단편의 예로는 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2; 디아바디; 선형 항체; 단일쇄 항체 분자 (예컨대, scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0058] 본원에서 사용되는 바, 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체"라는 용어는 경쟁 검정에서 참조 항체의 그이 항원에의 결합을 50% 이상만큼 차단하는 항체를 지칭하고, 반대로, 참조 항체는 경쟁 검정에서 항체의 그의 항원에의 결합을 50% 이상만큼 차단한다. 예시적인 경쟁 검정을 본원에서 제공한다.

[0059] 본원에서 2개 이상의 항체와 관련하여 사용될 때, "~와 경쟁한다" 또는 "~와 교차 경쟁한다"라는 용어는 2개 이상의 항체가 HER2에의 결합에 대하여 경쟁한다는 것을 의미한다. 항체가 하나 이상의 다른 항체와 25% 이상 경쟁한다면, 항체는 하나 이상의 다른 항체가 HER2에 결합하는 것을 "차단" 또는 "교차 차단"하는 것이며, 여기서, 25%-74%는 "부분 차단"을 나타내고, 75%-400%는 "완전 차단"을 나타낸다. 맥락상 달리 정의되거나, 또는 부정되지 않는 한, 본원에서 사용될 때, "~와 경쟁한다," "~와 교차 경쟁한다," "차단한다" 또는 "교차 차단한다"라는 용어는 또한 상기 항체 쌍을 포함하도록 의도된다.

[0060] 용어 "에피토프"는 항체가 결합하는 항원 분자 상의 특정 부위를 지칭한다.

[0061] 본원에서 사용되는 바, "독립적으로"라는 용어는 1 초과의 치환기가 다수의 가능한 치환기로부터 선택될 경우, 상기 치환기는 동일하거나, 또는 상이할 수 있다는 것을 의미한다.

[0062] 본원에서 사용되는 바, "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험비에 상응하는, 화합물, 접합체, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0063] 본원에서 사용되는 바, 용어 "약학 조성물"은 특정 질환 또는 병태를 앓는 피험체를 치료하기 위해 피험체, 예컨대, 포유동물 또는 인간에게 투여하고자 하는 적어도 하나의 치료제를 포함하는 혼합물, 제제, 또는 용액을 지칭한다. 본 약학적 조합물은 예컨대, 당의정, 정제, 캡슐 또는 좌제 또는 앰플과 같이 장 또는 비경구 투여에 적합한 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 달리 명시되지 않는다면, 이들은 예를 들어, 당업자가 쉽게 알 수 있는 다양한 통상적인 혼합, 분쇄, 직접 압축, 과립화, 당 코팅, 용해, 동결 건조 공정 또는 제조 기술에 의해 그 자체로 공지된 방식으로 제조된다. 개별 용량의 각 투여 형태에 포함된 조합 파트너의 단위 함량은 그 자체로 유효량을 구성할 필요가 없는데, 그 이유는 필요한 유효량은 다수의 투여 단위를 투여함으로써 도달할 수 있기 때문이라는 것을 이해할 것이다. 당업자는 통상의 실험을 통해 과도한 부담 없이 투여 형태의 특정한 원하는 특성과 관련하여 상기 언급된 담체 중 하나 이상을 선택할 수 있다. 사용된 각 담체의 양은 당업계에서 통상적인 범위 내에서 달라질 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물은 멸균 주사제, 예컨대, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 상기 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산화제 또는 습윤화제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사제는 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 1,3-부탄-디올 용액) 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액이거나, 또는 동결건조 분말로 제조될 수 있다. 사용할 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극(bland) 고정유가 사용될 수 있다. 추가로, 예컨대, 올레산과 같은 지방산

도 주사제 제조에 사용될 수 있다.

[0064] 본원에서 사용되는 바, "치료하는" 또는 "치료하다"라는 용어는 질환, 병태, 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 환자를 관리하고, 케어하는 것을 기술하며, 본 개시내용의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 다형체 또는 용매화물을 투여하여 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 또는 질환, 병태 또는 장애를 제거하는 것을 포함한다. "치료하다"라는 용어는 또한 시험관내에서 또는 동물 모델에서 세포를 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0065] 본원에서 사용되는 바, "예방하는," "예방하다," 또는 ~로부터 보호하는"이라는 용어는 상기 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증 발병을 감소시키거나, 또는 제거하는 것을 기술한다.

[0066] 본원에서 사용되는 바, 용어 "피험체"는 인간 및 비인간 동물 뿐만 아니라, 세포주, 세포 배양물, 조직 및 기관을 포함한다. 일부 실시양태에서, 피험체는 포유동물이다. 포유동물은 예컨대, 인간 또는 적절한 비인간 포유동물, 예컨대, 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 피험체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 일부 실시양태에서, 피험체는 인간이다.

[0067] 본원에서 사용되는 바, "그를 필요로 하는 피험체"라는 용어는 질환을 앓거나, 또는 질환 발병 위험이 증가된 피험체를 지칭한다. 그를 필요로 하는 피험체는 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓는 것으로 이전에 진단받았거나, 또는 확인된 피험체일 수 있다. 그를 필요로 하는 피험체는 또한 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓고 있는 피험체일 수 있다. 대안적으로, 그를 필요로 하는 피험체는 일반 집단 대비 상기 질환 또는 장애가 발생할 위험이 증가된 피험체(즉, 일반 집단 대비 상기 장애가 발생할 소인이 있는 피험체)일 수 있다. 그를 필요로 하는 피험체는 본원에 개시된 질환 또는 장애(즉, 치료에 반응하지 않거나, 아직 반응하지 않은 본원에 개시된 질환 또는 장애)에 대해 내성이 있거나, 또는 저항성을 띨 수 있다. 피험체는 치료 시작시 저항성을 띨 수 있거나, 또는 치료 중에 저항성을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 피험체는 본원에 개시된 질환 또는 장애에 대한 모든 공지된 효과적인 치료법을 받았고, 실패한 피험체이다. 일부 실시양태에서, 그를 필요로 하는 피험체는 적어도 하나의 이전 요법을 받은 피험체이다.

[0068] 용어 "치료 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는 조직 시스템, 동물 또는 인간에서, 치료되는 질환, 증후군, 병태, 또는 장애의 증상의 완화 또는 부분적 완화를 포함하는, 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 본 개시내용의 접합체를 비롯한, 활성 화합물 또는 약학적 제제의 양을 지칭한다.

[0069] "유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되었을 때, 본원에서 정의된 바와 같이 효과적으로 치료 또는 예방하는 데 충분한 접합체의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 상기 양에 상응하는 주어진 접합체의 양은 예컨대, 특정 접합체(예컨대, 특정 접합체의 효력(pIC_{50}), 효능(EC_{50}) 및 생물학적 반감기), 질환 병태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 환자의 아이덴티티(예컨대, 연령, 크기 및 체중)와 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다. 유사하게, 접합체의 치료 지속 기간 및 투여 기간(투여 사이의 기간 및 투여 타이밍, 예컨대, 식전/식사와 함께/식후)은 치료를 필요로 하는 포유동물의 아이덴티티(예컨대, 체중), 특정 접합체 및 그의 특성(예컨대, 약동학적 특성), 질환 또는 장애 및 그의 중증도, 및 사용되는 특정 조성물 및 방법에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0070] 용어 "조성물"은 치료 유효량으로 지정된 성분을 포함하는 생성물 뿐만 아니라, 지정된 양의 지정된 성분의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 지칭한다.

[0071] 본원에서 사용되는 바, 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로나 다르게는, 바람직하지 않은 것이 아닌 약학 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 수의학적 용도 뿐만 아니라, 인간의 약학적 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 1종 및 1종 초과의 상기 부형제, 둘 모두를 포함한다.

[0072] 본원에서 사용되는 바, 용어 "STING 효능제"는 예컨대, STING에 결합하고/거나, (예컨대, STING 기능과 연관된 분자의 활성화를 특징으로 하는) 하류 신호 전달을 유도함으로써 STING과 상호작용할 수 있는 화합물 또는 모이어티를 지칭한다. 이는 STING, IRF3 및/또는 NF-kB의 직접 인산화를 포함하며, STAT6도 포함할 수 있다. 일부 측면에서, STING 경로 활성화는 1형 인터페론(주로 IFN-a 및 IFN-b)의 생산 증가 및/또는 인터페론 자극 유전자의 발현을 초래한다.

[0073] 본원에서 사용되는 바, 용어 "STING 효능제 약물 모이어티"는 STING 효능제로부터 유래되고, STING과 상호작용할 수 있는 모이어티를 지칭한다. 일부 측면에서, STING 효능제 약물 모이어티는 모이어티가 본 개시내용의 접

합체의 나머지 부분에 연결될 수 있도록 허용하는 STING 효능제로터 유래된 모이어티이다.

[0074] 본원에서 사용되는 바, "면역요법"은 면역계 또는 면역계의 구성 요소를 활성화시키거나, 또는 억제시키는 작용제를 지칭한다. 대표적인 면역요법으로는 단일 클론 항체, 면역 체크포인트 억제제, 백신, 사이토카인 요법, 적응 세포 요법, 또는 면역계 조정제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본원에서 사용되는 바, "면역 체크포인트 억제제" 또는 "면역 체크포인트 억제화제" 또는 "면역 체크포인트 차단화제" 또는 "면역 체크포인트 조정제"는 억제 면역 체크포인트 단백질에 결합하여 그의 활성을 차단함으로써 면역계가 종양 세포를 인식하고, 지속적인 면역요법 반응을 허용할 수 있도록 하는 작용제를 지칭한다. 억제는 입체적 또는 알로스테릭일 수 있는 경쟁적 또는 비경쟁적 억제일 수 있다. 면역 체크포인트 단백질이 면역 자극 단백질인 경우, 면역 체크포인트 억제제는 자극 면역 체크포인트 단백질에 결합하여 활성화시키거나, 또는 예컨대, 자극 면역 체크포인트 단백질의 억제제에 결합 또는 비활성화하는 것과 같이 방해하여 억제함으로써 면역 자극 단백질의 활성을 촉진시키는 역할을 한다. 면역 체크포인트 억제제의 한 예로는 항면역 체크포인트 단백질 항체가 있다.

[0076] 본원에서 사용되는 바, "면역 체크포인트"는 부수적 조직 손상을 최소화하기 위해 자가 내성을 유지하고, 주변 조직에서 생리적 면역 반응의 지속 시간 및 진폭을 조정하는 역할을 담당하는 면역계의 억제 경로를 지칭한다. 면역 체크포인트는 면역 체크포인트 단백질에 의해 조절된다.

[0077] 본원에서 사용되는 바, "면역 체크포인트 단백질"은 예를 들어, 면역 반응의 정도를 조절 또는 조정하는 수용체(예컨대, CTLA4 또는 PD-1) 또는 리간드(예컨대, PD-L1)와 같은 단백질을 지칭한다. 면역 체크포인트 단백질은 억제성이거나, 자극성일 수 있다. 특히, 면역 체크포인트 단백질은 면역 반응의 활성화에 대해 억제성이다. 따라서, 억제성 면역 체크포인트 단백질의 억제는 예컨대, T 세포 활성화 및 증식과 같은 면역 반응을 자극하거나, 또는 활성화시키는 역할을 한다.

[0078] 본원에서 사용되는 바, "조합 요법"은 질환 또는 장애를 치료하기 위해 피험체가 2개 이상의 치료제, 예컨대, 적어도 2개의 또는 적어도 3개의 치료제를 받는 치료를 지칭한다. 본원의 목적을 위해, 조합 요법은 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 사용하는 요법을 포함한다.

[0079] 본원에서 사용되는 바, "공투여," "공투여하는" 또는 "공투여된"이란, 적어도 2개의 상이한 치료제를 시간상 충분히 가깝게 투여하는 것을 지칭한다. 상기 투여는 동시 투여를 포함하여 어느 순서로든 수행될 수 있을 뿐만 아니라, 몇 초에서 최대 며칠 간격까지 시간적으로 간격을 둔 순서로 수행될 수도 있다. 상기 투여는 또한 1종의 작용제 및/또는 독립적으로 다른 작용제의 1회 초과의 투여를 포함할 수 있다. 작용제 투여는 동일하거나, 또는 상이한 경로를 통해 수행될 수 있다.

[0080] 의약 투여와 관련하여 본원에서 사용되는 "동시 투여"라는 용어는 개별 의약이 동시에 피험체 내에 존재하도록 의약을 투여하는 것을 지칭한다. (동일 또는 대체 경로를 통한) 의약의 동시(concomitant) 투여 외에도, 동시(simultaneous) 투여는 의약을 상이한 시점에 (동일 또는 대체 경로를 통해) 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0081] 본원에서 사용되는 바, 용어 "적어도 하나의" 항목 또는 "하나 이상의" 항목은 각각 목록으로부터 선택되는 단일 항목 뿐만 아니라, 목록으로부터 선택되는 2개 이상의 항목의 혼합물을 포함한다.

[0082] 본원에서 사용되는 바, 용어 "면역 반응"은 하기 중 임의의 하나 이상의 것에 관한 것이다: 특이적 면역 반응, 비특이적 면역 반응, 특이적 및 비특이적 반응, 둘 모두, 선천 반응, 1차 면역 반응, 적응 면역, 2차 면역 반응, 기억 면역 반응, 면역 세포 활성화, 면역 세포 증식, 면역 세포 분화 및 사이토카인 발현.

[0083] 본 개시내용의 접합체는 STING의 효능작용에 의해 영향을 받는 바이러스 감염, 질환, 증후군, 병태 또는 장애를 치료 또는 호전시키는 방법에 유용하다. 상기 방법은 상기 치료, 호전 및/또는 예방을 필요로 하는 동물, 포유동물 및 인간을 비롯한 피험체에게 본 개시내용의 접합체 또는 그의 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염을 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함하고/거나, 그로 구성되고/거나, 본질적으로 그로 이루어진다.

[0084] 본원에서 사용되는 바, 용어 "개시내용의 접합체(들)" 또는 "본 개시내용의 접합체(들)"는 임의 형태의, 즉, 그의 임의의 호변이성체 형태, 임의의 이성체 형태, 임의의 염 또는 비염 형태(예컨대, 유리 산 또는 염기 형태로서, 또는 그의 염으로서, 특히, 약학적으로 허용되는 염으로) 및 임의의 물리적 형태(예컨대, 비고체 형태(예컨대, 액체 또는 반고체 형태) 및 고체 형태(예컨대, 비정질 또는 결정 형태, 특정 다형체 형태, 수화물 형태(예

컨대, 모노-, 디- 및 반-수화물)를 포함하는 용매화물 형태) 및 다양한 형태의 혼합물 포함)의 본원에서 정의된 바와 같은 접합체를 의미한다.

[0085] 따라서, 본원에서 개시된 바와 같은 접합체는 그의 임의의 염 또는 비염 형태 및 임의의 물리적 형태 및 다양한 형태의 혼합물로 본 개시내용 내에 포함된다. 상기의 것은 본 개시내용에 포함되지만, 본 개시내용의 접합체는 그의 염 또는 비염 형태에서, 및 임의의 물리적 형태에서 다양한 수준의 활성, 상이한 생체이용성 및 제제화를 위한 상이한 취급 특성을 가질 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0086] 설명 전체에서 조성물이 특정 성분을 갖거나, 포함하거나(including), 또는 포함하는(comprising) 것으로 기술되는 경우, 상기 조성물은 또한 언급된 성분으로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 구성되는 것으로 간주되는 것으로 이해된다. 유사하게, 방법 또는 프로세스가 특정 프로세스 단계를 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 기술되는 경우, 프로세스는 또한 언급된 프로세싱 단계로 이루어지거나, 또는 본질적으로 그로 이루어진다. 추가로, 본 발명이 계속 작동 가능하다면, 특정 작용을 수행하기 위한 순서 또는 단계의 순서는 중요하지 않은 것으로 이해하여야 한다. 게다가, 2개 이상의 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

[0087] 본원에 사용된 모든 비율(%) 및 비는 달리 명시되지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시내용의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 자명하다. 제공된 실시예는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 청구된 본 개시내용을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여 기술자는 본 개시내용을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법을 확인 및 사용할 수 있다.

[0088] **HER2 항체**

[0089] 일부 측면에서, 접합에 적합한 HER2 항체는 가용성 형태로 또는 막 결합하에(즉, 세포 표면에서 발현될 때) 인간 HER2에 결합한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 HER2에 결합하고, 인간화 항체이거나, 또는 완전히 인간 항체인 단일클론 항체를 제공한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 HER2에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 제공한다. 상기 항체는 본원에서 총칭하여 "HER2" 항체로 지칭된다.

[0090] 일부 측면에서, 접합에 적합한 HER2 항체는 평형 해리 상수(K_d 또는 K_D)가 ≤1 μM(예컨대, ≤ 100 nM; ≤ 10 nM; ≤ 1 nM)인 HER2 에피토프에 결합한다. 일부 측면에서, 본 개시내용은 HER2에 결합하고, 인간화 항체이거나, 또는 완전히 인간 항체인 단일클론 항체를 제공한다. 예를 들어, 본원에 제공된 HER2 항체는 대략 ≤ 1 nM 내지 약 1 pM 사이의 범위에서 K_d를 나타낸다.

[0091] 일부 측면에서, 본원에 개시된 HER2 항체는 HER2의 기능적 활성을 조정, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화 또는 다르게는 방해하는 역할을 한다. 일부 측면에서, HER2의 기능적 활성으로는 예를 들어, PI3K-Akt 경로 활성 조정을 포함한다. 일부 측면에서, HER2 항체는 PI3K-Akt 경로 활성을 부분적으로 또는 완전히 조정, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화 또는 다르게는 방해함으로써 HER2 기능적 활성을 완전히 또는 부분적으로 억제시킨다. PI3K-Akt 경로 활성은 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편의 존재 및 존재하에서 인산화된 Akt 수준을 검출하는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는, PI3K-Akt 경로 활성을 검출하는 당업계에서 인정되는 임의의 방법을 사용하여 평가된다.

[0092] 일부 측면에서, HER2 항체의 존재하에서 HER2 기능적 활성 수준이 본원에 기술된 HER2 항체와의 결합 부재시 HER2 기능적 활성 수준과 비교하여 적어도 80%만큼, 예컨대, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%만큼 감소된 경우, HER2 항체는 HER2 기능적 활성을 완전히 조정, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화, 또는 다르게는 방해하는 것으로 간주된다. 일부 측면에서, HER2 항체의 존재하에서 HER2 활성 수준이 본원에 기술된 HER2 항체와의 결합 부재시 HER2 활성 수준과 비교하여 95% 미만, 예컨대, 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 85%, 또는 90%만큼 감소된 경우, HER2 항체는 HER2 기능적 활성을 부분적으로 조정, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화, 또는 다르게는 방해하는 것으로 간주된다.

[0093] 일부 측면에서, 본원에 개시된 예시적인 HER2는 XMT-1519 항체를 포함한다. 상기 항체는 인간 HER2에 대해 특이성을 나타내며, 시험관내에서 HER2의 기능적 활성을 억제시키는 것으로 나타났다.

[0094] 일부 실시양태에서, HER2 단일클론 항체 XMT-1519를 포함하는 본원에 개시된 항체 또는 항원 결합 단편은 하기 표 I에 제공된 아미노산 및 상응하는 핵산 서열로 제시된 바와 같은 중쇄(HC), 중쇄 가변 영역(VH), 경쇄(LC), 및 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다. 각 항체에 대한 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역은 하기 아미노산 서열에서 음영 처리되어 있다. 중쇄 및 경쇄의 상보성 결정 영역(CDR: complementarity determining region)은 하기

제공된 아미노산 서열에서 밑줄로 표시되어 있다.

표 1

표 I: HER2 인간 또는 인간화 단일클론 항체 XMT-1519 서열

서열 번호	서열 설명
1	전장 인간 HER2 수용체
2	XMT-1519 중쇄 가변 영역
3	XMT-1519 IgG1 중쇄 불변 영역
4	XMT-1519 중쇄 아미노산 서열
5	XMT-1519 CDRH1
6	XMT-1519 CDRH2
7	XMT-1519 CDRH3
8	XMT-1519 중쇄 가변 영역 핵산 서열

서열 번호	서열 설명
9	XMT-1519 경쇄 가변 영역
10	XMT-1519 경쇄 불변 영역
11	XMT-1519 경쇄 아미노산 서열
12	XMT-1519 CDRL1
13	XMT-1519 CDRL2
14	XMT-1519 CDRL3
15	XMT-1519 경쇄 가변 영역 핵산 서열
16	인간 HER2 수용체의 세포외 도메인(ECD)

[0095]

[0096] 본원에 개시된 항체 및 그의 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 전장 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0097] 본원에 개시된 항체 및 그의 항원 결합 단편은 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인(ECD: extracellular domain)의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 당업계에 기술된 항체와 상이한 HER2 결합 특징을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 HER2에의 결합으로부터 트라스투주맙, 페르투주맙, Fab37, 또는 chA21이 아닌 서로 교차 차단한다는 점에서 HER2의 상이한 에피토프에 결합한다. 추가로, 공지된 항체와는 반대로, 본원에 개시된 항체는 세포 증식을 촉진하지 않고 HER2 발현 세포로 효율적으로 내재화될 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 신규한 에피토프에 결합하고/거나, 치료적 용도에 바람직한 다른 특성을 갖는 완전 인간 단일클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 예시적인 특성은 인간 HER2를 높은 수준으로 또는 낮은 수준으로 발현하는 암 세포에 대한 바람직한 결합 특징, 재조합 인간 및 시노몰구스 원숭이 HER2에의 특이적 결합, HER2에의 결합시 효율적인 내재화, 항체 약물 접합체(ADC)로서 투여시 HER2를 높은 수준으로 또는 낮은 수준으로 발현하는 암 세포 사멸에 대한 높은 능력, HER2 발현 암 세포의 증식에 대해서는 실질적으로 효능 작용 효과가 없는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않고/거나, HER2 발현 세포의 효과적인 항체 의존성 세포성 세포독성(ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity) 매개된 사멸 뿐만 아니라, 상기 특성의 임의의 조합을 제공한다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 452 내지 531, 서열 번호 1의 잔기 474 내지 553, 또는 서열 번호 16의 잔기 452 내지 531을 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 인간 HER2 수용체의 도메인 IV의 N 말단의 적어도 일부에 결합하지만, 인간 HER2 수용체의 에피토프 4D5에 결합하는 항체와 교차 경쟁하지 않는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 트라스투주맙은 인간 HER2 수용체의 에피토프 4D5에 결합하는 것으로 공지되는 바, 본원에 기술된 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 HER2 수용체에의 결합에 대하여 트라스투주맙과 교차 경쟁하지 않는다. 본원에서 사용되는 바, 인간 HER2 수용체의 에피토프 4D5라는 용어는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 529 내지 627, 서열 번호 1의 잔기 551 내지 649, 또는 서열 번호 16의 잔기 529 내지 627을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 시노몰구스 원숭이 HER2 수용체 상의 적어도 하나의 에피토프에 결합한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 452 내지 500, 서열 번호 1의 잔기 474 내지 522, 또는 서열 번호 16의 잔기 452 내지 500을 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프

에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 E521, L525 및 R530, 예컨대, 서열 번호 1의 잔기 543, 547, 및 552, 및 서열 번호 16의 잔기 521, 525, 및 530으로부터 선택되는 아미노산 잔기 중 적어도 하나를 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 E521, L525 및 R530으로부터 선택되는 적어도 2개의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 적어도 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 E521, L525 및 R530을 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것 또는 그들 모두는 또한 시노몰구스 원숭이 HER2 수용체 상의 적어도 하나의 에피토프에 결합한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 도메인 III의 적어도 일부 및 도메인 IV의 N 말단의 적어도 일부에 결합하지만, 인간 HER2 수용체의 에피토프 4D5에 결합하는 항체 또는 Fab37 단일클론 항체와 교차 경쟁하지 않는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인간 HER2 수용체에의 결합에 대해 Fab37 단일클론 항체 및/또는 트라스투주맙과 교차 경쟁하지 않는다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 또한 시노몰구스 원숭이 HER2 수용체 상의 적어도 하나의 에피토프에 결합한다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 520 내지 531, 서열 번호 1의 잔기 542 내지 553, 또는 서열 번호 16의 잔기 520 내지 531을 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 C453, H456, H473, N476, R495, G496, H497, 및 W499, 예컨대, 서열 번호 1의 잔기 475, 478, 495, 498, 517, 518, 519, 및 521 또는 서열 번호 16의 잔기 453, 456, 473, 476, 495, 496, 497 및 499로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 C453, H456, H473, N476, R495, G496, H497, 및 W499로부터 선택되는 적어도 2개의 아미노산 잔기, 적어도 3개의 아미노산 잔기, 적어도 4개의 아미노산 잔기, 적어도 5개의 아미노산 잔기, 또는 적어도 6개의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 적어도 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 C453, H456, H473, N476, R495, G496, H497, 및 W499를 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것 또는 그들 모두는 또한 시노몰구스 원숭이 HER2 수용체 상의 적어도 하나의 에피토프에 결합한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 또한 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 C453, H473, N476, R495, H497, 및 W499, 예컨대, 서열 번호 1의 잔기 475, 495, 498, 517, 519, 및 521, 또는 서열 번호 16의 잔기 453, 473, 476, 495, 497 및 499로부터 선택되는 적어도 하나의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 C453, H473, N476, R495, H497, 및 W499로부터 선택되는 적어도 2개의 아미노산 잔기, 적어도 3개의 아미노산 잔기, 적어도 4개의 아미노산 잔기, 적어도 5개의 아미노산 잔기, 또는 적어도 6개의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 적어도 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 아미노산 잔기 C453, H473, N476, R495, H497, 및 W499를 포함하는 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 단편 중 임의의 것 또는 그들 모두는 또한 시노몰구스 원숭이 HER2 수용체 상의 적어도 하나의 에피토프에 결합한다.

[0108] 일부 실시양태에서, 상기 항체는 인간 HER2에 대한 특이성을 나타내며, 인산화된 AKT의 수준을 감소시킴으로써 세포 생존을 촉진시키는 PI3K-Akt 경로를 조정, 예컨대, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화, 또는 다르게는 방해하는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시양태에서, 상기 항체는 트라스투주맙 또는 그의 바이오시밀러가 내재화되는 속도

와 동일하거나 또는 실질적으로 유사한 속도로 HER2 발현 세포의 세포 표면으로부터 내재화된다. 일부 실시양태에서, 상기 항체 및 항원 결합 단편은 시간 0에서 결합된 총 표면의 약 50%가 4시간까지에 내재화되는 내재화 속도를 갖는다.

[0109] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열 번호 2로부터 선택되는 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 9로부터 선택되는 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한 중쇄 아미노산 서열, 및 서열 번호 11의 아미노산 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87% 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% 98%, 99% 또는 그 초과로 동일한 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0111] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열 번호 2의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 및 서열 번호 9의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 포함한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열 번호 4의 중쇄 아미노산 서열 및 서열 번호 11의 경쇄 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 서열 번호 5의 CDRH1 아미노산 서열, 서열 번호 6의 CDRH2 아미노산 서열, 서열 번호 7의 CDRH3 아미노산 서열, 서열 번호 12의 CDRL1 아미노산 서열, 서열 번호 13의 CDRL2 아미노산 서열, 및 서열 번호 14의 CDRL3 아미노산 서열을 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 항체는 가변 도메인 서열 중 하나 이상의 보존적 아미노산 치환, 예컨대, 가변 도메인 서열 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과의 보존적 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 보존적 아미노산 치환은 CDR 영역 중에 존재하고, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 또는 그 초과의 보존적 아미노산 치환은 모든 CDR에 걸쳐 누적적으로 생성된다. 일부 실시양태에서, 최대 1, 2, 3, 또는 4개의 보존적 아미노산 치환이 각 CDR 서열, 예컨대, 서열 번호 5-7 및 12-14에 존재할 수 있다.

[0115] 당업자는 과도한 실험 없이 단일클론 항체 XMT-1519가 천연 결합 파트너 또는, HER2와 회합하는 것으로 공지된 다른 분자에 결합하는 것을 단일클론 항체가 방해하는지의 여부를 확인함으로써 단일클론 항체가 단일클론 항체 XMT-1519와 동일한 특이성을 갖는지 여부를 결정할 수 있는 것으로 인지할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 단일클론 항체에 의한 결합이 감소하는 것으로 나타나는 바와 같이, 시험되는 단일클론 항체가 본원에 개시된 단일클론 항체와 경쟁한다면, 이때 두 단일클론 항체는 동일하거나, 또는 밀접하게 관련된 에피토프에 결합하는 것이다.

[0116] 일부 실시양태에서, 단일클론 항체가 본원에 개시된 단일클론 항체의 특이성을 갖는지의 여부를 결정하는 대안적 방법은 (일반적으로 그와 반응성인) 가용성 HER2와 함께 본원에 개시된 단일클론 항체를 미리 인큐베이션시킨 후, 이어서, 시험되는 단일클론 항체를 첨가하여 시험되는 단일클론 항체가 HER2에 결합하는 그의 능력에서 억제되는지 여부를 결정하는 것이다. 시험되는 단일클론 항체가 억제된다면, 아마도 본원에 개시된 단일클론 항체와 동일하거나, 또는 작용적으로 등가인 에피토프 특이성을 갖는 것이다.

[0117] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 단일클론 항체의 스크리닝은 또한 예컨대, HER2 매개된 PI3K-Akt 경로 활성을 측정하고, 시험 단일클론 항체가 PI3K-Akt 경로 활성을 조정, 차단, 억제, 감소, 길항, 중화 또는 다르게는 방해할 수 있는지 여부를 결정함으로써 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 접합에 적합한 HER2 항체는 널리 공지된 기술, 예컨대, WO 2015/195917 및 PCT/US2018/019873(이는 각각 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다)에 의하여 생성 및 정제될 수 있다.

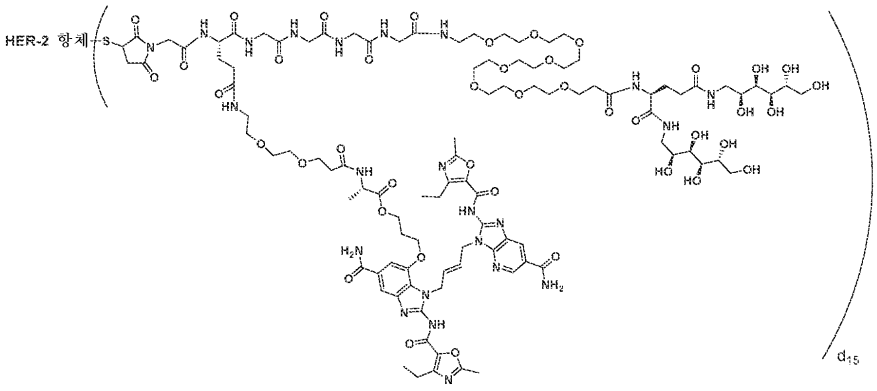
[0118] **HER2 표적화된 STING 효능제 항체 접합체**

[0119] 본 발명은 STING 효능제에 접합된 HER2 표적화된 항체를 포함하는 면역접합체를 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 특히 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트 억제제)을 포함하는 조합

요법으로서, 여기서, 접합체는 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 조합 요법을 제공한다.

[0121] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 하기 화학식 (A)의 접합체이다:



(A)

[0122]

[0123] 여기서, 접합체는 아미노산 서열 FTFSSYSMN(서열 번호 5)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 1(CDRH1); 아미노산 서열 YISSSSSTIYYADSVKG(서열 번호 6)를 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 2(CDRH2); 아미노산 서열 GGHGYFDL(서열 번호 7)을 포함하는 가변 중쇄 상보성 결정 영역 3(CDRH3); 및 아미노산 서열 RASQSVSSSYLA(서열 번호 12)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 1(CDRL1); 아미노산 서열 GASSRAT(서열 번호 13)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 2(CDRL2); 및 아미노산 서열 QQYHHSPLT(서열 번호 14)를 포함하는 가변 경쇄 상보성 결정 영역 3(CDRL3)을 포함하는 HER2 항체를 포함하고, d_{15}는 약 8이다.

[0124] 일부 실시양태에서, 인간 HER2 수용체의 세포외 도메인의 잔기 452 내지 531, 서열 번호 1의 잔기 474 내지 553, 또는 서열 번호 16의 잔기 452 내지 531을 포함하는, 인간 HER2 수용체의 에피토프에 특이적으로 결합하는 HER2 항체 또는 그의 항원 결합 단편.

[0125] 일부 실시양태에서, d_{15}는 2, 4, 6, 또는 8이다. 일부 실시양태에서, d_{15}는 6 또는 8이다.

[0126] 일부 실시양태에서, d_{15}는 8이다. 일부 실시양태에서, d_{15}는 6이다.

[0127] **HER2 표적화된 요법**

[0128] 임의의 적합한 HER2 표적화된 요법은 본원에서 본 개시내용의 조합 및 방법에서 사용하는 데 고려되었다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 HER2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, HER2에 특이적으로 결합하는 제2 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체, 또는 HER2의 소분자 억제제이다.

[0129] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 HER2 항체, HER2 이량체화 억제제 항체 또는 HER2 항체 및 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합이다.

[0130] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 HER2 항체, HER2 이량체화 억제제 항체 또는 HER2 항체 및 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합이다. 일부 실시양태에서, HER2 항체, HER2 이량체화 억제제 항체 또는 HER2 항체 및 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합은 트라스투주맙, 페르투주맙 또는 마르게툭시맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙 또는 페르투주맙 또는 그의 조합이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 페르투주맙이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 마르게툭시맙 또는 그의 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙의 바이오시밀러 또는 페르투주맙의 바이오시밀러 또는 트라스투주맙의 바이오시밀러 및 페르투주맙의 바이오시밀러의 조합이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙의 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 페르투주맙의 바이오시밀러이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 트라스투주맙의 바이오시밀러 및 페르투주맙의 바이오시밀러의 조합이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 HER2 항체, 적어도 하나의 HER2 이량체화 억제제 항체 또는 적어도

하나의 HER2 항체 및 적어도 하나의 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합과 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 트라스투주맙 또는 페르투주맙 또는 그의 조합 또는 마르게툭시맙과 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 트라스투주맙 또는 페르투주맙 또는 그의 조합과 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 마르게툭시맙과 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 트라스투주맙의 바이오시밀러 또는 적어도 하나의 페르투주맙의 바이오시밀러 또는 그의 조합 또는 적어도 하나의 마르게툭시맙의 바이오시밀러와 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 트라스투주맙의 바이오시밀러 또는 적어도 하나의 페르투주맙의 바이오시밀러 또는 그의 조합과 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 마르게툭시맙의 바이오시밀러와 조합하여 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 HER2 항체, 적어도 하나의 HER2 이량체화 억제제 항체 또는 그의 조합 또는 마르게툭시맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 트라스투주맙 또는 적어도 하나의 페르투주맙 또는 그의 조합 또는 적어도 하나의 마르게툭시맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 트라스투주맙의 바이오시밀러 또는 적어도 하나의 페르투주맙의 바이오시밀러 또는 그의 조합 또는 적어도 하나의 마르게툭시맙의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0133] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 HER2에 특이적으로 결합하는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체이다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 항체-약물 접합체는 예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®) 또는 그의 바이오시밀러이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 HER2 표적화된 항체-약물 접합체와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)과 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®)의 바이오시밀러 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)의 바이오시밀러와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 그의 바이오시밀러와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®) 또는 그의 바이오시밀러와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0135] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 HER2 표적화된 항체-약물 접합체와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)과 조합하여 투여된다.

[0136] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 요법은 HER2의 소분자 억제제이다. 일부 실시양태에서, HER2의 소분자 억제제는 예를 들어, 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙이다. 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 HER2의 소분자 억제제와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙과 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 HER2의 소분자 억제제, 예컨대, 예를 들어, 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙과 조합하여 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법의 효능을 증진시킨다.

[0139] **면역요법**

[0140] 임의의 적합한 면역요법은 본원에서 본 개시내용의 조합 및 방법에서 사용하는 데 고려되었다. 일부 실시양태에서, 면역요법은 면역 체크포인트 분자 결합 단백질, 소분자 억제제, 항체, 항체 유도체(Fab 단편 및 scFv 포함), 항체-약물 접합체, 안티센스 올리고뉴클레오티드, siRNA, 압타머, 펩티드 및 펩티드 모방체를 포함하나, 이에 제한되지 않는 면역 체크포인트 억제제이다. 면역 체크포인트 분자의 발현 및/또는 활성을 감소시키는 억제 핵산 또한 본원에 개시된 조합 및 방법에서 사용될 수 있다.

[0141] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질의 발현 또는 활성을 감소시킨다. 또 다른 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 하나 이상의 면역 체크포인트 단백질과 그의 리간드 사이의 상호작용을 감소시킨다. 예컨대, US20160101128을 참조한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조합 및 방법에 적합한 면역 체크포인트 억제제는 단일클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합이다.

[0143] 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단일클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합과 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제이다.

[0145] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제는 펨브롤리주맙(MK-3475), 니볼루맙(BMS-936558), 피딜리주맙 (CT-011), AMP-224, MDX-1 105, 두르발루맙(MEDI4736), MPDL3280A, BMS-936559, IPH2101, TSR-042, TSR-022, 세미플리맙, 이필리무맙, 리릴루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 도스타를리맙, 트레멜리무맙, 또는 그의 조합이다.

[0146] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙, 도스타를리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 펨브롤리주맙이다. 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 도스타를리맙이다.

[0148] 일부 실시양태에서, 조합은 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 PD-1 억제제 또는 적어도 하나의 PD-L1 억제제를 포함한다.

[0149] 일부 실시양태에서, 조합은 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 도스타를리맙을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조합은 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 펨브롤리주맙을 포함한다.

[0150] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다.

[0151] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 적어도 하나의 PD-1 억제제 또는 적어도 하나의 PD-L1 억제제와 조합하여 투여된다.

[0152] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 도스타를리맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합은 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다.

[0153] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 면역요법(예컨대, 면역 체크포인트

억제제)의 효능을 증진시킨다.

[0154] **사용 방법**

[0155] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 치료 유효량의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0156] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에게 치료 유효량의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0157] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에게 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0159] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험체에게 본원에 개시된 조합 요법, 즉, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 STING을 활성화시키거나, 또는 그의 활성을 증진시키는 방법을 제공한다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 본원에 개시된 조합 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 피험체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 필요로 하는 피험체에게 본원에 개시된 조합 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 피험체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0162] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 조합 요법을 제공한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 조합 요법을 제공한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험체에서 STING 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법을 제공한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 필요로 하는 피험체에서 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 STING 매개 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 STING 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약 제조에서의 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를

치료 또는 예방하기 위한 의약 제조에서의 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험체에서 STING 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약 제조에서의 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 필요로 하는 피험체에서 암을 치료하기 위한 의약 제조에서의 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0174] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0175] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 피험체에서 STING 매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0176] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 암 치료를 필요로 하는 피험체에서 암을 치료하기 위한 본원에 개시된 조합 요법의 용도를 제공한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 조합은 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 피험체에게 투여된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에게 유효량의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 생분해시 하나 이상의 치료제를 방출하는, 질환 또는 장애 치료 또는 예방을 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 본 개시내용의 적어도 하나의 접합체를 투여하는 단계를 포함하고; 여기서, 상기 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 생분해시 하나 이상의 치료제를 방출하는, 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 피험체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 암이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 암은 항문암, 성상세포종, 백혈병, 림프종, 두경부암, 간암, 고환암, 자궁경부암, 육종, 혈관종, 식도암, 안암, 후두암, 구강암, 중피종, 피부암, 골수종, 구강암, 직장암, 결장직장암 (CRC), 인후암, 방광암, 유방암, 요로상피암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 폐암, 비소세포 폐암(NSCLC), 결장암, 췌장암, 신장암, 위암 및 위 식도위 접합부 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0185] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 HER2 양성(HER2+) 유방암이다. 일부 실시양태에서, 유방암은 HER2 음성(HER2-) 유방암이다. 일부 실시양태에서, HER2+ 유방암은 전이성 HER2+ 유방암이다. 일부 실시양태에서, HER2- 유방암은 전이성 HER2- 유방암이다.

[0186] 일부 실시양태에서, 유방암을 앓는 피험체는 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체이다. 일부 측면에서, 피험체는 3회 이상의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체이다. 일부 측면에서, HER2+ 전이성 유방암을 앓는 피험체는 3회 이상의 유방암 요법 라인을 받은 피험체이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 위암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 위 식도위 접합부 암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0189] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조합 요법은 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0191] 일부 실시양태에서, 피험체는 HER 2+ 발현을 보이는 재발성 또는 전이성 고형 종양을 앓는 피험체이다.

[0192] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 전암성 증후군이다.

[0193] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0194] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법을 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0195] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0196] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 HER2 항체, 적어도 하나의 HER2 이량체화 억제제 항체 또는 적어도 하나의 HER2 항체 및 적어도 하나의 HER2 이량체화 억제제 항체의 조합과 조합하여 투여된다.

[0197] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 또는 페르투주맙 또는 그의 조합 또는 마르게툭시맙과 조합하여 투여된다.

[0198] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 트라스투주맙의 바이오시밀러 또는 적어도 하나의 페르투주맙의 바이오시밀러 또는 그의 조합 또는 적어도 하나의 마르게툭시맙의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0199] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 HER2 표적화된 항체-약물 접합체, 예컨대, 예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)과 조합하여 투여된다.

[0200] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 또는 트라스투주맙의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테

칸)(Enhertu®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 또는 트라스투주맙의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 또는 트라스투주맙의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0202] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®) 또는 아도-트라스투주맙 엠탄신(T-DM1)(Kadcyla®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0203] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®) 또는 팜-트라스투주맙 데룩스테칸(트라스투주맙 데룩스테칸)(Enhertu®)의 바이오시밀러와 조합하여 투여된다.

[0204] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 HER2의 소분자 억제제, 예컨대, 예를 들어, 투카티닙, 네라티닙 또는 라파티닙과 조합하여 투여된다.

[0205] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조성물 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0206] 일부 실시양태에서, 조성물 요법은 단일클론 항체, 인간화 항체, 완전 인간 항체, 융합 단백질 또는 그의 조합과 조합하여 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하며, 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다.

[0208] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 적어도 하나의 PD-1 억제제 또는 적어도 하나의 PD-L1 억제제와 조합하여 투여된다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조

합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 아벨루맙, 두르발루맙, 도스타를리맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 또는 아테졸리주맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 도스타를리맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 비소세포 폐암(NSCLC) 또는 결장직장암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 도스타를리맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 도스타를리맙과 조합하여 투여된다.

[0211] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체를 포함하는 조합 요법은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회 또는 적어도 4회의 선행 유방암 요법 라인을 받은 피험체에서 HER2 양성(HER2+) 전이성 유방암을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키기 위해 펨브롤리주맙과 조합하여 투여된다.

[0212] 일부 실시양태에서, 본 방법은 본원에 개시된 조합 요법으로 치료하기 전 IHC 또는 FISH(형광 동소 하이브리드화(fluorescence in situ hybridization) 음성) 측정에 의해 피험체의 HER2 점수를 확인함으로써 본원에 개시된 그의 조합 요법의 치료 투여에 적합한 환자 집단을 확인하거나, 또는 다르게는 리파인, 예컨대, 계층화하는 단계를 포함한다. IHC 시험은 암 조직 샘플, 예컨대, 유방암 조직 샘플 또는 위암 샘플 중 세포 표면 상의 HER2 수용체 단백질의 양을 측정하고, 검출된 세포 표면 HER2 수용체 수준에 HER2 점수 0, 1+, 2+ 또는 3+를 부여한다. 피험체의 HER2 점수가 0 내지 1+ 범위인 경우, 암은 "HER2 음성"인 것으로 간주된다. 점수가 2+이면, 암은 "경계선"으로 지칭되고, 점수 3+는 암이 "HER2 양성"임을 의미한다.

[0213] 일부 실시양태에서, 피험체는 시험 세포 집단에 대해 수행된 면역조직화학(IHC: immunohistochemistry) 분석에 의해 검출된 바, HER2 발현에 대한 점수가 2+ 또는 3+인 것으로 확인되고, 피험체는 또한 ER 양성이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 시험 세포 집단에 대해 수행된 면역조직화학(IHC) 분석에 의해 검출된 바, HER2 발현에 대한 점수가 2+ 또는 3+인 것으로 확인되고, 피험체는 또한 ER 음성이다. 일부 실시양태에서, 피험체는 FISH에 의한 HER2 발현 또는 유전자 증폭 증거에 대한 점수가 3+인 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 피험체는 FISH에 의한 HER2 발현 또는 유전자 증폭 증거에 대한 점수가 2+인 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 피험체는 FISH에 의한 HER2 발현 또는 유전자 증폭 증거에 대한 점수가 1+인 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 피험체는 HER2 발현이 높은 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 피험체는 HER2 발현이 낮은 것으로 확인된다. 일부 실시양태에서, 시험 세포 집단은 생검 샘플의 신선하고, 동결되지 않은 조직으로부터 유래된 것이다. 일부 실시양태에서, 시험 세포 집단은 생검 샘플로부터 동결된 조직에서 유래된 것이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법은 HER2 IHC 2+ 또는 HER2 IHC 3+를 앓는 환자에서 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 결장직장암 또는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 유방암 환자는 또한 ER 양성이다. 일부 실시양태에서, 유방암 환자는 또한 ER 음성이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합 요법은 HER2 IHC 1+ 또는 HER2 IHC 2+를 앓는 환자에서 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 결장직장암 또는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적

화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 HER2 IHC 1+ 또는 HER2 IHC 2+를 앓는 환자에서 유방암, 위암, 위 식도위 접합부 암, 결장직장암 또는 비소세포 폐암(NSCLC)을 치료, 예방, 그의 진행을 지연 또는 다르게는 그의 증상을 호전시키는 데 유용하다.

[0217] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 및 용도의 실시양태 중 임의의 것에서 사용되는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 질환의 임의의 병기에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 조기 암부터 전이성 암까지 임의 병기의 암을 앓는 환자에게 투여될 수 있다.

[0218] 상기 방법 및 용도의 실시양태 중 임의의 것에서 사용되는 적어도 하나의 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 적어도 하나의 HER2 표적화된 요법 또는 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포함하는 조합은 또 다른 치료제 없이, 또는 하나 이상의 화학요법제 또는 다른 작용제와 추가로 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 작용제는 본원에 기술된 독소 중 임의의 것이다. 일부 실시양태에서, 추가 작용제는 (1) EGFR 억제제(예컨대, 티로신 키나제 억제제 또는 표적화된 항EGFR 항체), (2) BRAF 억제제, (3) ALK 억제제, (4) 호르몬 수용체 억제제, (5) mTOR 억제제, (6) VEGF 억제제, 또는 (7) 암 백신이다. 일부 실시양태에서, 추가 작용제는 표준, 1차 화학요법제, 예컨대, 예를 들어, 아도-트라스투주맙 엠탄신(Kadcyla), 라파티닙, 아나스트로졸, 레트로졸, 엑세메스탄, 에베롤리무스, 풀베스트란트, 타목시펜, 토레미펜, 메게스트롤 아세테이트, 플루옥시메스테론, 에티닐 에스트라디올, 파클리탁셀, 카페시타빈, 젬시타빈, 에리불린, 비노렐빈, 사이클로포스파미드, 카보플라틴, 도세탁셀, 알부민 결합 파클리탁셀, 시스플라틴, 에피루비신, 익사베필론, 독소루비신, 플루오로우라실, 옥살리플라틴, 플루오로피리미딘, 이리노테칸, 라무시루맙, 미토마이신, 류코보린, 세툭시맙, 베바시주맙, 에를로티닙, 아파티닙, 크리조티닙, 페메트렉시드, 세리티닙, 에토포시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 이포스파미드, 리포솜 독소루비신, 토포테칸, 알트레타민, 멜팔란 또는 류프롤리드 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 추가 작용제는 캐싸일라(아도-트라스투주맙 엠탄신)이다.

[0219] **조합 요법 및 제제**

[0220] 본 개시내용의 조합 요법은 단일 약학 조성물로 함께, 또는 별개로 투여될 수 있으며, 별개로 투여되는 경우, 이는 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 이루어질 수 있다. 본 개시내용의 조합 성분의 양 및 투여의 상대적 타이밍은 원하는 조합 치료 효과를 달성하기 위해 선택될 것이다.

[0221] 본 개시내용의 조성물은 1회 투여되거나, 또는 다회의 용량이 주어진 기간 동안 다양한 시간 간격으로 투여되는 투여 요법에 따라 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 매일, 매주, 2주마다, 매월, 2개월마다, 6개월마다 또는 매년 투여될 수 있다. 용량은 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 또는 원하는 치료 효과를 유지하기 위해 무기한으로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 조성물에 적합한 투여 요법은 예컨대, 흡수, 분포 및 반감기와 같은 상기 조성물의 약동학적 특성에 따라 달라지며, 이는 당업자에 의해 결정할 수 있다. 추가로, 본 개시내용의 조성물에 적합한 투여 요법(상기 요법이 투여되는 기간 포함)은 치료되는 질환 또는 장애, 치료되는 질환 또는 장애의 중증도, 치료받는 환자의 연령 및 신체 상태, 치료하고자 하는 환자의 병력, 동시 요법의 성질, 원하는 치료 효과 및 당업자의 지식 및 전문 지식 내의 유사한 인자에 따라 달라진다. 상기 당업자는 적합한 투여 요법이 투여 요법에 대한 개별 환자의 반응을 고려하면, 또는 시간이 지남에 따라 개별 환자의 요구 사항이 변경됨에 따라 조정이 필요할 수 있다는 것을 추가로 이해할 것이다.

[0222] 본 개시내용의 조합에서 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 투여는 전달(transfer), 전달(delivery), 내약성 등을 개선시키기 위해 제제에 도입된 적합한 담체, 부형제 및 다른 작용제와 함께 투여될 것임을 이해할 것이다. 모든 약학 화학자에게 공지된 처방집에서 다수의 적절한 제제를 살펴볼 수 있다: 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))], 특히, 상기 문헌 중의 [Chapter 87 by Blaug, Seymour].

[0223] 예를 들어, 조합 요법은 본원에 개시된 하나 이상의 HER2 표적화된 요법 또는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제 면역 체크포인트 억제제와 함께 공동 제제화 및/또는 공동 투여되는, 본원에 개시된 하나 이상의 접합체를 포함할 수 있다.

[0224] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기의 단일 펌프 또는 바이알을 비롯한 다양한 형태 중 임의의 것이다. 단위 용량의 조성물 중 활성 성분(예컨대, 본원에 개시된 접합체)의 정량은 유효량이며, 관여하는 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자는 종종 환자의 연령 및 병태에 따라 투여량을 통상적으로 변경해야 할 필요가 있다는 것을 이해할 것이다.

투여량은 또한 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0225] 약학 조성물은 의도된 투여 경로와 호환되도록 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예컨대, 정맥내, 피내, 피하, 경구(예컨대, 흡입), 경피(즉, 국소), 경점막 및 직장 투여를 포함한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기의 단일 펌프 또는 바이알을 비롯한 다양한 형태 중 임의의 것이다. 단위 용량의 조성물 중 활성 성분(예컨대, 본원에 개시된 접합체)의 정량은 유효량이며, 관여하는 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자는 종종 환자의 연령 및 병태에 따라 투여량을 통상적으로 변경해야 할 필요가 있다는 것을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 따라 달라질 것이다.

[0227] 예를 들어, 조합 요법은 본원에 개시된 하나 이상의 HER2 표적화된 요법 또는 하나 이상의 면역 체크포인트 억제제와 함께 공동 제제화 및/또는 공동 투여되는, 본원에 개시된 하나 이상의 접합체를 포함할 수 있다.

[0228] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 및 추가 작용제(들)를 포함하는 조합은 단일 치료 조성물로 제제화되고, 성분은 동시에 투여된다. 대안적으로, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 및 추가 작용제는 있다면, 서로 분리되어 있으며, 예컨대, 각각은 별개의 치료 조성물로 제제화되고, 치료 요법 중에 동시에 또는 다른 시점에 투여될 수 있다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 투여 전에 투여되고; HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 투여 후에 투여된다. 본원에 기술된 바와 같이, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합은 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여된다.

[0229] **투여량 및 투여**

[0230] 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여되는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합을 포함하는 본원에서 제공되는 조합 요법은 치료상 유용한 효과를 발휘하는 데 충분한 양으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 활성제는 치료받는 환자의 바람직하지 않은 부작용을 초래하지 않는 양으로 투여되거나, 상기 작용제 중 하나를 이용하는 단일 치료에 필요한 투여량 및 양과 비교하였을 때 관찰된 부작용을 최소화하거나, 또는 감소시키는 양으로 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합을 포함하는 조합 요법은 단일 용량으로 또는 다회 용량으로 투여된다. 따라서, 실질적으로 동일하거나 개선된 치료 효능을 달성하면서, 본원에서 제공되는 조합 요법에서 투여될 수 있는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 양은 단독으로 또는 공지된 방법을 사용하여 투여되는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 양과 비교하였을 때 감소된다. 투여될 수 있는 투여량 감소에 의해, 다른 곳 또는 본원에 기술된, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 단백질 항체 투여와 연관된 부작용, 예컨대, 면역 관련 유해 사례는 감소, 최소화 또는 회피된다.

[0231] 피험체에게 투여되는, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 비롯한 활성제의 정확한 양을 결정하는 것은 당업자의 수준 내에 있다. 조합 요법에서 상기 작용제의 투여량은 주어진 투여 경로하에서 상기 작용제에 대한 표준 투여 요법에 기초하여 선택될 수 있다.

[0232] 치료의 정확한 투여량 및 기간은 치료되는 조직 또는 종양의 함수이며, 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나, 또는 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 외삽하여 경험적으로 결정될 수 있고/거나, 특정 작용제의 공지된 투여 요법으로부터 결정될 수 있다는 것을 이해한다. 농도 및 투여량 값은 치료받는 개체의 연령, 개체의 체중, 투여 경로 및/또는 질환의 정도 또는 중증도 및 숙련된 의료 종사자가 고려할 수 있는 수준 내의 다른 인자에 따라 달라질 수도 있다는 점에 유의하여야 한다. 일반적으로, 투여 요법은 독성을 제한하도록 선택된다. 치료 의사는 독성 또는 골수, 간 또는 신장 또는 다른 조직 기능장애로 인해 요법을 종료, 중단 또는 더 낮은 투여량으로 조정할 방법 및 시기에 대해 알고 있어야 한다. 반대로, 치료 의사는 또한 임상 반응이 적절하지 않은 경우(독성 부작용 배제), 치료를 더 높은 수준으로 조정할 방법 및 시기에 대해서도 알고 있어야 한다. 임의의 특정 피험체에 대해 특정 투여량 요법은 시간이 지남에 따라 개체의 요구 및 제제를 투여하거나, 또는 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정되어야 하며, 본원에 명시된 농도 범위는 예시일 뿐이며, 그 범주를 제한하려는 것이 아니라는 점을 추가로 이해하여야 한다.

[0233] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 조합은 종양 부피를 감소시키는 데 치료 유효량으로 투여된다.

[0234] 예를 들어, 암 또는 고형 종양과 같은 질환 또는 병태를 치료하기 위해 투여되는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 시험관내 검정 및 동물 모델을 사용하여 최적의 투여량 범위를 확인할 수 있다. 경험적으로 결정할 수 있는 정확한 투여량은 투여 경로, 치료하고자 하는 질환의 유형 및 질환의 중증도에 따라 달라질 수 있다.

[0235] HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 특정 투여량 요법을 위해 치료 유효량으로 제공될 수 있다. 치료상 효과적인 농도는 예컨대, 본원에서 제공하는 검정법과 같은 공지된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 조성물 중 면역 체크포인트 억제제에 대한 선택된 HER2 표적화된 요법의 농도는 복합체의 흡수, 불활성화 및 배출 속도, 복합체의 물리화학적 특징, 투여 스케줄 및 투여량뿐만 아니라, 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 달라진다.

[0236] 암 치료를 위해 투여되는 선택되는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 양은 표준 임상 기술 또는 본원에 기술된 바와 같은 다른 방법에 의해 결정될 수 있다. 추가로, 시험관내 검정법 및 동물 모델을 사용하여 최적의 투여량 범위를 확인하는 데 도움을 줄 수 있다. 따라서, 경험적으로 결정될 수 있는 정확한 투여량은 투여 경로, 치료하고자 하는 암의 유형 및 질환의 진행에 따라 달라질 수 있다. 필요한 경우, 특정 투여량 및 기간 및 치료 프로토콜은 경험적으로 결정될 수 있거나, 외삽될 수 있다. 투여량 수준은 예컨대, 개체의 체중, 전반적인 건강 상태, 연령, 사용되는 특정 화합물의 활성, 성별, 섭식, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 질환의 중증도 및 경과, 및 질환에 대한 환자의 성향 및 치료 의사의 판단과 같은 다양한 인자에 기초하여 결정될 수 있다.

[0237] 본 개시내용의 조합은 또한 전신 투여 및 국소 투여를 포함한 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 전신 투여에는 경구 투여, 비경구 투여, 경피 투여, 직장 투여 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 비경구 투여는 장내, 경피 또는 흡입 이외의 투여 경로를 지칭하며, 예를 들어, 주사 또는 주입에 의해 이루어진다. 비경구 투여는 정맥내, 근육내 및 피하 주사 또는 주입을 포함한다. 흡입은 입을 통해 흡입하든 비강을 통해 흡입하든 환자의 폐로 투여하는 것을 지칭한다. 국소 투여는 피부에 도포하는 것을 포함한다.

[0238] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 1주마다, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 5주마다, 6주마다, 7주마다 또는 8주마다 주입으로 투여된다.

[0239] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 3주마다 또는 4주마다 주입으로 투여된다.

[0240] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 동시에 주입으로 투여된다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 투여하기 전에 주입으로 투여된다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물은 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 투여 후 주입에 의해 투여된다. 본원에 기술된 바와 같이, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조합은 단일 용량으로 또는 다회 용량으로으로 투여될 수 있다.

[0241] 투여 빈도 및 타이밍, 및 투여량은 활성제의 지속적이고/거나, 장기적인 효과를 원하는 기간 동안 유지하기 위해 투여 사이클 동안에 걸쳐 주기적으로 투여될 수 있다. 제공된 조합은 매시간, 매일, 매주, 매월, 매년 또는 1회 투여될 수 있다. 투여 사이클 기간은 경험적으로 결정될 수 있으며, 치료하고자 질환, 질환의 중증도, 특정 환자 및 치료 의사의 기술 수준 내의 다른 고려 사항에 따라 달라진다. 본원에서 제공된 조합 요법으로 치료하는 기간은 1주일, 2주일, 1개월, 수개월, 1년, 수년 또는 그 초과일 수 있다.

[0242] 일부 실시양태에서, 정맥내로 투여되는 면역 체크포인트 억제제, 예컨대, 항면역 체크포인트 단백질 항체의 예시적인 투여은 적절한 투여량을 결정하기 위한 시작점으로 사용될 수 있다. 투여량 수준은 예컨대, 개체의 체중, 전반적인 건강 상태, 연령, 사용되는 특정 화합물의 활성, 성별, 섭식, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합, 질환의 중증도 및 경과, 및 질환으로부터 초래되는 환자의 성향 및 치료 의사의 판단과 같은 다양한 인자에 기초하여 결정될 수 있다.

[0243] 투여하고자 하는 양은 치료되는 암 유형, 투여 경로 및 가능한 부작용의 내약성의 함수가 될 것으로 이해된다. 필요한 경우, 투여량은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0244] 정맥내 투여의 경우, 조합 요법에 사용되는 하나 이상의 작용제 또는 그들 모두는 푸시 또는 볼루스에 의해, 주

입에 의해 또는 그의 조합을 통해 투여될 수 있다. 주입 시간은 약 1분 내지 3시간, 예컨대, 약 1분 내지 약 2시간, 약 1분 내지 약 60분, 약 1분 내지 약 90분, 또는 약 1분 내지 약 120분일 수 있다. 작용제는 동시 주입에 의해 또는 후속 주입에 의해 투여할 수 있다. 예를 들어, 투여되는 작용제는 별개로 투여되고, 별개의 주입을 위해 별개의 백에 제공된다. 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 항체-약물 접합체 조성물 및 HER-2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 조성물은 별개로 제제화되고, 투여된다.

[0245] HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 전에, 그와 동시에 또는 거의 동시에, 그와 순차적으로 또는 그와 간헐적으로 투여될 수 있다. HER2-표적 요법 또는 면역 체크포인트 억제제와 동시에 또는 거의 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, HER2 표적화된 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제, 예컨대, 항면역 체크포인트 단백질 항체(예컨대, 항CTLA4 또는 항PD-1 항체)는 공동 투여되거나, 또는 별개로 투여될 수 있다.

[0246] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 전에 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 투여하기 최대 약 48시간 전에 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 투여하기 약 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 또는 최대 약 48시간 전에 투여된다.

[0247] 일부 실시양태에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제 후에 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 투여한 후 최대 약 48시간 후에 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제를 투여한 후 약 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 12시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 30시간, 36시간, 40시간, 또는 최대 약 48시간 후에 투여된다.

[0248] 투여 빈도 및 타이밍, 및 투여량은 활성제의 지속적이고/거나, 장기적인 효과를 원하는 기간 동안 유지하기 위해 투여 사이클 동안에 걸쳐 주기적으로 투여될 수 있고, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제에 대한 것과 동일할 필요는 없다. 제공된 각 활성제 또는 그의 조합의 조성물은 매시간, 매일, 매주, 매월, 매년 또는 1회 투여될 수 있다. 투여 사이클 기간은 경험적으로 결정될 수 있으며, 치료하고자 질환, 질환의 중증도, 환자의 성향 및 치료 의사의 기술 수준 내의 다른 고려 사항에 따라 달라진다. 본원에서 제공된 조합 요법으로 치료하는 기간은 1주일, 2주일, 1개월, 수개월, 1년, 수년 또는 그 초과일 수 있다.

[0249] 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체의 투여 빈도는 1일 1회, 이틀에 한 번, 주 2회, 주 1회, 2주에 한 번, 3주에 한 번 또는 4주에 한 번이다. 투여량은 치료 과정 동안 다회의 투여 사이클로 나눌 수 있다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 1년 또는 그 초과의 기간 동안에 걸쳐 상기 빈도로 투여될 수 있다. 투여 빈도는 사이클 기간 내내 동일할 수도 있고, 달라질 수도 있다. 예를 들어, 예시적인 투여 빈도는 적어도 투여 사이클의 첫 주 동안 주 2회이다. 첫 주 이후에는 빈도를 주 2회로 계속할 수 있거나, 주 2회 초과로 증가시킬 수 있거나, 또는 주 1회 이하로 감소시킬 수 있다. 투여되는 특정 투여량, 치료되는 질환 또는 병태, 질환 또는 병태의 중증도, 피험체 연령 및 다른 유사 인자에 기초하여 특정 투여 빈도 및 투여 사이클을 결정하는 것은 숙련가의 수준 내에 있다.

[0250] HER2 표적 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 동일한 빈도 또는 상이한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 각 투여는 48시간 이내에 HER2 표적 STING 작용제 항체-약물 접합체의 투여 후에 진행된다. 예를 들어, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체의 각 투여 24 내지 48 hr 후에 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 투여가 진행된다. 특정 실시양태에서, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체보다 덜 빈번하게 투여되지만, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 각 투여는 HER2 표적화된 항체-약물 접합체 투여 후에 진행된다. 예를 들어, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 주 2회, 주 1회, 2주에 한 번, 3주에 한 번, 4주에 한 번, 6주에 한 번, 2개월에 한 번, 3개월에 한 번, 4개월에 한 번, 5개월에 한 번 또는 6개월에 한 번 투여되며, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여 후에 진행되는 방식으로 투여된다. 또 다른 예에서, HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체의 각 투여는 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 투여 후에 진행된다. 특정 실시양태에서, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제

는 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체보다 더 빈번하게 투여된다. 예를 들어, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 주 2회, 주 1회, 2주에 한 번, 3주에 한 번, 4주에 한 번, 6주에 한 번, 2개월에 한 번, 3개월에 한 번, 4개월에 한 번, 5개월에 한 번 또는 6개월에 한 번 투여되며, 모두가 아닌 일부의 HER2 표적화된 요법 투여량 또는 체크포인트 억제제 투여량 후에 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여가 진행되는 방식으로 투여된다.

[0251] 중단된 치료 없이도 질환 증상이 지속되면, 치료를 추가 기간 동안 계속 진행할 수 있다. 치료 과정 동안 질환 및/또는 치료 관련 독성 또는 부작용의 증거를 모니터링할 수 있다.

[0252] HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및/또는 HER2 표적화된 요법 및/또는 면역 체크포인트 억제제의 투여 사이클은 작용제에의 노출로부터 휴약기를 제공하기 위해 치료를 중단하는 기간을 추가하도록 맞춤화될 수 있다. 치료 중단 기간은 미리 결정된 시간 동안 이루어질 수도 있고, 환자가 어떻게 반응하는지 또는 관찰된 부작용에 따라 경험적으로 결정될 수도 있다. 예를 들어, 치료는 1주, 2주, 1개월 또는 수개월 동안 중단될 수 있다. 일반적으로, 치료 중단 기간은 환자에 대한 투여 요법 사이클의 일부로 포함된다.

[0253] 예시적인 투여 요법은 21 또는 28일의 치료 사이클 또는 투여 사이클이다. 본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체와 같은 작용제는 1일째 투여된 후, 이어서, 본 개시내용의 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제, 예컨대, HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 단백질 항체가 2일째 투여된 후, 이어서, 19 또는 26일 동안 투약 없이 진행될 수 있다. 상기 설명은 예시 목적일 뿐이며, 상기 설명의 변형이 사용될 수 있다는 것을 이해한다. 추가로, 유사한 투여 사이클을 모든 투여 작용제에 적용할 수 있거나, 또는 각 투여 작용제를 본원에서 제공되는 조합 요법에서 자체 투여 요법으로 사용할 수 있다.

[0254] 정확한 투여 사이클 및 투여 스케줄을 결정하는 것은 당업자의 수준 내에 있다. 상기 언급된 바와 같이, 투여 사이클은 임의의 원하는 기간 동안 지속될 수 있다. 따라서, 21일 또는 28일 투여 사이클은 원하는 기간 동안 반복될 수 있다. 환자 및 치료하고자 하는 질환에 대해 특이적인 개인적 고려사항에 따라 환자의 필요를 충족하는 투여 사이클 및 투여 요법을 채택하는 것은 치료 의사의 기술 수준 내에 있다.

[0255] **진단 및 예방용 제제**

[0256] 본원에 개시된 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 진단 및 예방용 제제에 사용된다. 한 실시양태에서, 본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 예컨대, 예를 들어, 제한 없이 암과 같은 상기 언급된 질환 중 하나 이상의 것이 발병할 위험이 있는 환자에게 투여된다. 상기 언급된 지표 중 하나 이상의 것에 대한 환자 또는 기관의 소인은 유전형, 혈청학적 또는 생화학적 마커를 사용하여 결정될 수 있다.

[0257] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 면역 체크포인트 억제제는 예컨대, 예를 들어, 제한 없이 암과 같은 상기 언급된 질환 중 하나 이상의 것과 연관된 임상적 지표로 진단된 인간 개체에게 투여된다. 진단시,본원에 개시된 HER2 표적화된 STING 효능제 항체-약물 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제는 상기 언급된 질환 중 하나 이상의 것과 연관된 임상적 지표의 효과를 완화시키거나, 또는 역전시키기 위해 투여된다.

[0258] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 접합체 및 HER2 표적화된 요법 또는 면역 체크포인트 억제제의 조합으로 치료할 수 있는 유방암 환자를 확인하는 방법은 환자로부터 수득된 종양 샘플에서 특정 특징의 상태를 측정하는 단계, 및 종양 샘플에서의 특정 특징의 상태를 기반으로 치료를 위한 환자를 확인하는 단계를 포함한다.

[0259] 본원에 개시된 항체는 또한 환자 샘플에서 HER2를 검출하는 데 유용하며, 따라서, 진단제로 유용하다. 예를 들어, 본원에 개시된 HER2 항체는 환자 샘플에서 HER2 수준을 검출하기 위해 시험관내 검정, 예컨대, ELISA에서 사용된다.

[0260] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 HER2 항체는 고체 지지체(예컨대, 마이크로타이터 플레이트의 웰(들))에 고정화된다. 고정화된 항체는 시험 샘플에 존재할 수 있는 임의의 HER2에 대한 포획 항체 역할을 한다. 고정화된 항체를 환자 샘플과 접촉시키기 전에, 고체 지지체를 세정하고, 예컨대, 우유 단백질 또는 알부민과 같은 차단제로 처리하여 피분석물의 비특이적인 흡착을 방지한다.

[0261] 이어서, 웰을, 항원을 함유한 것으로 의심되는 시험 샘플 또는 표준량의 항원을 함유한 용액으로 처리한다. 상기 샘플은 예컨대, 병리의 진단으로 간주되는 순환 항원 수준을 갖는 것으로 의심되는 피험체로부터의 혈청 샘플이다. 시험 샘플 또는 표준을 세정한 후, 고체 지지체를 검출가능하게 표지된 제2 항체로 처리한다. 표지된

제2 항체는 검출 항체 역할을 한다. 검출가능한 표지 수준을 측정하고, 시험 샘플 중 HER2 항원 농도는 표준 샘플로부터 작성된 표준 곡선과 비교함으로써 결정된다.

[0262] 시험관내 진단 검정에서 본원에 개시된 HER2 항체를 사용하여 수득된 결과를 기반으로 HER2 항원의 발현 수준에 기초하여 피험체에서 질환 병기를 단계화할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 주어진 질환에 대해, 질환 진행의 다양한 병기의 것으로 진단받은 피험체로부터 및/또는 질환의 치료적 처치의 다양한 시점에 혈액 샘플을 채취한다. 진행 또는 요법의 각 단계에 대해 통계상 유의적인 결과를 제공하는 샘플 집단을 사용하여 각 단계의 특징으로 간주될 수 있는 항원 농도 범위를 지정한다.

[0263] 본원에서 인용된 모든 간행물 및 특허 문헌은 마치 각각의 상기 간행물 또는 문헌이 구체적으로 및 개별적으로 본원에 참조로 포함되는 것으로 명시된 바와 같이 본원에서 참조로 포함된다. 간행물 및 특허 문헌의 인용은 임의의 것이 관련 선행 기술이라는 것을 인정하는 것으로 의도되지 않으며, 동일한 내용 또는 날짜에 대한 인정을 구성하지도 않는다. 본 발명은 이제 서면 기재된 설명을 통해 기술되었는 바, 당업자는 본 발명이 다양한 실시양태에서 실행될 수 있으며, 상기 설명 및 하기 실시예는 예시를 위한 것이지, 하기의 청구범위를 제한하기 위한 것이 아니라는 것을 인식할 것이다.

[0264] **실시예**

[0265] 하기 실시예는 본 개시내용을 예시한다. 이들 실시예는 본 개시내용의 범주를 제한하는 것이 아니라, 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법을 제조 및 사용하기 위하여 당업자에게 가이던스를 제공하기 위한 것이다. 본 개시내용의 특정 실시양태를 기술하였지만, 당업자는 본 개시내용의 정신 및 범주로부터 벗어남 없이 다양하게 변경 및 수정할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0266] 본 개시내용의 특정 화합물은 강력한 면역조정제일 수 있는 바, 따라서, 그의 취급에 주의를 기울여야 함을 이해할 것이다.

[0267] 달리 언급하지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적 공급업체로부터 입수하여 추가 정제 없이 사용하였다.

[0268] **약어**

[0269] 하기 약어가 하기의 반응식 및 합성 실시예에 사용된다. 유기 합성 분야의 당업자라면 쉽게 이해할 수 있는 추가의 표준 약어 또한 합성 반응식 및 실시예에서 사용될 수 있는 바, 본 목록은 본 출원에서 사용된 모든 약어를 포괄적으로 열거한 목록은 아니다.

[0270] CHT(Ceramic hydroxyapatite) 세라믹 하이드록시아파타이트

[0271] CR(Complete response) 완전 관해

[0272] HIC(Hydrophobic interaction chromatography) 소수성 상호작용 크로마토그래피

[0273] HPLC(High performance liquid chromatography) 고성능 액체 크로마토그래피

[0274] PR(Partial response) 부분 관해

[0275] RP-HPLC(Reverse Phase high performance liquid chromatography) 역상 고성능 액체 크로마토그래피

[0276] SEC(Size exclusion chromatography) 크기 배제 크로마토그래피

[0277] TCEP(tris(2-carboxyethyl)phosphine) 트리스(2-카복시에틸)포스핀

[0278] TGD(Tumor growth delay) 종양 성장 지연

[0279] TGI(Tumor growth inhibition) 종양 성장 억제

[0280] TFS(Tumor-free survivor) 무종양 생존

[0281] **일반 정보**

[0282] 달리 언급되지 않는 한, 모든 시약은 관련 공급업체로부터 구입하였다.

[0283] XMT-1519 (항Her2 항체)는 2017년 1월 31일에 발행된 US 9,555,112 및 2017년 8월 22일 발행된 US 9,738,720에 개시되어 있으며, 이는 전체 내용이 본원에서 참조로 포함된다.

[0284] 항체-약물 접합체 엔허투 또한 트라스투주맙 데룩스테칸 또는 T-DXd로 공지되어 있다.

[0285] 7.16.4_msIgG2a mab는 래트 neu 온코진 코딩 p185 분자 (래트 HER2(neu))를 인식하는 뮤린 IgG2a 항체이다. 인간화 항체인 XMT-1519는 래트 HER2에 결합하지 않는 바, 접합체 1 및 2는 래트 HER2 EMT6-RHER2-MSA 유방 암종 종양 모델에서 사용할 수 없다. 따라서, 대용 접합체 (각각 7.16.4_msIgG2a 접합체 및 비결합 대조군 팔리비주맙_msIgG2a 접합체, 접합체 4 및 접합체 3)는 래트 HER2(neu)를 특이적으로 인식하기 때문에, 래트 HER2 EMT6-RHER2-MSA 유방 암종 종양 모델에서 사용되었다.

[0286] HPLC 정제는 페노메넥스 게미니(Phenomenex Gemini) 5 ㎛ C18 110 Å, 250 x 10 mm, 반분취용 컬럼 상에서 수행하였다.

[0287] 적용가능할 경우, 접합체의 약물 함량은 분광광도법에 의해, 다르게는 약물 함량의 정량적 측정을 위해 수행된 바와 같은 RP-HPLC 또는 LC/MS로 측정하였다.

[0288] 항체-약물 접합체의 단백질 함량은 분광광도법에 의해 또는 ELISA에 의해 측정하였다.

[0289] 항체-약물 접합체, 약물 보유 스캐폴드, 또는 항체 스캐폴드를 필요에 따라, 한외여과, 광범위 정용여과, CHT 크로마토그래피 또는 HIC에 의해 정제하였다(즉, 잔류 미반응 약물, 비접합 항체, 효소 또는 출발 물질 제거). 필요할 경우, SEC 또는 HIC에 의한 추가 정제를 수행하여 응집된 항체-약물 접합체를 제거하였다. 일반적으로, 항체-약물 접합체는 정제된 상태로 <5% (w/w)(예컨대, <2% (w/w)) 응집된 항체-약물 접합체를 함유하였고(SEC에 의해 측정); <0.5% (w/w)(예컨대, <0.1% (w/w)) 유리(비접합) 약물을 함유하였고(RP-HPLC 및/또는 LC-MS/MS에 의해 측정); <1% (w/w) 유리 약물 접합체를 함유하였고(SEC 및/또는 RP-HPLC에 의해 측정); <10% (w/w)(예컨대, <1% (w/w)) 비접합 항체 또는 항체 단편을 함유하였다(HIC-HPLC 및/또는 RP-HPLC에 의해 측정). 환원된 또는 부분적으로 환원된 항체는 문헌에 기술된 절차를 사용하여 제조하였고, 예를 들어, 문헌 [Francisco et al., Blood 102 (4): 1458-1465 (2003)]을 참조한다. 전체 약물(접합 및 비접합) 농도는 UV-Vis 분광광도법 또는 RP-HPLC에 의해 측정하였다.

[0290] 접합체의 흡수를 측정함으로써 약물 대 항체 비율(DAR: drug to antibody ratio)을 측정하였다. DAR 값은 항체 및 STING 효능제 페이로드의 적절한 몰 흡광 계수를 사용하여 계산하였다.

[0291] HER2 표적화된 STING 효능제 ADC, HER2 표적화된 요법, 및/또는 면역요법을 비롯한 치료제는 본원에 개시된 빈도 및 간격으로 투여 또는 투약될 수 있다. 일부 측면에서, 치료적 투여 스케줄은 하기와 같다.

[0292] 치료제에 대한 투여 스케줄

[0293] QD 단일 투여

[0294] QD X 1 1일째 단일 투여

[0295] QWK 주 1회 투여

[0296] QWK X 2 2주 동안 주 1회 투여

[0297] QWK X 3 3주 동안 주 1회 투여

[0298] BIW 주 2회 투여

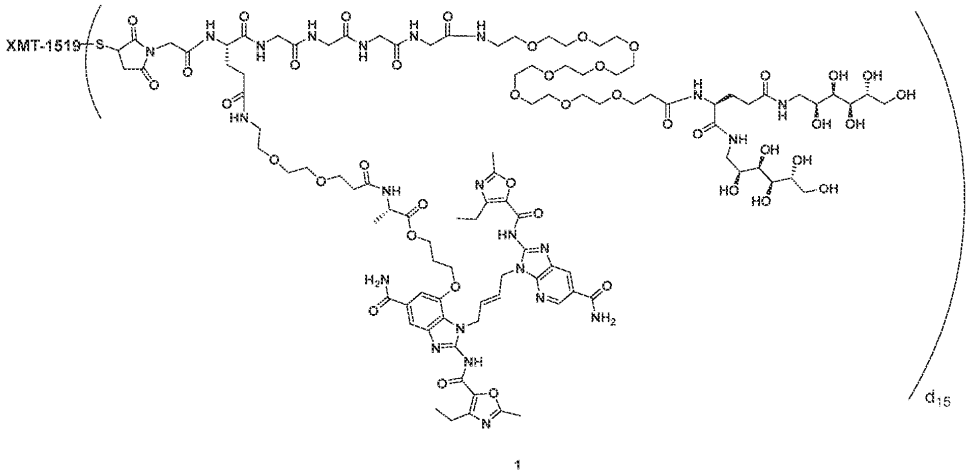
[0299] BIW X 2 2주 동안 주 2회 투여

[0300] 항체/페이로드의 투여량은 체중 1 kg당 항체 mg 및 체중 1 kg당 페이로드 mg을 나타낸다. 예를 들어, 0.30/0.011mg/kg의 접합체 투여량은 체중 1 kg당 항체 0.30 mg을 투여하고, 체중 1 kg당 접합체 페이로드 0.011 mg을 투여한다는 것을 나타낸다.

[0301] 종양은 디지털 캘리퍼스를 사용하여 주 2회 측정하고, 종양 부피는 하기 공식을 사용하여 계산하였다: 종양 부피(㎣) = (너비^{2} x 길이)/2. 체중은 첫 주 동안 매일 기록하였고, 그 이후로는 주 2회 기록하였다. 동물은 개별 종양 부피가 ≥ 1000 ㎣, ≥ 1500 ㎣ 또는 명시된 바와 같이 될 때까지 연구에 참여하였다. 체중 변화율(%)은 하기 공식을 사용하여 계산하였다: 체중 변화율(%)((체중 연구일 X - 체중$^{\text{연구 1일째}}$)/체중$^{\text{연구 1일째}}$) * 100. 종양 부피는 평균 ± 평균의 표준 오차(SEM: standard error of the mean)로 기록되어 있다. 종양 성장 억제(%TGI)는 처리군과 대조군 사이의 평균 종양 부피(MTV: mean tumor volume) 차이 비율(%)로 정의하였다. 종양 크기는 각 효능 연구 내내 측정하여 종양 성장 억제(TGI)를 결정하였다. 종양 퇴행률(%)은 하기 공식을 사용하여 계산하였다: 퇴행률(%) = (1-(평균 종양 부피$^{\text{최종}}$)/(평균 종양 부피$^{\text{1일째}}$)) * 100. 부분 관해(PR)는 3회 연속 측정시 종양

부피가 1일째 부피의 50% 이하이고, 상기 3회 측정 중 적어도 1회는 13.5 ㎣ 이상인 것으로 정의된다. 완전 관해(CR)는 3회 연속 측정시 종양 부피가 13.5 ㎣ 미만인 것으로 정의된다. 무종양 생존자(TFS)는 연구 종료시 CR을 보인 것으로 분류된다.

[0302] **실시예 1: XMT-1519 접합체 1 합성, DAR 8.1**

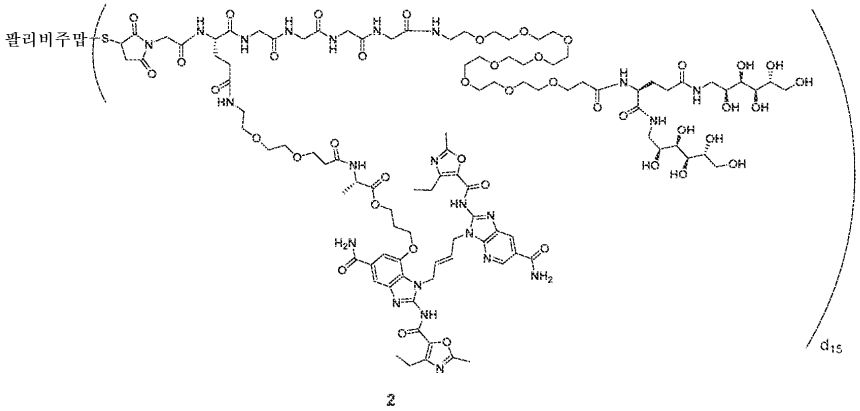


1

[0303]

[0304] 접합체 1은 2021년 4월 4일에 출원된 공동 계류 중인 출원 US 17/221,341에 기술된 바와 같이 제조하였다. 정제된 접합체 1의 XMT-1519 대비 STING 효능제는 8.1이었다.

[0305] **실시예 2: 팔리비주맙 접합체 2 합성, DAR 6.8**

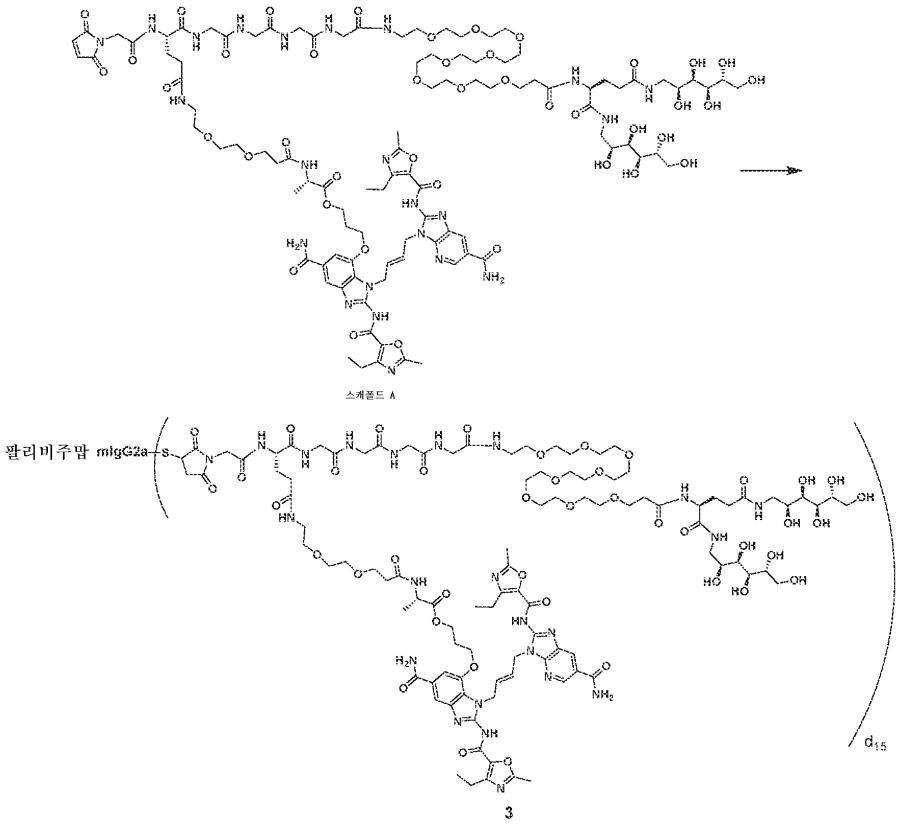


2

[0306]

[0307] 접합체 2는 2021년 4월 4일에 출원된 공동 계류 중인 출원 US 17/221,341에 기술된 바와 같이 제조하였다. 정제된 접합체 2의 팔리비주맙 대비 STING 효능제의 비율은 6.8이었다.

[0308] **실시예 3: 팔리비주맙_msIgG2a 접합체 3 합성, DAR 7.7**

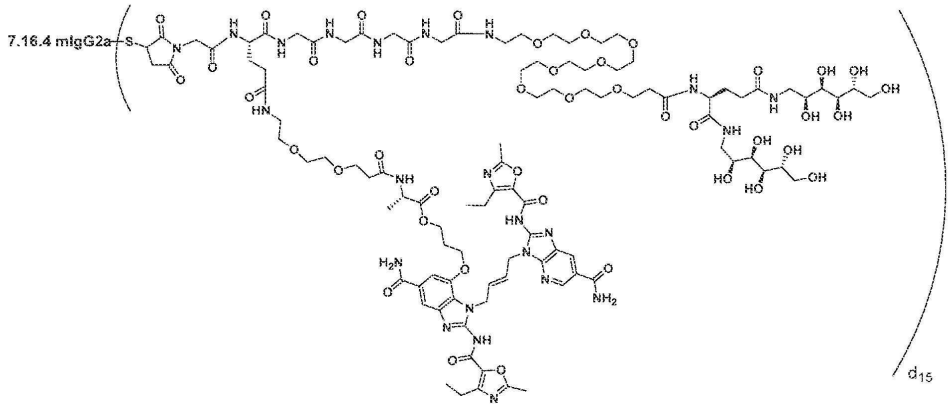


3

[0309]

[0310] 50 mM HEPES, 1 mM EDTA, pH 7 완충제 중 팔리비주맙_msIgG2a(90 mg, 0.617 μmol)의 용액에 TCEP-HCl(1.76 mg, 6.17 μmol)을 최종 항체 농도 5 mg/mL로 첨가하고, 혼합물을 37℃에서 4시간 동안 진탕시켰다. 환원된 항체에 스캐폴드 A(2021년 4월 4일에 출원된 공동 계류 중인 출원 US 17/221,341에 기술된 바와 같이 제조, 17.45 mg, 1800 $\mu\ell$ DMA 중 7.404 μmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 37℃에서 120분 동안 진탕시켰다. 반응을 시스테인(15 당량, 1.121 mg, 1.12 mL의 50 mM HEPES, 1 mM EDTA 중의 9.255 μmol, pH 7)으로 켄칭시키고, 실온에서 1 h 동안 회전시켰다. 생성된 접합체 3을 한외여과 또는 CHT 크로마토그래피에 의하여 정제하였다(80 mg, 90% 수율). 정제된 접합체 3의 팔리비주맙_msIgG2a 대비 STING 효능제의 비율은 7.7이었다.

[0311] **실시예 4: 7.16.4_msIgG2a 접합체 4 합성, DAR 6.9**



4

[0312]

[0313] 실시예 3에 기술된 바와 같이 접합체 4를 제조하고, 특징화하되, 단, 예외적으로, 팔리비주맙_msIgG2a 대신 7.16.4_msIgG2a를 사용하였다. 정제된 접합체 4의 7.16.4_msIgG2a 대비 STING 효능제의 비율은 6.9였다.

[0314] **실시예 5: SKOV3 난소암에서 트라스투주맙과 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여에 대한 종양 성**

장 반응

[0315] 암컷 CB.17 SCID 마우스에 SKOV3 인간 난소암 세포(10 x 10^6개의 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. SKOV3 세포는 HER2 발현이 높은 유방암 세포주이다. 종양 부피가 60 - 100 ㎣(평균 = 72 - 81 ㎣/군)일 때, 동물을 처리군으로 무작위 배정하였다. 비히클, 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg), 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg) 및 트라스투주맙(3 mg/kg)의 조합, 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg) 및 트라스투주맙(10 mg/kg)의 조합, 및 접합체 2(0.30/0.011 mg/kg) 및 트라스투주맙(10 mg/kg)의 조합을 1일째 qd x 1, 또는 1, 8 및 15일째 qwk x 3으로 투여하였다. 추가로, 트라스투주맙(10 mg/kg)을 1, 8 및 15일째를 시작으로 qwk x 3으로 투여하였다. 모든 용량에서 접합체는 정맥내로(IV) 투여하였고; 트라스투주맙은 복강내로(IP)로 투여하였고; 모든 용량의 접합체는 항체/페이로드로 제공되었고; 각 군의 경우, n=10이다.

[0316] 도 1은 다양한 용량 수준 및 투여 요법으로 비히클, 접합체 1, 트라스투주맙, 접합체 2 및 트라스투주맙의 조합, 및 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합으로 처리된 처리된 SKOV3 종양 보유 마우스의 종양 부피에 대한 결과를 제공한다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qd x 1)로 처리하였을 때, 1 PR 및 3 CR의 결과를 보였다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qd x 1) 및 트라스투주맙(3 mg, qd x 1)으로 처리하였을 때, 7 CR 및 3 TFS의 결과를 보였다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qd x 1) 및 트라스투주맙(10 mg, qd x 1)으로 처리하였을 때, 2 CR 및 1 TFS의 결과를 보였다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qwk x 3)로 처리하였을 때, 4 CR 및 2 TFS의 결과를 보였다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qwk x 3) 및 트라스투주맙(3 mg, qwk x 3)으로 처리하였을 때, 1 PR 및 9 CR 및 9 TFS의 결과를 보였다. 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg, qwk x 3) 및 트라스투주맙(10 mg, qwk x 3)으로 처리하였을 때, 2 PR 및 7 CR 및 7 TFS의 결과를 보였다. 본 결과는 트라스투주맙 첨가가 접합체 1의 효능을 시너지적으로 증가시킨다는 것을 보여준다.

[0317] **실시예 6: JIMT-1에서 트라스투주맙 또는 페르투주맙과 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여에 대한 종양 성장 반응**

[0318] 암컷 CB.17 SCID 마우스에 JIMT-1 종양 세포(10 x 10^6개의 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. JIMT-1 세포는 HER2 발현이 중간 정도인 유방암 세포주이다. 종양 부피가 60 - 100 ㎣(평균 67.8-71.6 ㎣/군)일 때, 동물을 처리군으로 무작위 배정하였다. 비히클, 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg), 접합체 2(3.0/0.11 mg/kg) 및 트라스투주맙(10 mg/kg)의 조합, 접합체 2(3.0/0.11 mg/kg) 및 페르투주맙(10 mg/kg)의 조합, 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg) 및 트라스투주맙(3 mg/kg)의 조합, 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg) 및 트라스투주맙(10 mg/kg)의 조합, 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg) 및 페르투주맙(3 mg/kg)의 조합, 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg) 및 페르투주맙(10 mg/kg)의 조합, 접합체 2(3.0/0.11 mg/kg), 트라스투주맙(3 mg/kg) 및 페르투주맙(3 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(3.0/0.13 mg/kg), 트라스투주맙(3 mg/kg) 및 페르투주맙(3 mg/kg)의 조합을 1일째 qd x 1로 투여하였다. 추가로, 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg), 접합체 2(0.30/0.011 mg/kg) 및 트라스투주맙(3 mg/kg)의 조합, 접합체 2(0.30/0.011 mg/kg) 및 페르투주맙(3 mg/kg)의 조합, 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg) 및 트라스투주맙(3 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg) 및 페르투주맙(3 mg/kg)의 조합을 1, 8 및 15일째 qwk x 3으로 투여하였다. 모든 용량에서 접합체는 정맥내로 투여하였고; 트라스투주맙 및 페르투주맙은 복강내로 투여하였고; 모든 용량의 접합체는 항체/페이로드로 제공되고; 각 군의 경우, n=10이다.

[0319] 도 2는 다양한 용량 수준 및 투여 요법으로 비히클, 접합체 1, 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합, 접합체 1 및 페르투주맙의 조합, 접합체 1, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합, 접합체 2 및 트라스투주맙의 조합, 접합체 2 및 페르투주맙의 조합, 및 접합체 2, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합으로 처리된 JIMT-1 종양 보유 마우스의 종양 부피에 대한 결과를 제공한다.

[0320] 모든 처리군은 비히클 대조군과 비교하여 유의적인 종양 성장 지연(TGD)을 보였다. 그러나, 접합체 1(3 mg/kg) 단독, 또는 트라스투주맙 및/또는 페르투주맙과의 조합, 및 트라스투주맙 또는 페르투주맙과 조합된 접합체 1(0.3 mg/kg)로 처리된 군은 이들이 보인 퇴행 반응 및 무종양 생존자(TFS) 수에서 차이가 있었지만, 상기 군만이 단독으로 최대 가능한 TGD(78%)를 달성하였다. 접합체 1(3 mg/kg, qd x 1) 및 페르투주맙(3 또는 10 mg/kg, qd x 1)으로 처리하였을 때, 각자 10 CR로 각각 9 TFS 및 8 TFS의 결과를 보였다. 접합체 1(3 mg/kg, qd x 1) 및 트라스투주맙(3 또는 10 mg/kg, qd x 1)으로 처리하였을 때, 각자 3 TFS로 각각 10 CR 및 9 CR 및 1 PR의 결과를 보였다. 한 처리군 접합체 2, 트라스투주맙 및 페르투주맙만을 제외하고 모두 비히클 대조군과 비교하여 유의적인 TGI를 보였다.

[0321] **실시예 7: SNU-5에서 트라스투주맙 또는 페르투주맙과 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여에 대한**

종양 성장 반응

[0322] 암컷 CB.17 SCID 마우스에 SNU-5 종양 세포(10 x 10^6개의 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. SNU-5는 HER2 발현이 낮은 위암 세포주이다. 종양 부피가 60 - 100 ㎣(평균 79.7 - 81.3 ㎣/군)일 때, 동물을 처리군으로 무작위 배정하였다. 비히클, 접합체 1(0.20/0.007 mg/kg), 트라스투주맙(2 mg/kg), 페르투주맙(2 mg/kg), 접합체 2(0.20/0.007 mg/kg), 접합체 1(0.20/0.007 mg/kg) 및 트라스투주맙(2 mg/kg)의 조합, 접합체 1(0.20/0.007 mg/kg) 및 페르투주맙(2 mg/kg)의 조합, 트라스투주맙(2 mg/kg) 및 페르투주맙(2 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(0.20/0.007 mg/kg), 트라스투주맙(2 mg/kg), 및 페르투주맙(2 mg/kg)의 조합을 1일째 qd x 1로 투여하였다. 추가로, 접합체 1(0.10/0.004 mg/kg), 접합체 2(0.10/0.004 mg/kg), 접합체 1(0.10/0.004 mg/kg) 및 트라스투주맙(2 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(0.10/0.004 mg/kg) 및 페르투주맙(2 mg/kg)의 조합의 경우, 접합체는 1, 8 및 15일째 qwk x 3으로 투여하고, 트라스투주맙 또는 페르투주맙은 1일째 qd x 1로 투여하였다. 모든 용량에서 접합체는 정맥내로 투여하였고; 트라스투주맙 및 페르투주맙은 복강내로 투여하였고; 모든 용량의 접합체는 항체/페이로드로 제공되고; 각 군의 경우, n=10이다.

[0323] 도 3은 다양한 용량 수준 및 투여 요법으로 비히클, 접합체 1, 접합체 2, 트라스투주맙, 페르투주맙, 트라스투주맙 및 페르투주맙의 조합, 접합체 1 및 트라스투주맙의 조합, 접합체 1 및 페르투주맙의 조합, 및 접합체 1, 트라스투주맙, 및 페르투주맙의 조합으로 처리된 SNU-5 종양 보유 마우스의 종양 부피에 대한 결과를 제공한다.

[0324] **실시예 8: JIMT-1에서 엔허투와 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여에 대한 종양 성장 반응**

[0325] 암컷 CB.17 SCID 마우스에 JIMT-1 종양 세포(10 x 10^6개의 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. 종양 부피가 60 - 100 ㎣(평균 76.8 ㎣/군)일 때, 동물을 처리군으로 무작위 배정하였다. 비히클, 접합체 2(1.0/0.037 mg/kg), 접합체 1(1.0/0.043 mg/kg), 엔허투(1.0/0.026 mg/kg, 3.0/0.078 mg/kg 또는 10.0/0.261 mg/kg), 접합체 1(1.0/0.043 mg/kg) 및 엔허투(1.0/0.026 mg/kg)의 조합, 접합체 1(1.00/0.043 mg/kg) 및 엔허투(3.0/0.078 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(1.00/0.043 mg/kg) 및 엔허투(10.0/0.26 mg/kg)의 조합을 투여하였고, 여기서, 접합체는 1일째 qd x 1로 정맥내로 투여하였고, 엔허투는 1 및 8일째 qwk x 2로 정맥내로 투여하였다. 추가로, 접합체 1(0.30/0.013 mg/kg), 접합체 1(0.3/0.13 mg/kg) 및 엔허투(1.0/0.026 mg/kg)의 조합, 접합체 1(0.3/0.13 mg/kg) 및 엔허투(3.0/0.078 mg/kg)의 조합, 및 접합체 1(0.3/0.13 mg/kg) 및 엔허투(10.0/0.261 mg/kg)의 조합은 1 및 8일째 qwk x 2로 정맥내로 투여하였고; 모든 용량의 접합체는 항체/페이로드로 제공되고; 각 군의 경우, n=10이다.

[0326] 도 4는 다양한 용량 수준 및 투여 요법으로 비히클, 접합체 1, 접합체 2, 엔허투 및 접합체 1 및 엔허투의 조합으로 처리된 JIMT-1 종양 보유 마우스의 종양 부피에 대한 결과를 제공한다.

[0327] **실시예 9: 래트 HER2 EMT6-RHER2-MSA 유방 암종에서 항PD-1과 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여에 대한 종양 성장 반응**

[0328] PD-L1은 접합체 1로의 처리 후 SKOV3 종양에서 상향조절되고(도 7), 이는 접합체 1과 면역 요법, 예컨대, PD-1 체크포인트 억제제의 조합이 효과적일 수 있다는 것을 시사한다. 접합체 1로의 처리 후, 마우스 및 인간 세포에서 PD-L1은 상향조절된 것으로 관찰되었다.

[0329] 암컷 BALB/c 마우스에 EMT6-RHER2_MSA(래트 표피 성장 인자 수용체 2(RHER2: rat epidermal growth factor 2)를 과다발현하는 조작된 EMT6 세포주)(5 x 10^6 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. 종양 부피가 60 - 100 ㎣(평균 = 95 - 109 ㎣/군)일 때, 동물을 처리군으로 무작위 배정하였다. 비히클, 접합체 3(0.30/0.013 mg/kg, 1.0/0.04 mg/kg, 또는 3.0/0.12 mg/kg), 접합체 4(0.30/0.012 mg/kg, 1.0/0.035 mg/kg 또는 3.0/0.104 mg/kg) 모두 1일째 qd x 1로 투여하였다. 항PD-1 RMP1-14(1 mg/kg 또는 5 mg/kg)를 1, 4, 8 및 11일째 biw x 2로 투여하였다. 접합체 3(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)의 조합, 접합체 3(1/0/0.035 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)의 조합, 접합체 4(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)의 조합, 접합체 4(1.0/0.035 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)의 조합의 경우, 접합체는 1일째 qd x 1로 투여하였고, 항PD-1 RMP1-14는 1, 4, 8 및 11일째 biw x 2로 투여하였다. 모든 용량에서 접합체는 정맥내로 투여하였고; 항PD-1 RMP1-14은 복강내로 투여하였고; 모든 용량의 접합체는 항체/페이로드로 제공되고; 각 군의 경우, n=10이다.

[0330] 도 5는 다양한 용량 수준 및 투여 요법으로 비히클, 접합체 3, 접합체 4, 항PD-1 RMP1-14, 접합체 3 및 항PD-1 RMP1-14의 조합, 및 접합체 4 및 항PD-1 RMP1-14의 조합으로 처리된 EMT6-RHER2_MSA 종양 보유 마우스의 종양 부피에 대한 결과를 제공한다. 접합체 3(1.0/0.04 mg/kg)으로 처리하였을 때, 5 CR 및 5 TFS의 결과를 보였다.

접합체 3(3.0/0.12 mg/kg)으로 처리하였을 때, 7 CR 및 7 TFS의 결과를 보였다. 접합체 4(0.3/0.012 mg/kg)로 처리하였을 때, 5 CR 및 5 TFS의 결과를 보였다. 접합체 4(1.0/0.035 mg/kg)로 처리하였을 때, 10 CR 및 10 TFS의 결과를 보였다. 접합체 4(3.0/0.10 mg/kg)로 처리하였을 때, 9 CR 및 9 TFS의 결과를 보였다. 접합체 3(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg)는 1 PR의 결과를 보였다. 접합체 3(1.0/0.040 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg)으로 처리하였을 때, 8 CR 및 8 TFS의 결과를 보였다. 접합체 4(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg)는 1 PR, 8 CR, 및 8 TFS의 결과를 보였다. 접합체 4(1.0/0.035 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg)로 처리하였을 때, 10 CR 및 10 TFS의 결과를 보였다.

[0331] **실시예 10: 항PD-1과 조합된 HER2 STING 효능제 항체-약물 접합체 투여 후의 종양 성장 반응에 대한 리챌린지 연구**

[0332] 이전에 우측 옆구리에 EMT6-RHER2_MSA가 피하로 접종되고, 접합체 4(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)의 조합, 또는 접합체 4(0.3/0.012 mg/kg)로 처리된, 실시예 9로부터의 무종양 마우스(즉, 연구 종료시 완전 종양 퇴행을 보이는 마우스), 및 연령이 매칭되는 비처리된 동물에 좌측 옆구리에는 EMT-6-MSA 유방 암종 세포($5x10^6$개의 세포/마우스), 및 우측 옆구리에는 CT26 결장/결장직장암 세포($3x10^5$개의 세포/마우스)를 피하로 접종하였다. 양측 옆구리 모두에서 종양 성장을 모니터링하고, 주 2회 측정하고, 동물의 체중을 주 2회 측정하였다.

[0333] 도 6a 및 6b는 각각 EMT-6-MSA 세포 또는 CT26 결장/결장직장암 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4(0.3/0.012 mg/kg)로 처리된 마우스의 종양 부피를 보여준다. 도 6c 및 6d는 각각 EMT-6-MSA 세포 또는 CT26 결장/결장직장암 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4(0.30/0.012 mg/kg) 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)로 처리된 마우스의 종양 부피를 보여준다. EMT-6-MSA 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4 또는 접합체 4 및 항PD-1 RMP1-14(5 mg/kg)로 처리된 마우스는 각각 5개의 종양 중 2개를 거부하고, 4개의 종양 중 4개를 거부하는 결과를 보였다. CT26 세포가 리챌린지되었을 때, 이전에 접합체 4 또는 접합체 4 및 항PD-1 RMP1-14로 처리된 마우스는 어느 세포도 거부하지 않았다. 단일요법으로, 또는 항PD-1 RMP1-14와 조합하여 접합체 4로 처리된 마우스는 면역학적 기억을 보였다.

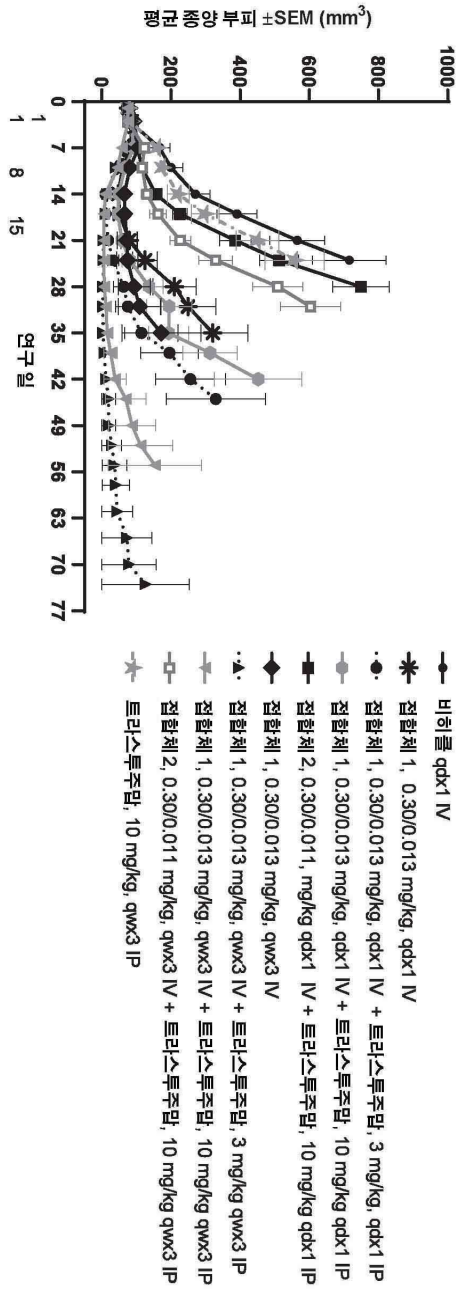
[0334] **등가물**

[0335] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부 사항은 상기 첨부된 설명에 기술되어 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나, 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 기술된다. 본 개시내용의 다른 특징, 목적 및 이점은 설명 및 청구범위에서 명백해질 것이다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서, 단수 형태는 문맥상 명확하게 달리 명시되지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 해당 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 간행물은 참조로 포함된다.

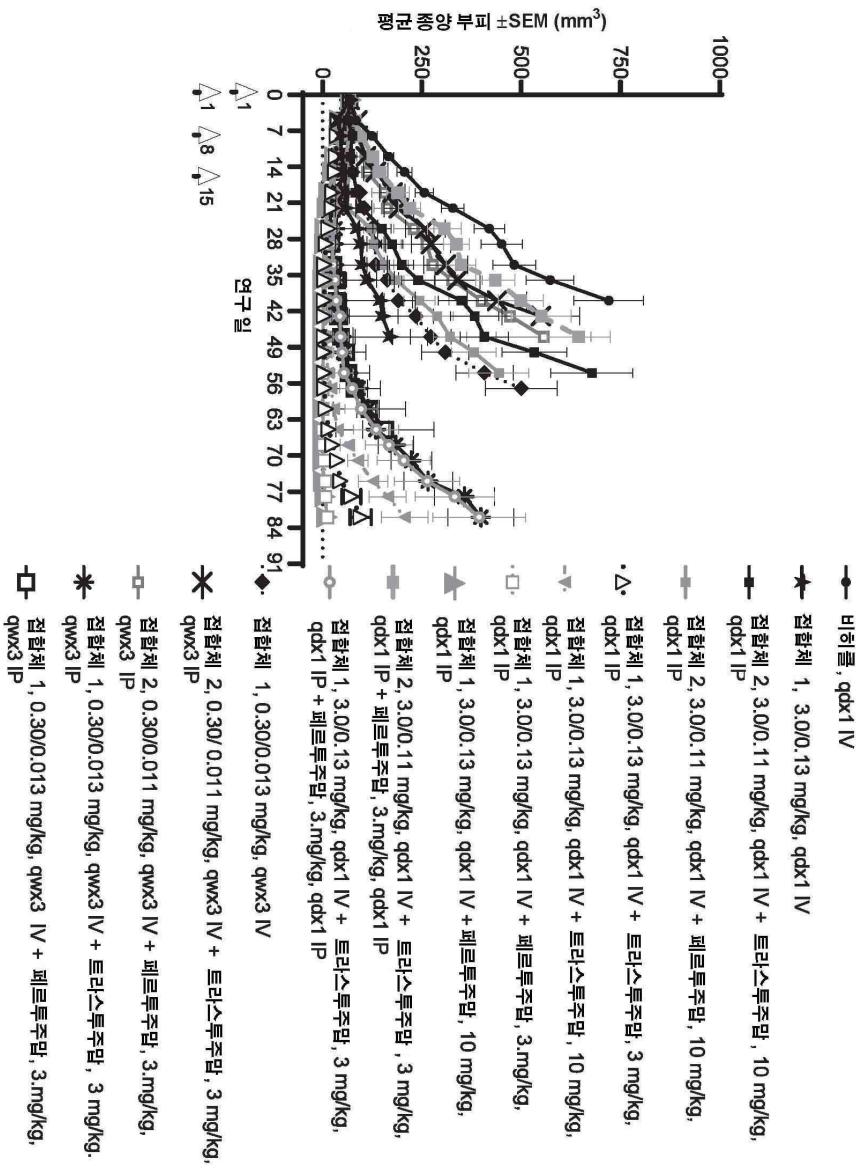
[0336] 상기 설명은 예시 목적으로만 제시되었으며, 개시내용을 개시된 정확한 형태로 제한하려는 것이 아니라, 여기 첨부된 청구범위에 의해 제한하고자 한다.

도면

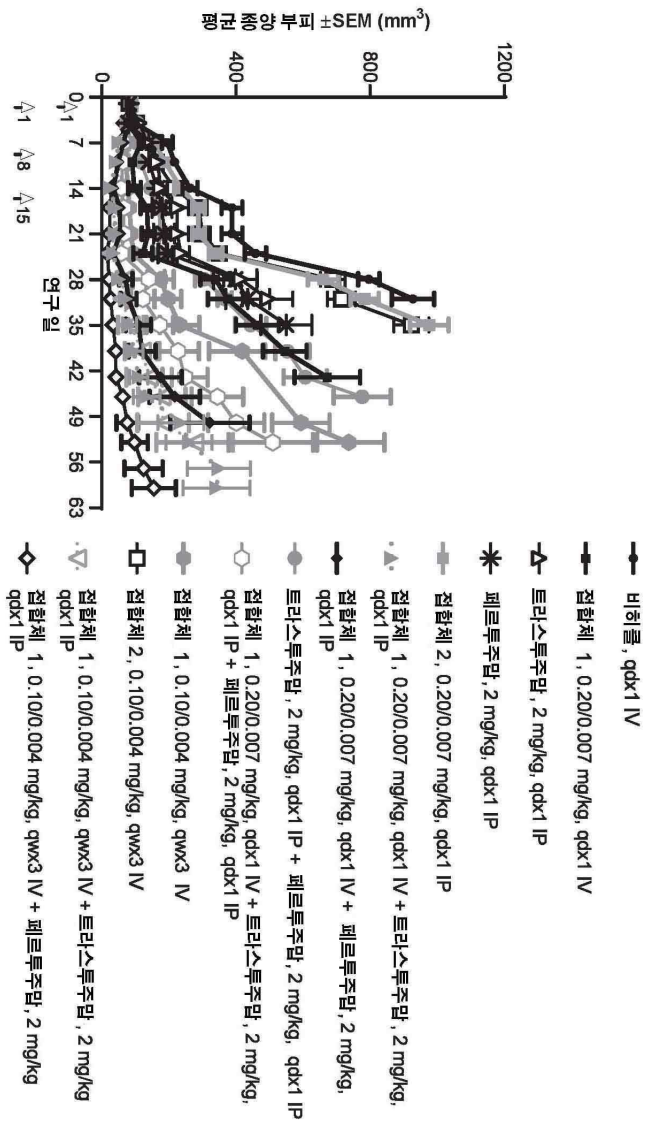
도면1


평균 종양 부피 ±SEM (mm3)
0
200
400
600
800
1000
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
70
77
1
1
8
15
연구일
비히클 qdx1 IV
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qdx1 IV
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg qdx1 IP
접합체 2, 0.30/0.011, mg/kg qdx1 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg qdx1 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg qwx3 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg qwx3 IP
접합체 2, 0.30/0.011 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg qwx3 IP
트라스투주맙, 10 mg/kg, qwx3 IP

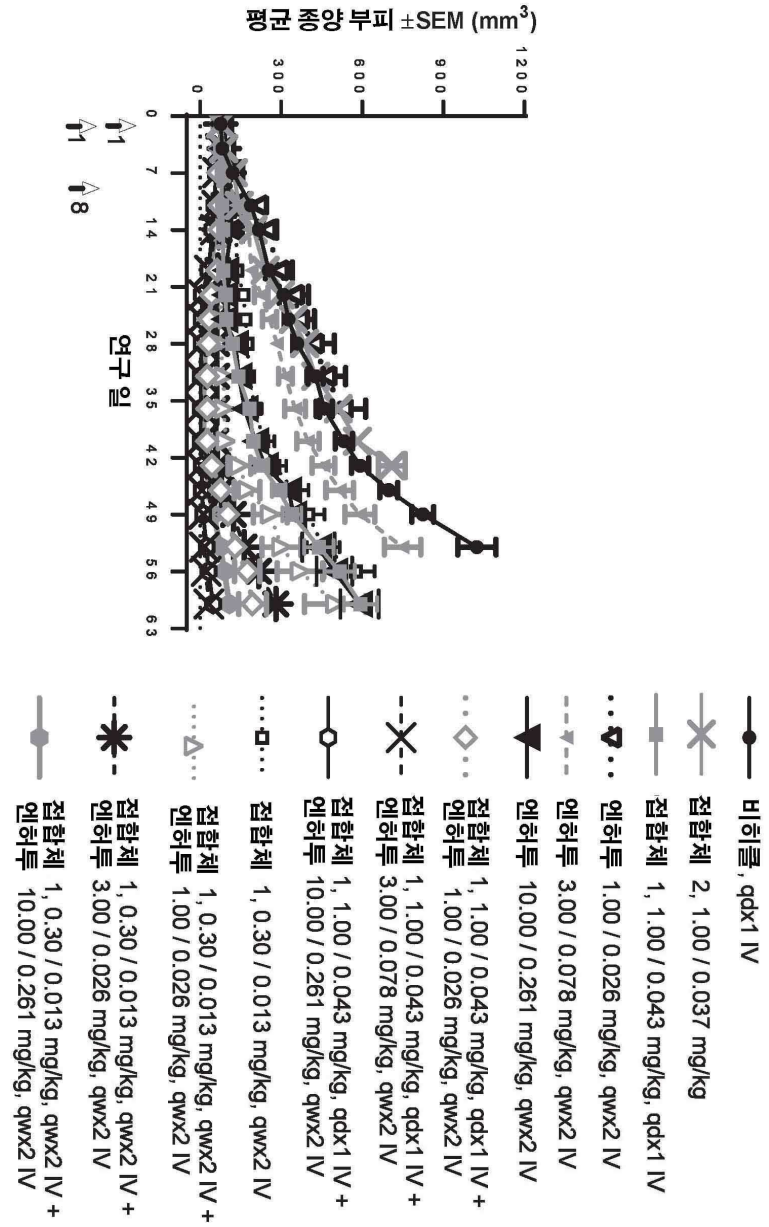
도면2


평균 종양 부피 ±SEM (mm3)
1000
750
500
250
0
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
연구일
1
1 8 15
비히클, qdx1 IV
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV
접합체 2, 3.0/0.11 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg, qdx1 IP
접합체 2, 3.0/0.11 mg/kg, qdx1 IV + 페르투주맙, 10 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 10 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV + 페르투주맙, 3.mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV + 페르투주맙, 10 mg/kg, qdx1 IP
접합체 2, 3.0/0.11 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qdx1 IP + 페르투주맙, 3.mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 3.0/0.13 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qdx1 IP + 페르투주맙, 3.mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV
접합체 2, 0.30/ 0.011 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qwx3 IP
접합체 2, 0.30/0.011 mg/kg, qwx3 IV + 페르투주맙, 3.mg/kg, qwx3 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 3 mg/kg, qwx3 IP
접합체 1, 0.30/0.013 mg/kg, qwx3 IV + 페르투주맙, 3.mg/kg, qwx3 IP

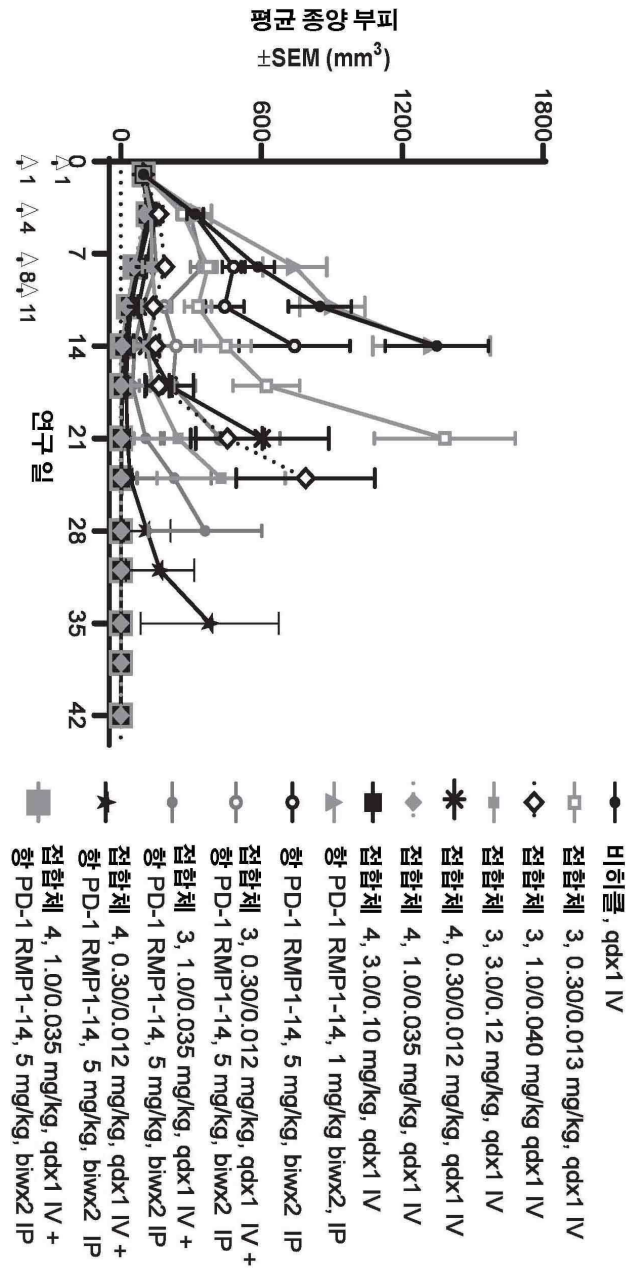
도면3


평균 종양 부피 ±SEM (mm3)
0
400
800
1200
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
연구일
1
8
15
비히클, qdx1 IV
접합체 1, 0.20/0.007 mg/kg, qdx1 IV
트라스투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
페르투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
접합체 2, 0.20/0.007 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.20/0.007 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.20/0.007 mg/kg, qdx1 IV + 페르투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
트라스투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP + 페르투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.20/0.007 mg/kg, qdx1 IV + 트라스투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP + 페르투주맙, 2 mg/kg, qdx1 IP
접합체 1, 0.10/0.004 mg/kg, qwx3 IV
접합체 2, 0.10/0.004 mg/kg, qwx3 IV
접합체 1, 0.10/0.004 mg/kg, qwx3 IV + 트라스투주맙, 2 mg/kg qdx1 IP
접합체 1, 0.10/0.004 mg/kg, qwx3 IV + 페르투주맙, 2 mg/kg qdx1 IP

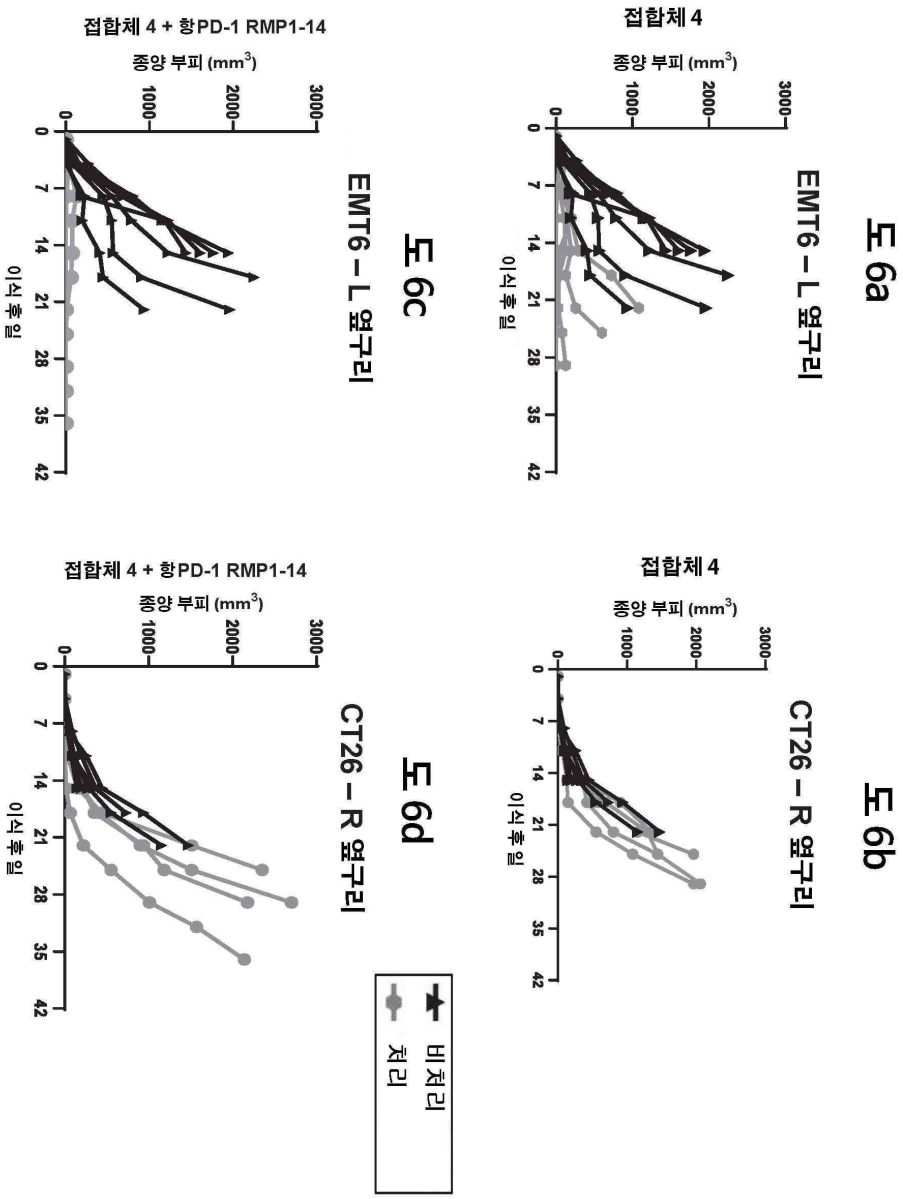
도면4


평균 종양 부피 ±SEM (mm3)
1200
900
600
300
0
연구 일
0
7
14
21
28
35
42
49
56
63
비히클, qdx1 IV
접합체 2, 1.00 / 0.037 mg/kg
접합체 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV
엔허투 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
엔허투 3.00 / 0.078 mg/kg, qwx2 IV
엔허투 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV +
엔허투 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV +
엔허투 3.00 / 0.078 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 1.00 / 0.043 mg/kg, qdx1 IV +
엔허투 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV +
엔허투 1.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV +
엔허투 3.00 / 0.026 mg/kg, qwx2 IV
접합체 1, 0.30 / 0.013 mg/kg, qwx2 IV +
엔허투 10.00 / 0.261 mg/kg, qwx2 IV

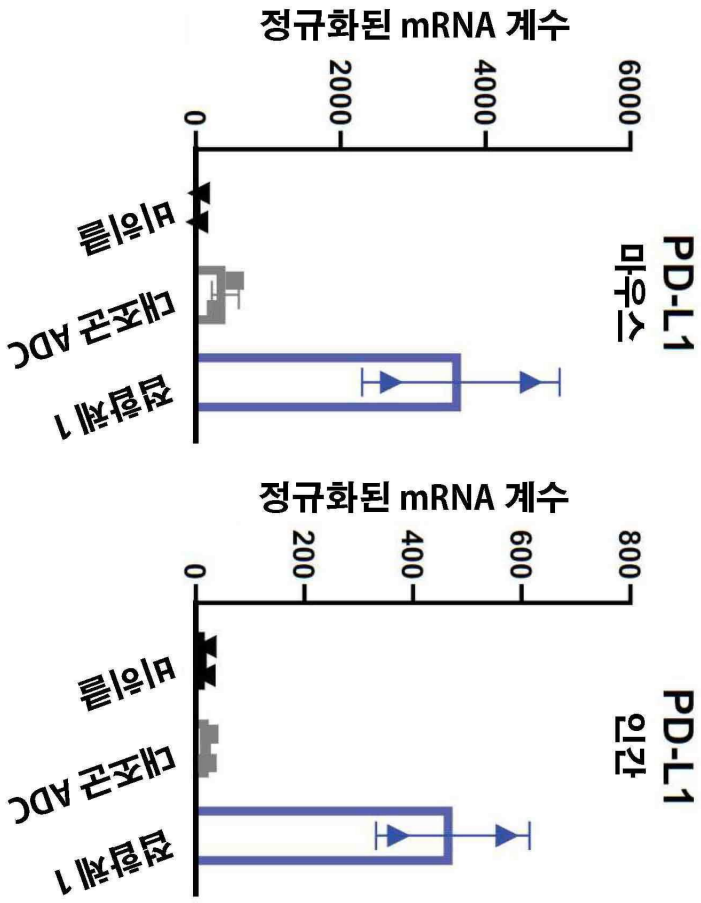
도면5


평균 종양 부피
±SEM (mm3)
0
600
1200
1800
연구 일
0
7
14
21
28
35
42
▲1
▲1
▲4
▲8
▲11
비히클, qdx1 IV
접합체 3, 0.30/0.013 mg/kg, qdx1 IV
접합체 3, 1.0/0.040 mg/kg qdx1 IV
접합체 3, 3.0/0.12 mg/kg, qdx1 IV
접합체 4, 0.30/0.012 mg/kg, qdx1 IV
접합체 4, 1.0/0.035 mg/kg, qdx1 IV
접합체 4, 3.0/0.10 mg/kg, qdx1 IV
항 PD-1 RMP1-14, 1 mg/kg biwx2, IP
항 PD-1 RMP1-14, 5 mg/kg, biwx2 IP
접합체 3, 0.30/0.012 mg/kg, qdx1 IV +
항 PD-1 RMP1-14, 5 mg/kg, biwx2 IP
접합체 3, 1.0/0.035 mg/kg, qdx1 IV +
항 PD-1 RMP1-14, 5 mg/kg, biwx2 IP
접합체 4, 0.30/0.012 mg/kg, qdx1 IV +
항 PD-1 RMP1-14, 5 mg/kg, biwx2 IP
접합체 4, 1.0/0.035 mg/kg, qdx1 IV +
항 PD-1 RMP1-14, 5 mg/kg, biwx2 IP

도면6


도 6a
접합체 4
종양 부피 (mm3)
0
1000
2000
3000
0
7
14
21
28
35
42
이식 후 일
EMT6 – L 옆구리
도 6b
CT26 – R 옆구리
도 6c
접합체 4 + 항PD-1 RMP1-14
도 6d
비처리
처리

도면7


정규화된 mRNA 계수
0
2000
4000
6000
PD-L1
마우스
정합체 1
대조군 ADC
비히클
정규화된 mRNA 계수
0
200
400
600
800
PD-L1
인간
정합체 1
대조군 ADC
비히클

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

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