(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월28일
(11) 등록번호 10-2257154
(24) 등록일자 2021년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07K 16/28* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
*A61P 17/00* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
*A61P 37/02* (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07K 16/2803* (2013.01)
*A61P 17/00* (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-7007885
(22) 출원일자(국제) 2017년09월18일
심사청구일자 2020년09월16일
(85) 번역문제출일자 2019년03월19일
(65) 공개번호 10-2019-0069399
(43) 공개일자 2019년06월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/052021
(87) 국제공개번호 WO 2018/053405
국제공개일자 2018년03월22일
(30) 우선권주장
62/396,736 2016년09월19일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020180054824 A

(73) 특허권자
**셀진 코포레이션**
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
**찬, 헨리, 에이치.**
미국 캘리포니아주 92064 포웨이 헤리티지 드라이브 18787
**허, 은, 미**
미국 뉴저지주 07090 웨스트필드 델라웨어 스트리트 214
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인 광장리앤고**

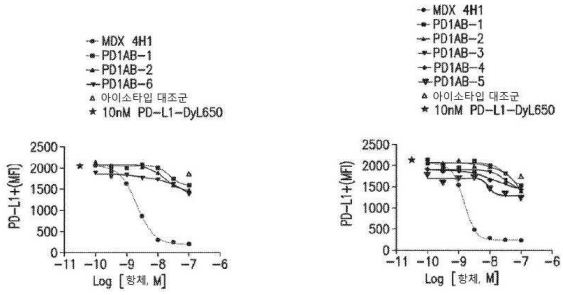
전체 청구항 수 : 총 66 항 심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **PD-1 결합 단백질을 사용하는 면역 질환의 치료 방법**

## (57) 요 약

예정된 사멸-1 (PD-1)에 특이적으로 결합하고, 이 PD-1의 발현 및/또는 활성을 조절하는 단백질을 이용하여, 면역 장애, 이를 테면 자가면역 질환을 관리, 치료 또는 예방하는 방법들이 본 명세서에서 제공된다.

## 대 표 도




도. 1A 도. 1B

(52) CPC특허분류
***A61P 29/00*** (2018.01)
***A61P 37/02*** (2018.01)
***A61P 37/08*** (2018.01)
***C07K 16/2818*** (2013.01)
*C07K 2317/21* (2013.01)
*C07K 2317/24* (2013.01)
*C07K 2317/33* (2013.01)
*C07K 2317/34* (2013.01)
*C07K 2317/56* (2013.01)
(72) 발명자
**카트리, 롤리**
미국 캘리포니아주 92131 샌디에이고 스킵스 비스타 웨이 9990 유닛 88
**리웅, 모니카**
미국 캘리포니아주 92117 샌디에이고 하바수파이 애비뉴 2755
**링하임, 가스, 이.**
미국 뉴저지주 08502 벨 미드 태거트 드라이브 806
**쉐퍼, 피터, 에이치.**
미국 뉴저지주 08502 벨 미드 먼로 애비뉴 237

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

PD-1에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 유효량을 포함하며, 상기 항체 또는 항체-결합 단편이,

서열 번호:1을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1), 서열 번호:2를 포함하는 VL CDR2, 및 서열 번호:3을 포함하는 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역 (VL); 및

서열 번호:4를 포함하는 VH CDR1, 서열 번호:5를 포함하는 VH CDR2, 및 서열 번호:6을 포함하는 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역 (VH)

을 포함하는, 대상에서 건선을 관리 또는 치료하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

### 청구항 9

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG1 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 14**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG1 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG1-K322A Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 16**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG1-K322A Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 18**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4 Fc 영역 또는 이의 변이체를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 19**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4P Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 20**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4P Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 21**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 22**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 23**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 24**

제7항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 25**

제8항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 26**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 27**

제10항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 28**

제11항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 29**

제12항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:36, 서열 번호:37, 서열 번호:38, 서열 번호:39 또는 서열 번호:40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 30**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 31**

제7항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 32**

제8항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 33**

제9항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 34**

제10항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 35**

제11항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 36**

제12항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 37**

제23항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 추가로 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 38**

제24항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 39**

제25항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 40**

제26항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 41**

제27항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 42**

제28항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 43**

제29항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 44**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 45**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 46**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 47**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 48**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 49**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 50**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 51**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 52**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 것인, 제약 조성물.

**청구항 53**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 특이적으로 인간 PD-1, 원숭이 PD-1 또는 인간 PD-1 및 원숭이 PD-1 둘 모두에 결합하지만, 설치류 PD-1에 결합하지 않는 것인, 제약 조성물.

**청구항 54**

제53항에 있어서,

정제된 인간 PD-1에의 결합에 대한 $K_D$가 100 pM 내지 10 nM이며, 세포 표면에서 발현되는 인간 PD-1 및 세포 표면에서 발현되는 원숭이 PD-1에의 결합에 대한 $K_D$가 100 pM 내지 10 nM인, 제약 조성물.

**청구항 55**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 감쇠된 ADCC 활성, 감쇠된 CDC 활성 또는 감쇠된 ADCC 활성 및 감쇠된 CDC 활성 둘 모두를 갖는 것인, 제약 조성물.

**청구항 56**

제1항에 있어서,

항체가 단일클론 항체인, 제약 조성물.

**청구항 57**

제1항에 있어서,

항체가 인간화된 항체인, 제약 조성물.

**청구항 58**

제1항에 있어서,

항체가 인간 항체인, 제약 조성물.

**청구항 59**

제1항에 있어서,

항체가 키메라 항체인, 제약 조성물.

**청구항 60**

제57항에 있어서,

인간화된 항체가 탈면역화된 항체인, 제약 조성물.

**청구항 61**

제57항에 있어서,

인간화된 항체가 복합 인간 항체인, 제약 조성물.

**청구항 62**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, dsFv, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 또는 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체인, 제약 조성물.

**청구항 63**

제1항에 있어서,

항체 또는 항원-결합 단편이 물질(agent)에 접합되는 것인, 제약 조성물.

**청구항 64**

제63항에 있어서,

물질이 방사성 동위원소, 금속 킬레이트제, 효소, 형광 화합물, 생체발광 화합물 및 화학발광 화합물로 구성된 군에서 선택되는, 제약 조성물.

**청구항 65**

제1항에 있어서,

상기 제약 조성물이 약제학적으로 수용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인 제약 조성물.

**청구항 66**

제1항에 있어서,

대상에서의 면역 세포가 PD-1을 발현시키는 것인, 제약 조성물.

**청구항 67**

삭제

**청구항 68**

삭제

**청구항 69**

삭제

**청구항 70**

삭제

**청구항 71**

삭제

**청구항 72**

삭제

**청구항 73**

삭제

**청구항 74**

삭제

**청구항 75**

삭제

**청구항 76**

삭제

**청구항 77**

삭제

**청구항 78**

삭제

**청구항 79**

삭제

**청구항 80**

삭제

**청구항 81**

삭제

**청구항 82**

삭제

**청구항 83**

삭제

**청구항 84**

삭제

**청구항 85**

삭제

**청구항 86**

삭제

**청구항 87**

삭제

**청구항 88**

삭제

**청구항 89**

삭제

**청구항 90**

삭제

**청구항 91**

삭제

**청구항 92**

삭제

**청구항 93**

삭제

**청구항 94**

삭제

**청구항 95**

삭제

**청구항 96**

삭제

**청구항 97**

삭제

**청구항 98**

삭제

**청구항 99**

삭제

**청구항 100**

삭제

**청구항 101**

삭제

**청구항 102**

삭제

**청구항 103**

삭제

**청구항 104**

삭제

**청구항 105**

삭제

**청구항 106**

삭제

**청구항 107**

삭제

**청구항 108**

삭제

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2016년 9월 19일자로 제출된 미국 가출원 번호 62/396,736을 우선권으로 주장하며, 이의 전문이 본 명세서의 참고자료에 편입된다.

[0003] **1. 분야**

[0004] 예정된 사멸-1 (PD-1)에 특이적으로 결합하고, 이 PD-1의 발현 및/또는 활성을 조절하는 단백질을 이용하여, 면역 및 염증성 장애, 이를 테면, 자가면역 질환을 관리, 치료 또는 예방하는 방법들이 본 명세서에서 제공된다.

### *배 경 기 술*

[0005] **2. 요약**

[0006] 본 명세서는 이를 테면, PD-1에 결합하는 항체와 같은 결합 단백질을 포함하는, PD-1에 결합하는 단백질 (*가령*, 인간 PD-1, 서열 번호:43)의 치료요법적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 질환을 관리, 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 항체를 포함하는 결합 단백질은 PD-1 폴리펩티드, PD-1 단편, 및/또는 PD-1에피토프에 결합할 수 있다. 이러한 항체를 포함하는 결합 단백질은 작용제 (*가령*, PD-1 리간드-유사 신호생성을 유도하는)에 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질은 PD-1과의 상호작용에 있어서 PD-1 리간드 (*가령*, PD-L1 및 PD-L2)와 경쟁하지 않는다 (*가령*, 비-차단 항체).

[0007] 본 명세서는 특정 구체예에서, (i) 인간 PD-1에 결합하고, (ii) PD-1 리간드-유사 신호생성을 유도하고, 그리고 (iii) PD-1과의 상호작용에 있어서 PD-L1 및 PD-L2와 경쟁하지 않는, 항체 또는 이의 단편을 포함하는, 치료요법적 유효량의 결합 단백질을 대상에게 투여하는 것을 포함하는 면역 장애를 관리, 예방, 또는 치료하는 방법

을 또한 제공한다.

[0008] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 방법에 사용될 결합 단백질 (*가령,* 항-PD-1 항체)은 6개의 상보성 결정 영역 (CDRs) 또는 6개 미만의CDRs을 포함한다. 다른 구체예들에서, 결합 단백질 (*가령,* 항-PD-1 항체)은 중쇄 가변 영역 (VH) CDR1, VH CDR2, VH CDR3, 경쇄 가변 영역 (VL) CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 CDRs을 포함한다. 특정 구체예에서, 결합 단백질 (*가령,* 항-PD-1 항체)는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6으로 명시된 단일클론 항체, 또는 이의 인간화된 변이체의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 CDRs을 포함한다. 일부 구체예에서, 결합 단백질 (*가령,* 항-PD-1 항체)은 인간 면역글로블린 아미노산 서열 또는 이의 변이체의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, VH FR4, VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및/또는 VL FR4를 포함하는, 스캐폴드(scaffold) 영역 또는 프레임워크 영역 (FR)을 더 포함한다.

[0009] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역과 서열 번호:13의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체에 의해 인지되는 인간 PD-1의 에피토프에 결합한다.

[0010] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항체 단편은 인간 PD-1에 결합하는 것에 대하여 서열 번호:8의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역과 서열 번호:13의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 경쟁한다.

[0011] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 **표 1**에서 제시하는 바와 같이, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하는 VL을 포함한다.

[0012] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 **표 2**에서 제시하는 바와 같이, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함한다.

[0013] 방법의 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다:

[0014] (a) **표 3**에서 제시하는 바와 같이, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4를 포함하는 VL; 그리고

[0015] (b) **표 4**에서 제시하는 바와 같이, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4을 포함하는 VH.

[0016] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 차례로 서열 번호:1, 2, 및 3의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3은 차례로 서열 번호:4, 5, 및 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0017] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3은 차례로 서열 번호:7, 2, 및 3의 아미노산 서열을 포함하고, 및 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3은 차례로 서열 번호:4, 5, 및 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0018] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0019] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:9의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0020] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0021] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0022] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0023] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는

VH를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0024] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0025] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:9의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0026] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:11의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0027] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0028] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:9의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0029] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:12의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0030] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0031] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:9의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0032] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:10의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 그리고 (b) 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함하는 VH.

[0033] 일부 구체예에서, 상기 VL의 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 VH의 아미노산 서열은 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 VL 및 VH의 아미노산 서열 하나 또는 그 이상의 보전성 변형을 포함한다.

[0034] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 변이체 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다.

[0035] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체는 인간 IgG1-K322A Fc 영역을 포함한다.

[0036] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체는 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 변이체 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다.

[0037] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체는 인간 IgG4P Fc 영역을 포함한다.

[0038] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체는 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함한다.

[0039] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 더 포함한다.

[0040] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:36-40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 더 포함한다.

[0041] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역; 그리고 서열 번호:36-40으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 Fc 영역을 더 포함한다.

[0042] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0043] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0044] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:31의 아미노

산 서열을 포함하는 경쇄; 그리고 (b) 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0045] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0046] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 그리고 (b) 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0047] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0048] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 그리고 (b) 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0049] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[0050] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 다음을 포함한다: (a) 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄; 그리고 (b) 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄.

[0051] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-109중 적어도 하나에 결합한다.

[0052] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-105중 적어도 하나에 결합한다.

[0053] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다.

[0054] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 2개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0055] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 3개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0056] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 4개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0057] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 5개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0058] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 6개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0059] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 7개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0060] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 8개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0061] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 9개

또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0062] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 10개 잔기 모두에 결합한다.

[0063] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N33에 결합한다.

[0064] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 T51에 결합한다.

[0065] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S57에 결합한다.

[0066] 방법의 하나의 특이적 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 L100에 결합한다.

[0067] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N102에 결합한다.

[0068] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103에 결합한다.

[0069] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 R104에 결합한다.

[0070] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103 및 R104에 결합한다.

[0071] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 D105에 결합한다.

[0072] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 H107에 결합한다.

[0073] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S109에 결합한다.

[0074] 방법의 한 구체예에서, 상기 인간 PD-1의에피토프는 PD-L1 결합 부위와 구별된다. 또다른 구체예에서, 상기 인간 PD-1의에피토프는 PD-L2 결합 부위와 구별된다. 특이적 구체예에서, 상기 인간 PD-1의에피토프는 PD-L1 결합 부위 및 PD-L2 결합 부위와 구별된다.

[0075] 방법의 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 인간 PD-1 및/또는 원숭이 PD-1 (예를 들면, 시노몰구스 원숭이)에 특이적으로 결합하지만, 설치류 PD-1에 결합하지 않는다.

[0076] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감쇠된 항체 의존적 세포의 세포독성 (ADCC) 활성을 갖는다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감쇠된 보체(complement)의존적 세포독성 (CDC) 활성. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감쇠된 ADCC 및/또는 감쇠된 CDC 활성을 갖는다.

[0077] 한 측면에서, 본 명세서에서는 인간 PD-1의에피토프에 결합하는 치료요법적 유효량의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 질환을 관리, 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는데, 이때 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 (a) T 세포 활성을 감쇠시키고; 및/또는 (b) T 세포의 표면 상에 PD-1 발현을 하향조절한다.

[0078] 방법의 한 구체예에서, 상기 항체는 T 세포 활성을 감쇠시킨다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 T 세포의 표면 상에 PD-1 발현을 하향조절한다.

[0079] 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 작동체 기능에 의해 측정된다.

[0080] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 사이토킨 생산 억제에 의해 측정된다.

[0081] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 억제되는 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및/또는 IFN-γ을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ, 및 TNF-α로 구성된 군에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-6이다. 또다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-12이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-22이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-23이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 GM-CSF이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 TNF-α이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IL-17이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및 IFN-γ이다. 상기-언급된 사이토킨중 2, 3개 또는 그 이상의 다른 조합 또한 고려된다.

[0082] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 증식 억제에 의해 측정된다.

[0083] 방법의 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포의 표면 상에 억제성 수용체의 발현 상향조절에 의해 측정되는데, 이때 상기 억제성 수용체는 PD-1이 아니다. 일부 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3, CTLA-4, 및 TIM-3으로 구성된 군에서 선택된다. 하나의 특이적 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3이다. 또다른 특이적 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 CTLA-4이다. 또다른 특이적 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 TIM-3이다.

[0084] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 소환(recall) 반응의 억제에 의해 측정된다.

[0085] 방법의 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 고갈의 증가에 의해 측정된다.

[0086] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 활성화 표지의 하향조절에 의해 측정된다.

[0087] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절성(regulatory) T 세포 생물표지에 의해 상향 조절된다.

[0088] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절성 T 세포 수의 증가에 의해 측정된다.

[0089] 방법의 특정 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 6시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 8시간째 일어난다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 10시간째 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 12시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 14시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 16시간째 일어난다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 18시간째 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 20시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 22시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 24시간째 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 접촉은 상기 항체와 접촉이다. 다른 구체예들에서, 상기 접촉은 이의 항원-결합 단편과의 접촉이다.

[0090] 일부 구체예에서, T 세포의 표면 상에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향 조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고? 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서,

상기 하향조?절?은? 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다.

[0091] 다른 구체예들에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다.

[0092] 여전히 다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현은 사이토킨 억제 후, 하향조절된다. 한 구체예에서,T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다.

[0093] 방법의 한 구체예에서, 정제된 인간 PD-1에 대한 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 $K_D$는 약 1 nM 내지 약 100 nM이다. 방법의 또다른 구체예에서, 세포 표면 상에 발현되는 인간 PD-1과 세포 표면상에 발현되는 원숭이 PD-1에 대한 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 $K_D$는 약 100 pM 내지 약 10 nM이다.

[0094] 방법의 일부 구체예에서, T 세포 활성을 감쇠시키기 위한 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 $EC_{50}$은 약 1 pM 내지 약 10 pM, 약 10 pM 내지 약 100 pM, 약 100 pM 내지 약 1 nM, 약 1 nM 내지 약 10 nM, 또는 약 10 nM 내지 약 100 nM이다.

[0095] 방법의 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의한 T 세포 활성의 최대 감쇠 백분율은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%이다.

[0096] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의한 PD-1 발현의 최대 하향조절 백분율은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%이다.

[0097] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체는 단일클론 항체다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 인간화된(humanized), 인간, 또는 키메라(chimeric) 항체다. 또다른 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 탈면역화된(deimmunized) 항체 또는 복합(composite) 인간 항체다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 인간화된 항체다. 특이적 구체예에서, 상기 항체는 인간 PD-1에 특이적으로 결합하는 인간화된 항체다.

[0098] 방법의 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, dsFv, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 또는 테트라바디(tetrabody)이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적(multispecific) 항체다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 이중특이적 항체다.

[0099] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 물질에 콘쥬게이트된다. 한 구체예에서, 상기 물질은 방사성 동위원소, 금속 킬레이트제, 효소, 형광 화합물, 생체발광 화합물 또는 화학발광 화합물이다.

[0100] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편 T 세포 활성을 감쇠시킨다. 한 구체예에서, T 세포 활성의 최대 감쇠 백분율은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%이다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 증식의 억제에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 사이토킨 생산 억제에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, IFN-γ, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ, 및 TNF-α로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-6이다. 또다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-12이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-22이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-23이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 GM-CSF이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 TNF-α이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IL-17이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및 IFN-γ이다. 상기-언급된 사이토킨중 2, 3개 또는 그 이상의 다른 조합 또한 고려된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨 생산 억제는 T 세포의 표면에서 PD-1 발현의 하향조절에 이어진다. 다른 구체예들에서, T 세포의 표면상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후, 빠르면 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간, 12 시간, 14 시간, 16 시간, 18 시간, 20 시간, 22 시간, 또는 24 시간에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 4시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 6시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 8시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 10시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 12시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 14시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 다른 구체예들에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 16시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 18시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 20시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 22시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 일부 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 24시간째 일어나고, 사이토킨 억제에 선행된다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨 생산 억제는 T 세포의 표면에서 PD-1 발현의 하향조절과 동시에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 4 시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 6시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 8시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 10시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 12시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 14시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 다른 구체예들에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 16시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 18시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 20시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 22시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 일부 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 24시간째 일어나고, 동시에 사이토킨 억제도 있다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨

생산 억제는 T 세포의 표면 상에서 PD-1 발현의 하향조절에 선행된다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 6시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 8시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 10시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 12시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 14시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 다른 구체예들에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 16시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 18시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 20시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 22시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 24시간째 일어나고, 사이토킨 억제 후에 일어난다.

[0101] 방법의 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 T 세포의 표면에서 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의한 PD-1 발현의 최대 하향조절 백분율은 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%이다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어난다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, T 세포의 표면에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제와 동시에 일어난다. 한 구체예에서, T 세포의 표면에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제 후에 이어진다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, IFN-γ, 또는 이의 임의의 조합이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ, 및 TNF-α로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-6이다. 또다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-12이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-17이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-22이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-23이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 GM-CSF이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 TNF-α이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IL-17이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및 IFN-γ이다.

[0102] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 사이토킨 생산을 억제시킴으로써, T 세포 활성을 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 의해 억제되는 사이토킨은 IL-2, IL-17, IFN-γ, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ, 및 TNF-α로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-6이다. 또다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-12이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-17이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-22이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-23이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 GM-CSF이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 TNF-α이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IL-17이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및 IFN-γ이다. 상기-언급된 사이토킨중 2, 3개 또는 그 이상의 다른 조합 또한 고려된다.

[0103] 본 명세서는 또한 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 치료요법적 유효량의 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 관리, 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 방법의 특정 구체예에서, 상기 조성물은 약제학적으로 수용가능한 담체를 더 포함한다.

[0104] 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 치료요법적 유효량의 임의의 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 관리, 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 염증성 질환은 포도막염이다. 다른 구체예들에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다.

[0105] 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 알레르기, 아토피 성 피부염 또는 과민성 혈관염이다. 한 구체예에서, 상기 과민성 질환은 알레르기다. 다른 구체예들에서, 상기 과민성 질환은 아토피성 피부염이다. 여전히 다른

구체예에서, 상기 과민성 질환은 과민성 혈관염이다.

[0106] 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 일부 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염, 크론(Crohn's) 병, 건선, 건선 관절염, 다발성 경화증, 루푸스, 강직성 척추염, I 형 당뇨병, 쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome), 궤양 성 대장염, 신경척수염(neuromyelitis optica), 소아 지방병증(celiac disease), 경피증 및 일시적인 동맥염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 루푸스는 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 피부 루푸스 홍 반성 루푸스 (CLE) 또는 루푸스 신염이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 I형 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다. 추가 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 경피증이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스 신염이다.

[0107] 특정 구체예에서, 상기 대상은 상기 자가면역 질환을 가지고 있고, 또는 상기 자가면역 질환에 대하여 항-염증성 치료제로 치료받고 있다.

[0108] 특정 다른 구체예에서, 상기 대상에서 상기 면역 세포는 PD-1을 발현한다.

## *도면의 간단한 설명*

[0109] **3. 도면의 간단한 설명**

**도 1a-1b**는 T 세포 감쇠시키는 항-PD-1 항체 (PD1AB) 가PD-1에 결합에 있어서 PD-L1 (PD-L1-DyL650은 염료 DyL650가 접합된 PD-L1을 말한다)과 경쟁하지 않는다는 것을 보여준다: **(A)** PD1AB-1, PD1AB-2, 및 PD1AB-6; **(B)** PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, 및 PD1AB-5. MDX 4H1, 길항제 항체는 PD-L1이 PD-1에 결합하는 것을 차단한다.

**도 2**는 PD-1 : PD1AB-6 Fab 상호 작용 부위가 PD-1:PD-L1 상호 작용 부위와 비교하여, PD-1의 원위(distal) 측면에 있음을 나타낸다.

**도 3**은 PD1AB-6 Fab는 잔기 100-105로 구성된 PD-1 루프로 형성된 실질적인 상호작용과 함께, PD-1 β 쉬트에 결합한다는 것을 나타낸다.

**도 4**는 PD1AB-6-IgG1의 중쇄 (HC)와 경쇄 (LC), 그리고 이의 변이체 PD1AB-6-K3 및 PD1AB-6-4P의 HC의 아미노산 서열을 나타낸다.

**도 5a-5b**는 CHO 세포 상에서 발현되는 시아노 (A) 또는 인간 (B) PD-1에 대한 PD1AB-6-IgG1 친화력을 나타낸다.

**도 6**은 CD4+ T 세포 상에 입장한(gated) 활성화된 인간 PBMC에 PD1AB-6-IgG1, 아이소타입(isotype) 대조군, 및 인간 PD-L1 Fc 융합 단백질 (hPD-L1 Fc)의 결합을 나타낸다.

**도 7**은 CD4+ T 세포 상에 입장한(gated) 활성화된 시아노 PBMC에 PD1AB-6-IgG1, 아이소타입(isotype) 대조군, 및 인간 PD-L1 Fc 융합 단백질 (hPD-L1 Fc)의 결합을 나타낸다.

**도 8a-8d**는 Cisbio Tag-lite™ 탐지를 이용하여 HEK293 세포 상에서 발현된 FcγRI (A), FcγRIIIa (V158) (B), 또는 FcγRIIb (C)에 결합하는 PD1AB-6 변이체 결합, 그리고 (D) FcγRI, FcγRIIIa (V158), 또는 FcγRIIb에 대한 PD1AB-6 변이체 결합의 $EC_{50}$ 값을 보여준다.

**도 9a-9c**는 FACS를 이용하여 CHO 세포 상에서 FcγRIIIa (V158) **(A)** 또는 FcγRI **(B)에** 대한 PD1AB-6 변이체 결합, 그리고 **(C)** FcγRI 또는 FcγRIIIa에 대한 PD-1 항체 변이체 결합의 $EC_{50}$ 값을 보여준다.

**도 10a-10b**는 4명의 개별 건강한 공여자의 2명의 대표에서 PD1AB-6 변이체와 대조군 인간 IgG1 Fc의 ADCC 활성을 나타낸다: **(A)** 공여자 7 그리고 **(B)** 공여자 8.

**도 11**은 PD1AB-6 변이체의 CDC 활성을 나타낸다. 데이터는 3 독립적 실험의 대표를 나타낸다: (i) PD1AB-6-IgG1 및 항-인간 CD20 IgG1의 CDC 활성; (ii) PD1AB-6-IgG1 및 PD1AB-6-K3의 CDC 활성; (iii) PD1AB-6-4P 및 시판되는 인간 IgG4 아이소타입 대조군 항체 그리고 인간 IgG1 Fc 단백질의 CDC 활성.

**도 12**는 인간 PBMC 분석에서 자극 후 24 시간에서 배양 상청액에서 IL-2 수준에 의해 측정된 PD1AB-6 변이체의 강력한 감쇠 활성을 나타낸다.

**도 13**은 인간 전혈(whole blood) 분석에서 PD1AB-6-K3의 활성을 나타낸다. 상기 그래프는 IFN-γ 억제의 $EC_{50}$를 산출하는데 이용된 공여자 4의 대표 곡선을 나타낸다. 이 표는 PD1AB-6 변이체 및 CTLA4Ig를 이용하여 4명의 건강한 공여자에서 IFN-γ 억제의 $EC_{50}$을 나타낸다.

**도 14a-14c**는 PD1AB-6-IgG1에 의한 PD-1 발현의 하향조절을 나타내는데, 이들은 다음에 의해 측정된다: **(A)** 48 시간 동안 항-CD3+ 항-CD28로 활성화된 인간 PBMC에서 CD3+ T 세포 상에 착색된 아이소타입 vs. PD-1, **(B)** 아이소타입 IgG1 vs. PD1AB-6-IgG1 처리된 PBMC (상기 탐지 항-PD-1 항체는 PD1AB-6에 의해 차단되지 않음)에서 PD-1 발현, 그리고 **(C)** 항-CD3+ 항-CD28, 그리고 아이소타입 IgG1 또는 PD1AB-6-IgG1의 3가지 상이한 농도로 활성화된, 3명의 상이한 공여자의 인간 PBMC에서 CD3+ T 세포 상에 PD-1 발현.

**도 15a-15c**는 Biacore® T200 상에서 PD-1 항원에 대한 **(A)** PD1AB-6-IgG1, **(B)** PD1AB-6-4P, 그리고 **(C)** PD1AB-6-K3 결합을 나타낸다.

**도 16**에서 PD1AB-6-IgG1은 3명의 상이한 공여자의 PBMCs에서 CD4+ T 세포 파상풍 소환 반응을 유사한 $IC_{50}$ 값으로 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 17a-17b**는 PD1AB-6-K3이 자가면역 질환 환자의 전혈 시료에서 IFN-γ**(A)** 및 IL-17 **(B)의** 분비를 차단시켰다는 것을 보여준다.

**도 18**은 PD1AB-6-K3이 소진되지 않은(unexhausted) $IL\text{-}7R^{hi}$ CD8+ T 세포를 감소시켰다는 것을 보여준다.

**도 19a-19b**는 PD1AB-6-K3이 **(A)** 단리된 CD4+ T 세포 그리고 **(B)** 단리된 CD8+ T 세포의 증식을 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 20**은 PD1AB-6-IgG1은 다양한 농도의 형질전환 성장 인자 베타 (TGF-β)에서 CD25+Foxp3+ 유도된 조절성 T 세포를 증가시켰다는 것을 보여준다.

**도 21**은 난포 형성에서 림프구내 강력한 PD-1 발현 **(좌측 패널)**과 RA 환자 5의 활막에서 림프의 응집군(aggregates)에서 낮은 PD-L1 발현**(우측패널)**을 나타낸다.

**도 22**는 관절 결합조직**(좌측 패널)**에서의 림프 응집군내 희귀한 PD-1+ 림프구와 RA 환자 1의 유사 위치**(우측패널)**에서 희귀한 PD-L1+ 항원-제시 세포를 보여준다.

**도 23**은 PD-1+ 세포는 모낭에서 우세하며, 심부 고유판(lamina propria) **(좌측 패널)**에서는 희귀하며, 그리고 PD-L1은 크론 환자의 내장에서 모낭과 대식세포에서, 그리고 고유판의 림프구에서 **(우측패널)**는 광범위하게 발현된다는 것을 보여준다.

**도 24**는 크론 질환 내장 시료 (40X)에서 궤양이 생성된 영역 **(좌측 패널)** 부근 고유판을 따라 희귀한 PD-1+ 림프구와 동일한 영역에서 다수의 PD-L1+ 대식세포 **(우측패널)**를 보여준다.

**도 25a-25c**는 **(A)** 크론, **(B)** 류마티스성 관절염 (RA), 그리고 **(C)** 건선의 파일롯 연구에서 PD-1 및 PD-L1 발현 점수를 보여준다.

**도 26a-26b**는 감소된 C1q 결합을 갖는 PD1AB-6-K3은 PBMC 전이 xeno-GvHD 모델에서 **(A)** 비장에서 hGM-CSF 수준 그리고 **(B)** 인간 CD45+ 세포의 수로 측정하였을 때, PD1AB-6-IgG1 분자와 유사한 억제성 활성을 보유한다는 것을 보여준다.

**도 27a-27b**는 PD1AB-6-K3이 CD4+ T 세포 전이 xeno-GvHD 모델의 혈액 **(A)**과 비장 **(B)**에서 인간 CD45+ 림프구 이식편(engraftment)을 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 28a-28c**는 PD1AB-6-K3은 CD4+ T 세포 전이 xeno-GvHD 모델에서 GM-CSF **(A)**, TNF-α **(B)**, 및 IL-17 **(C)**의 분비를 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 29a-29b**는 PD-1 발현의 PD1AB-6-K3 유도된 하향조절 **(A)**은 사이토킨 GM-CSF 분비의 억제 **(B)**에 선행된다는 것을 보여준다.

**도 30a-30b**는 IL-17 억제 **(A)** 및 IFN-γ 억제 **(B)**에 의해 구체화된, PD-1 발현의 PD1AB-6 변이체-유도된 하향조절과 억제 of 사이토킨 분비 억제 사이의 상관관계를 나타낸다.

**도 31**은 PD1AB-6-K3의 뮤린 대용물(surrogate)은 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE) 모델에서 질환 점수를 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 32a-32b**는 PD1AB-6-K3의 뮤린 대용물이 EAE 모델에서 23일차에 비장으로 소환 분석에서 IFN-γ 분비 **(A)** 및 IL-17 분비 **(B)**를 억제하였다는 것을 보여준다.

**도 33**은 4명의 예시적인 공여자의 정제된 CD3+ T 세포 및 전체 B 세포를 이용하여 *시험관내* T 세포/B 세포 공동-배양 시스템에서 CD20+CD38-활성화된 B-림프구가 CD20-CD38+ 형질모세포(plasmablasts)로의 분화를 보여준다.

**도 34a-34c**은 T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B 세포 공동-배양에서 PD1AB-6-K3에 의해 유도된 형질모세포 수 **(A)**, IgG 분비 **(B)**, 및 IgM 표면 발현 **(C)의** 감소 백분율을 나타낸다.

**도 35a-35c**는 T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B 세포 공동-배양에서 PD-L1 Fc 융합 단백질에 의해 유도된 형질모세포 수 **(A)**, IgG 분비 **(B)**, 및 IgM 표면 발현 **(C)**의 감소 백분율을 나타낸다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0110] **4. 상세한 설명**

[0111] 본 명세서에서 대상에게 유효량의 결합 단백질, 이를 테면, PD-1에 결합하는 항체를 투여하는 것을 포함하는 대상에서 면역 장애를 관리, 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 대상에게 유효량의 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함하는 대상에서 면역 장애를 관리하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 대상에게 유효량의 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함하는 대상에서 면역 장애를 예방하는 방법을 제공한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 대상에게 유효량의 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함하는 대상에서 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특이적 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질은 PD-1에 결합하는 항체다. 이들 방법에 유용한 예시적인 PD-1 항체가 본 명세서에서 제시된다.

[0112] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 항체는 인간 및/또는 시아노 PD-1에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질, 이를 테면, 인간 및/또는 시아노 PD-1에 결합하는 항체는 설치류 PD-1에 결합하지 않는다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 항체를 비롯한 상기 PD-1 결합 단백질은 작용제다 (*가령*, PD-1 리간드의 효과를 모방하여, PD-1 신호생성을 유도할 수 있다). 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질 이를 테면, 본 명세서에서 제공된 PD-1에 대한 항체는 (i) 인간 및/또는 시아노 PD-1에 결합하고, (ii) PD-1 리간드 (*가령*, PD-L1 및/또는 PD-L2)와 결합을 경쟁하지 않고, 및/또는 (iii) PD-1 신호생성을 유도한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 시아노 PD-1에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1 및 시아노 PD-1에 모두 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 PD-1에 결합하는데 있어서PD-L1과 경쟁하지 않는다. 다른 구체예들에서, 상기 PD-1 항체는 PD-1에 결합하는데 있어서PD-L2와 경쟁하지 않는다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 PD-1에 결합하는데 있어서 PD-L1 또는 PD-L2와 경쟁하지 않는다. 다른 구체예들에서, 상기 PD-1 항체는 PD-1 신호생성을 유도한다. 특이적 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 PD-1 항체는 인간 PD-1 및 시아노 PD-1에 모두 결합하고, PD-1에 결합하는데 있어서 PD-L1 또는 PD-L2와 경쟁하지 않는, 및 PD-1 신호생성을 유도한다. 일부 구체예에서, 상기 결합, 경쟁, 및/또는 신호생성은 *시험관내*, *가령*, 세포-기반 분석에서 분석된다. 다른 구체예들에서, 상기 결합, 경쟁, 및/또는 신호생성은 *생체외(ex vivo)*, *가령*, T 세포 기능 분석에서 분석된다. 다른 구체예들에서, 상기 결합, 경쟁, 및/또는 신호생성은 대상 (*가령*, 인간 대상)의 시료를 이용하여 분석된다. 특정 구체예에서, 분석 및 측정은 다음을 포함한다(1) 인간 또는 시아노 PBMC 분석 (*가령*, 실시예 5.2.1 및 5.2.2 참고); (2) 인간 전혈 시료 분석 (*가령*, 실시예 5.2.1 및 5.4.2 참고); (3) 파상풍 톡소이드 항원 (TTX) 소환 분석 (*가령*, 실시예 5.4.1 참고); (4) T 세포 억제성 수용체의 발현 측정 (*가령*, 실시예 5.4.3 및 5.4.6 참고); (5) T 세포 증식 측정 (*가령*, 실시예 5.4.4 참고); 그리고 (6) 조절성 T 세포 수의 측정 (*가령*, 실시예 5.4.5 참고). 특정 구체예에서, 결합 단백질, 이를 테면, 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체는 PD-L1 및/또는 PD-L2의 자연적 생물학적 기능과 일치하는 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 상기 활성은 *시험관내*에서 나타낸다. 다른

구체예들에서, 상기 활성은 *생체외(ex vivo)에*서 나타낸다.

[0113] 다른 구체예들에서, 상기 결합, 경쟁 및/또는 신호생성은 *생체내(in vivo), 가령,* 인간 질환에 대한 이식편 대 숙주 질환 (xeno-GvHD) 모델에서 분석된다. 특이적 구체예에서, 상기 결합, 경쟁 및/또는 신호생성은 동물 질환 모델 (*가령,* 마우스 질환 모델)을 이용하여 분석된다. 특이적 구체예에서, 상기 결합, 경쟁 및/또는 신호생성은 질환 모델 대상 ( *가령,* 마우스 질환 모델 대상)의 시료를 이용하여 분석된다. 특정 구체예에서, 동물 질환 모델 및 분석은 다음을 포함한다: (1) xeno-GvHD 모델 (*가령,* 실시예 5.5.1 참고); 그리고 (2) 인간 PD-1 녹-인(knock-in) (KI) 마우스에서 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE) 모델(*가령,* 실시예 5.5.2 참고). 특정 구체예에서, 결합 단백질, 이를 테면, 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체는 PD-L1 및/또는 PD-L2의 자연적 생물학적 기능과 일치하는 활성을 나타낸다. 다른 구체예들에서, 상기 활성은 *생체내*에서 나타낸다.

[0114] 항-PD-1 항체를 비롯한 이러한 결합 단백질은 PD-1 신호생성을 유도하여, 성공가능한 면역 장애 치료용 치료제로 만든다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 염증성 질환은 포도막염이다. 다른 구체예들에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 일부 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 알레르기다. 다른 구체예들에서, 상기 과민성 질환은 아토피성 피부염이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 과민성 질환은 과민성 혈관염이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 I형 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다. 추가 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 경피증이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스 신염이다. 이 발견은 상기 개시된 항-PD-1 항체를 비롯한 결합 단백질이 PD-1 신호생성을 모방하거나 또는 증강시키는 것이 바람직한 임의의 질환, 장애, 또는 상태의 치료에 광범위하게 (*가령, 생체내* 또는 *시험관내)* 성공적일 수 있음을 알았다.

[0115] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 특이적 구체예에서, 상기 결합 단백질, 이를 테면, 본 명세서에서 기술된 PD-1에 결합하는 항체는 PD-1의 결합에 대해 서로 경쟁하는 공통적인 성질을 공유한다. 이러한 경쟁적 억제는 각 항체가 동일한 영역의 PD-1 (*가령,* 동일한에피토프)에 결합하고, 이로 인하여 유사한 효과를 확고히 나타낼 수 있음을 말한다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 인간화된 항-PD-1 항체, 이를 테면, 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 및/또는 PD1AB-6으로부터 유도된 또는 이의 기반이 되는 항체를 포함한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 및/또는 PD1AB-6으로부터 유도된 또는 이의 기반이 되는 항체와 결합을 경쟁한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 **표 1-2**에서 기술된 바와 같은 CDR 서열을 보유한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 특이적 도메인 또는 인간 PD-1의에피토프 (*가령,* 잔기 100-105; 실시예 5.1.4 참고)에 결합한다. 더욱이, 이러한 결합은 그 영역 내의 특정 아미노산 잔기(*가령,* G103 및 R104; 실시예 5.1.4 참고)로 인하여 주로 기인하며 , 이 영역은 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체에 의해 인지되는에피토프를 포함한다. 종합하여, 본 명세서에 기술된 결과는 PD1AB-6로부터 유래된, 또는 PD1AB-6 기반의 항 PD-1 항체(**표 1-2**에 기재된 하나 이상의 CDRs를 갖는 항체를 포함함)는 동일하거나 유사한에피토프 특이성 (예를 들어, 동일하거나 유사한 CDR)을 갖는 본원에서 제공된 다른 항-PD-1 항체로 외삽될 수 있다. 예를 들면, 예시적인 인간화된 항-PD-1 항체에 대하여 실시예 5.1.2-3, 5.1.7-10, 5.2.1-3, 5.3.1, 5.4.1-4, 5.5.1-3에 보여준 항체의 활성은 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체의 대표적 활성 및 효과이다.

[0116] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질 이를 테면, 항-PD-1 항체는 **표 1-2**에서 기술된 하나 또는 그 이상의 CDRs을 포함하는 면역글로블린 가변 영역을 포함할 수 있다. 이러한 결합 단백질 (*가령,* 항-PD-1 항체)에서, 상기 CDRs은 하나 또는 그 이상의 스캐폴드 영역 또는 프레임워크 영역 (FRs)와 연결될 수 있고, 이러한 연결은 CDR (들)의 적절한 항원 결합 성질이 달성되도록 CDR (들)을 배향시킨다. 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체를 비롯한 이러한 결합 단백질은 PD-1 신호생성을 유도할 수 있다.

[0117] **4.1 일반 기술**

[0118] 본원에 기술되거나 참조된 기술 및 절차는 당업자가 인지하는 통상적인 방법론을 사용하여, 그리고 일반적으로 잘 이해되는 기술 및 절차를 포함하는데, 이를 테면, 예를 들면, Sambrook *등 외,* Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *등 외,* eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); 그리고 Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)에 기술된 것들이다.

[0119] **4.2 용어**

[0120] 달리 정의되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 당해 분야의 평균적 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 이 명세서를 해석할 목적으로, 다음의 용어 설명이 적용될 것이며, 적절한 경우 단수로 사용된 용어는 복수형을 포함하고 그 반대도 마찬가지이다. 모든 특허, 응용 프로그램, 게시된 응용 프로그램 및 기타 게시는 전체적으로 참조로 통합된다. 명시된 조건에 대한 설명이 여기에 참조로 포함된 모든 문서와 상충되는 경우, 아래 명시된 용어의 설명이 우선한다.

[0121] 용어 "예정된 사멸(Programmed Death) 1", "예정된 세포 사멸(Programmed Cell Death) 1", "단백질 PD-1", "PD-1", "PD-1 폴리펩티드", 또는 "PD1"는 포유류, 이를 테면, 영장류 (*가령,* 인간 및 시노몰구스 원숭이(시노스(cynos)), 개, 및 설치류 (*가령,* 마우스 및 렛)를 포함하는 임의의 척추동물 원천의 임의의 고유 폴리펩티드를 포함하는 폴리펩티드를 포괄한다 ("폴리펩티드" 및 "단백질"은 본 명세서에서 호환 사용된다). 특정 구체예에서, 이들 용어는 "관련된 PD-1 폴리펩티드", 그리고 이의 이의 SNP 변이체를 포함한다. 상기 용어는 "PD-1"은 "전장의" 프로세스안된 PD-1 뿐만 아니라 상기 세포로부터 가공에 의해 결과된 임의의 형태의 PD-1 단백질을 포괄한다. 일부 구체예에서, 상기 PD1은 서열 번호:43의 아미노산 서열을 갖는다. GenBank™ 기탁 번호 U64863은 또다른 예시적인 인간 PD-1 핵산 서열을 제공한다.

[0122] "관련된 PD-1 폴리펩티드"는 대립형질(allelic) 변이체 (*가령,* SNP 변이체); 접목 변이체; 단편; 유도체; 치환, 결실, 및 삽입 변이체; 융합 폴리펩티드; 그리고 종간 동족체를 포함하며, 이들은 PD-1 활성을 유지할 수 있다. 당업자라면 인지할 수 있듯이, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 항원, 및/또는 PD-1에피토프에 결합할 수 있다. "에피토프(epitope)"는 더 큰 PD-1 항원의 일부분일 수 있으며, 이는 더 큰 PD-1 폴리펩티드 단편의 일부분일 수 있고, 이는 다시 더 큰 PD-1 폴리펩티드의 일부분일 수 있다. PD-1은 천연 또는 변성된(denatured) 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 기술된 PD-1 폴리펩티드는 다양한 원천, 이를 테면, 인간 조직 유형 또는 또다른 원천으로부터 단리되거나, 또는 재조합 또는 합성 방법에 의해 준비될 수 있다. 상기 PD-1 폴리펩티드에 대한 오르소로그(orthologs) 또한 당분야에 잘 공지되어 있다.

[0123] 이들 용어 "PD1AB-6-IgG1", "PD1AB-6 IgG1", "PD1AB-6_IgG1", "IgG1_PD1AB-6", 및 "IgG1-PD1AB-6"은 호환 사용되며, 그리고 IgG1 Fc 영역을 갖는 항체 PD1AB-6을 지칭한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 PD1AB-6은 LC_PD1AB-6-IgG1 (서열 번호:31)의 경쇄 아미노산 서열과 HC_PD1AB-6-IgG1 (서열 번호:32)의 중쇄 아미노산 서열을 포함하며, *가령,* **도 4**에 나타낸 것과 같다.

[0124] 이들 용어 "PD1AB-6-K3", "PD1AB-6-IgG1-K322A", "PD1AB-6-K322A", "IgG1_PD1AB-6_K322A", "IgG1_PD1AB-6_K3", "IgG1-PD1AB-6-K322A", 및 "IgG1-PD1AB-6-K3"은 호환 사용되며, IgG1 Fc 영역에 K322A 치환을 보유한 PD1AB-6 변이체를 지칭한다. 특정 구체예에서, 상기 PD1AB-6 변이체는 HC_PD1AB-6-IgG1-K322A (서열 번호:33)의 중쇄 아미노산을 보유하며, 가령, **도 4**에 나타낸 것과 같다.

[0125] 이들 용어 "PD1AB-6-4P", "IgG4P_PD1AB-6", "IgG4P-PD1AB-6", "PD1AB-6_IgG4P", 및"PD1AB-6-IgG4P"는 호환 사용되며, IgG4P Fc 영역을 보유한 PD1AB-6 변이체를 지칭한다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 항체 변이체는 HC_PD1AB-6-IgG4P (서열 번호:34)의 중쇄 아미노산을 보유하며, 가령, **도 4**에 나타낸 것과 같다.

[0126] 이들 용어 "PD1AB-6-4PE", "IgG4PE_PD1AB-6", "IgG4PE-PD1AB-6", 및"PD1AB-6_IgG4PE", 및"PD1AB-6-IgG4PE"는 호환 사용되며, IgG4PE 중쇄 아미노산 서열을 보유한 상기 PD1AB-6 변이체, HC_PD1AB-6-IgG4PE (서열 번호:35)를 지칭한다

[0127] 용어 "PD-1 리간드"는 *가령, 생체내* 또는 *시험관내*에서 PD-1에 결합하는 분자를 지칭한다. PD-1 리간드의 비-제한적 예는 자연 발생적 리간드, *가령,* PD-1 리간드 1 (PD-L1, B7-H1 또는 CD274으로도 공지됨) 및 PD-1 리간드 2 (PD-L2, B7-DC 또는 CD273으로도 공지됨), 및 인공적으로 생성된 리간드를 포함한다.

[0128] 이들 용어 “PD-L1” 및"PDL-1”는 호환 사용되며, PD-1 리간드 1 (B7-H1 또는 CD274으로도 공지됨)로 지칭된다.

[0129] 이들 용어 “PD-1 활성", “PD-1 신호생성", 및 "PD-1 리간드-유사 신호생성”이란, 결합 단백질 이를 테면, 본 명세서의 PD-1에 결합하는 항체에 적용될 때, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 PD-1 리간드의 결합에 의해 유도되는 생물학적 효과를 모방 또는 조절하고, *가령, 생체내* 또는 *시험관내*에서 PD-1에 대한 PD-1 리간드 결합으로부터 초래되는 생물학적 반응을 유도한다는 의미다. 항-PD-1 항체, 예를 들면, PD-1 (*가령,* 인간 PD-1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편의 결합 특이성 평가에서, 상기 항체가 야생형 PD-1 리간드 표준의 활성의 5%에 대등한 또는 이보다 큰, 이를 테면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 125%, 150%, 175%, 또는 200%에 대등한 또는 이보다 큰 경우, 생물학적 반응을 유도하는 것으로 간주된다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 상기 PD-1 리간드는 고정된다 (예를 들면, 플라스틱 표면 또는 비드 상에). 특정 구체예에서, 상기 항체는 다음 성질을 나타낸다: 예를 들면, (1) 인간 또는 시아노 PBMC 분석 (*가령,* 실시예 5.2.1 및 5.2.2 참고); (2) 인간 전혈 시료 분석 (*가령,* 실시예 5.2.1 및 5.4.2 참고); (3) TTX 소환 분석 (*가령,* 실시예 5.4.1 참고); (4) T 세포 억제성 수용체 발현 분석 (*가령,* 실시예 5.4.3 및 5.4.6 참고); (5) T 세포 증식 분석 (*가령,* 실시예 5.4.4 참고); (6) a 조절성 T 세포 분석 (*가령,* 실시예 5.4.5 참고); (7) xeno-GvHD 모델 (*가령,* 실시예 5.5.1 참고); 그리고 (8) 인간 PD-1 KI 마우스에서 EAE 모델 (*가령,* 실시예 5.5.2 참고)에서, 100 nM에 대등한 또는 이보다 적은, *가령,* 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.2 nM, 또는 0.1 nM의 $EC_{50}$값으로, PD-1 리간드 표준의 5%에 대등한 또는 이보다 큰 효과 수준을 나타낸다.

[0130] 용어 “결합 단백질(binding protein) ”이란 상기 결합 부분이 PD-1 폴리펩티드, 단편, 또는에피토프에 상기 결합 단백질의 결합을 촉진시키는 형태를 채택하도록 허용하는, 인간 및/또는 시아노 PD-1 및, 임의선택적으로, 스캐폴드 또는 프레임워크 부분 (*가령,* 하나 또는 그 이상의 스캐폴드 또는 프레임워크 영역)을 비롯한, PD-1에 결합하는 부분 (*가령,* 하나 또는 그 이상의 결합 영역 이를 테면, CDRs)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이러한 결합 단백질의 예로는 항체, 이를 테면, 인간 항체, 인간화된 항체, 키메라 항체, 재조합 항체, 단일쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 또는 IgG4 항체, 및 이의 단편을 포함한다. 상기 결합 단백질은 예를 들면, 대체 단백질 스캐폴드 또는 접목된 CDRs 또는 CDR 유도체를 갖는 인공 스캐폴드를 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드는 예를 들면, 상기 결합 단백질의 3-차 구조 뿐만 아니라 예를 들면, 생체적합성 중합체을 포함하는 전체 합성 스캐폴드의 3-차 구조를 안정화시키기 위해 도입된 돌연변이를 포함하는 항체-유도된 스캐폴드를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. *가령,* Korndorfer *등 외,* 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 53(1):121-29; 및 Roque *등 외,* 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-54 참고. 또한, 펩티드 항체 모방체 (“PAMs”)가 사용될 수 있고, 뿐만 아니라 피브로넥틴 성분을 스캐폴드로 이용하는 항체 모방체 기반의 스캐폴드로 이용될 수 있다. 본 명세서의 내용에서, 결합 단백질은 예를 들면, 해리 상수($K_{D)가}$ $\leq 10^{-7}$ M일 때, 특이적으로 또는 선택적으로 PD-1에 결합한다라고 말한다. 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 약 $10^{-7}$ M 내지 약 $10^{-12}$ M의 $K_D$로 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 $K_D$가 $\leq 10^{-8}$ M 또는 $K_D$가 $\leq 10^{-9}$ M인 경우, 높은 친화력으로 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 한 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 Biacore®에 의해 측정하였을 때, 1 x $10^{-9}$ M 내지 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 정제된 인간 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 KinExA™ (Sapidyne, Boise, ID)에 의해 측정하였을 때, 0.1 x $10^{-9}$ M 내지 1 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 정제된 인간 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 특이적으로 인간 PD-1에 결합하고, 0.1 x $10^{-9}$ M 내지 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된다. 특정 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 특이적으로 인간 PD-1에 결합하고, 0.1 x $10^{-9}$ M 내지 1 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된다. 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 특이적으로 인간 PD-1에 결합하고, 1 x $10^{-9}$ M 내지 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된다. 특정 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 특이적으로 인간 PD-1에

결합하고, 약 0.1 x $10^{-9}$ M , 약 0.5 x $10^{-9}$ M, 약 1 x $10^{-9}$ M, 약 5 x $10^{-9}$ M, 약 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$, 또는 이의 임의의 범위 또는 이 사이의 범위로 세포 상에 발현된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 0.1 x $10^{-9}$ M 내지 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된 시아노 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 0.1 x $10^{-9}$ M 내지 1 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된 시아노 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 1 x $10^{-9}$ M 내지 10 x $10^{-9}$ M의 $K_D$로 세포 상에 발현된 시아노 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 결합 단백질 (가령, 항체)은 약 0.1 x $10^{-9}$ M , 약 0.5 x $10^{-9}$ M, 약 1 x $10^{-9}$ M, 약 5 x $10^{-9}$ M, 약 10 x $10^{-9}$ M, 또는 임의의 범위의 $K_D$로 세포 상에 발현된 시아노 PD-1에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0131] 용어 "항체", "면역글로블린(immunoglobulin)", 또는 "Ig"는 본 명세서에서 호환 사용되며, 광의의 의미로, 그리고 구체적으로 예를 들면, 개별 항-PD-1 단일클론 항체 (작용제, 길항제, 중화 항체, 전장의 또는 고유의 단일클론 항체 포함), 다중에피토프 또는 단일에피토프 특이성, 다중클론 또는 단가(monovalent) 항체, 다가(multivalent) 항체, 다중특이적 항체 (*가령,* 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이중특이적 항체)를 갖는, 그리고 하기에서 제시된 바와 같이, 적어도 2개의 고유의 항체, 단일 쇄 항-PD-1 항체, 및 항-PD-1 항체의 단편으로 형성된 항-PD-1 항체 조성물을 포괄한다. 항체는 인간, 인간화된, 키메라 및/또는 완성된(matured) 친화력 뿐만 아니라, 다른 종, 예를 들면, 마우스 및 토끼, 등의 항체일 수 있다. 용어 "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있는 폴리펩티드의 면역 글로불린 부류 내에 B 세포의 폴리펩티드 생성물을 포함하고, 폴리펩티드 쇄의 2개 동일한 쌍으로 구성되며, 이때 각 쌍은 하나의 중쇄 (약 50-70 kDa)와 하나의 경쇄 (약 25 kDa)를 포함하며, 각 쇄의 각 아미노 아미노-말단 부분은 약 100 내지 약 130 개 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하며, 및 각 쇄의 각 카르복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. *가령,* Antibody Engineering (Borrebaeck 등 외, 2d ed. 1995); 그리고 Kuby, Immunology (3d ed. 1997) 참고. 특이적 구체예에서, 상기 특이적 분자 항원에 본 명세서에서 제공된 항체, PD-1 폴리펩티드, PD-1 단편, 또는 PD-1에피토프를 포함하는 항체가 결합될 수 있다. 항체는 또한 합성 항체, 재조합적으로 생산된 항체, 카멜화된(camelized) 항체, 인트라바디, 항-특발성(idiotypic) (항-Id) 항체, 및 상기중 임의의 기능적 단편 (*가령,* 항원-결합 단편 이를 테면, PD-1-결합 단편)을 포함하나, 이에 국한되지 않으며, 이때 단편은 이 단편이 유해된 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 유지하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 부분을 지칭한다. 기능적 단편 (*가령,* 항원-결합 단편, 이를 테면, PD-1-결합 단편)의 비-제한적 실시예는 단일-쇄 Fvs (scFv) (*가령,* 단일특이적, 이중특이적, 등을 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, $F(ab)_2$ 단편, $F(ab')_2$ 단편, 디술파이드-연계된 Fvs (dsFv), Fd 단편, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 및 미니바디를 포함한다. 특히, 본 명세서에서 제공된 항체는 면역글로블린 분자 및 면역글로블린 분자의 면역학적으로 활성 부분, 예를 들면, PD-1 항원에 결합하는 항원-결합 부위(*가령,* 항-PD-1 항체의 하나 또는 그 이상의 CDRs)를 함유하는 항원-결합 도메인 또는 분자를 포함한다. 이러한 항체 단편은 예를 들면, Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *등 외,* 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 그리고 Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990)에서 찾아볼 수 있다. 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 임의의 부류*가령,* IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA) 또는 면역글로블린 분자의 임의의 아류 (*가령,* IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2)일 수 있다. 항-PD-1 항체는 작용적 항체 또는 길항적 항체일 수 있다. PD-1 신호생성을 유도하는 항체를 비롯한 PD-1에 대한 작용적 항체가 본 명세서에서 제공된다. 특이적 구체예에서, PD-1에 대한 작용적 항체는 PD-L1 및/또는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것과 경쟁하지 않는다.

[0132] "항원"은 항체가 선택적으로 결합하는 예정된 항원이다. 표적 항원은 폴리펩티드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐, 또는 기타 천연 발생 화합물 또는 합성 화합물일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 표적 항원은 폴리펩티드이다.

[0133] 이들 용어 "항원-결합 단편", "항원-결합 도메인", "항원-결합 영역", 및 유사한 용어는 항원과 상호작용하고, 상기 결합 물질에 항원에 대한 특이성 및 친화력을 부여하는 아미노산 잔기 (*가령,* 상기 CDRs)를 포함하는 항체의 부분을 지칭한다.

[0134] 이들 용어 "결합한다" 또는 "결합하는"이란 예를 들면, 복합체를 형성하기 위하여 분자간 상호작용을 지칭

한다. 상호 작용은 예를 들어 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용 및/또는 반데르발스 상호 작용을 포함하는 비-공유 상호작용 일 수 있다 복합체는 또한 공유 결합 또는 비-공유 결합, 상호작용 또는 힘에 의해 결합된 2 개 또는 그 이상의 분자의 결합을 포함할 수 있다. 항체 상에 단일 항원-결합 부위와 표적 분자, 이를 테면, PD-1의 단일에피토프 사이에 전체 비-공유 상호작용의 강도는 상기 항체 또는 기능적 단편의 친화력이다. 단가 항원에 대한 항체의 연합 속도 ($k_{on}$)에 대한 해리 속도 ($k_{off}$)의 비율 ($k_{off}/k_{on}$)이 해리 상수 $K_D$이며, 이는 친화력과 역 관계에 있다. $K_D$ 값이 낮을 수록, 상기 항체의 친화력은 더 높다. $K_D$ 값은 항체와 항원의 상이한 복합체에서 다양하며, $k_{on}$ 및 $k_{off}$ 모두에 따라 달라진다. 본원에서 제공된 항체에 대한 해리 상수 $K_D$는 본원에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 하나의 결합 부위에서의 친화력은 항체와 항원 간의 상호 작용의 진정한 강도를 항상 반영하지는 않는다. 다중 항원 결정기를 함유하는 복합 항원이 존재할 때, 이를 테면, 다가 PD-1이 다중 결합 부위를 포함하는 항체와 접촉하게 되면, 하나의 부위에서 항체와 항체의 상호 작용은 제 2 부위에서 반응의 확률을 증가시킬 것이다. 다가 항체와 항원 사이의 다중 상호작용의 강도를 결합력 (avidity)이라고 한다. 항체의 결합력은 그것의 개별 결합 부위의 친화력보다 그 결합 능력을 더 잘 측정할 수 있다. 예를 들면, 높은 결합력은 5 량체 IgM 항체에서 종종 발견되는 낮은 친화력을 보완할 수 있고, 이는 다가로 인하여 IgG보다는 낮은, 그러나, IgM의 친화력보다 높은 친화력을 가질 수 있고, 이로써 항원에 효과적으로 결합하는 것이 가능하다.

[0135] 이들 용어 “PD-1에 특이적으로 결합하는 항체", “PD-1에피토프에 특이적으로 결합하는 항체", 및 유사한 용어들은 본 명세서에서 호환되며, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 폴리펩티드, 이를 테면, PD-1 항원, 또는 단편, 또는에피토프 (*가령,* 인간 PD-1 이를 테면, 인간 PD-1 폴리펩티드, 항원, 또는에피토프)를 지칭한다. PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 (*가령,* 인간 PD-1)는 PD-1의 세포외 도메인으로부터 유도된 세포외 도메인 또는 펩티드에 결합될 수 있다. PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 항원 (*가령,* 인간 PD-1)은 관련된 항원 (*가령,* 시아노 PD-1)과 교차-반응할 수 있다. 특정 구체예에서, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 항원은 다른 항원과 교차-반응하지 않는다. PD-1에 특이적으로 결합하는 항체 항은 예를 들면, 면역분석, Biacore®, 또는 당분야에 숙련자들에게 공지된 다른 기술에 의해 식별될 수 있다. 실험적 기술, 이를 테면, 방사능면역분석 (RIA) 및 효소 연계된 면역흡착 분석 (ELISAs)을 이용하여 측정하였을 때, 임의의 교차-반응 항원보다 더 높은 친화력으로 PD-1 항원에 결합할 경우, 이 항체는 PD-1 항원에 특이적으로 결합한다. 전형적으로 특이적 또는 선택적 반응은 적어도 2배의 배경 신호 또는 노이즈(noise)일 것이며, 배경의 10 배 이상이 될 수 있다. 항체 특이성에 관한 논의는 *가령,* Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989)을 참고한다. “관심 대상 항원 (*가령,* 표적 항원 이를 테면, PD-1)"에 결합하는 항체” 충분한 친화력으로 상기 항원에 결합하는 항체이며, 이 항체는 상기 항원을 발현시키는 세포 또는 조직을 표적으로 하는 치료제 물질로 유용하며, 다른 단백질과 유의적으로 교차-반응하지 않는다. 이러한 구체예에서, “비-표적” 단백질에 상기 항체의 결합 정도는 특정 표적 단백질에 이 항체의 결합의 약 10% 미만이 될 것이다, 예를 들면, 형광 활성화된 세포 분류 (FACS) 분석 또는 RIA에 의해 측정하였을 때, 표적 분자에 항체 결합과 관련하여, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상에에피토프에 “특이적 결합","특이적으로 결합하는" 또는"~에 특이적"이란 용어는 비-특이적 상호작용과는 측정가능할 수준으로 상이한 결합을 의미한다. 특이적 결합은 예를 들어, 대조군 분자의 결합에 비교하여 한 분자의 결합을 측정함으로써 측정될 수 있고, 이때 대조군 분자란 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자이다. 예를 들면, 특이적 결합은 표적과 유사한 대조군 분자, 예를 들어, 과량의 라벨되지 않은 표적과의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우에서, 특이적 결합은 라벨된 표적이 프로브에 결합하는 것은 과량의 라벨되지 않은 표적에 의해 경쟁적으로 억제되는 것을 나타난다. 용어 “항-PD-1 항체” 또는 “PD-1에 결합하는 항체”는 예를 들어, PD-1을 표적으로 하는 진단 물질로서 유용하기에 충분한 친화도를 갖는 PD-1에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의에피토프에 용어 “특이적 결합", “특이적으로 결합하는", 또는 “~에 특이적 ”이란 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드상의에피토프에 실질적으로 결합하지 않고, 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상의에피토프에 결합하는 결합을 의미한다. 특정 구체예에서, PD-1에 결합하는 항체는 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 또는 0.1 nM에 대등한 또는 이보다 적은 해리 상수($K_{D)를}$ 갖는다. 특정 구체예에서, 항-PD-1 항체는 상이한 종의 PD-1간(*가령,* 인간과 시아노 간의 PD-1)에 보존된 PD-1의에피토프에 결합한다.

[0136] 항-PD-1 항체 (*가령,* PD-1에 결합하고, 표적 상에 동일한에피토프 또는 결합 부위와 경쟁하는 작용적 항체 및 결합 단백질)의 내용에서 사용된 용어"경쟁하다(compete)"란 연구중인 항체 (또는 결합 단편)가 기준 분자 (예를 들어, 기준 항원 또는 기준 항체와 같은 기준 항원-결합 단백질)가 공통 항원(예, PD-1 또는 그의 단편)에

대한 특이적 결합을 막거나 또는 억제하는 지를 분석에 의해 결정할 때, 경쟁을 의미한다. 다수의 유형의 경쟁적 결합 분석을 사용하여 시험 항체가 PD-1 (예를 들어, 인간 PD-1)에 대한 결합에 대해 기준 항체와 경쟁 하는지를 결정할 수 있다. 이용될 수 있는 분석의 예로는 고형 상 직접 또는 간접 RIA, 고형 상 직접 또는 간접 효소 면역분석 (EIA), 샌드위치 경쟁 분석 (*가령,* Stahli *등 외,* 1983, Methods in Enzymology 9:242-53 참고), 고형 상 직접 바이오틴-아비딘 EIA (*가령,* Kirkland *등 외,* 1986, J. Immunol. 137:3614-19 참고), 고형 상 직접 라벨된 분석, 고형 상 직접 라벨된 샌드위치 분석 (*가령,* Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988) 참고), I-125 라벨을 이용한 고형 상 직접 라벨 RIA (*가령,* Morel *등 외,* 1988, Mol. Immunol. 25:7-15 참고), 및 직접 라벨된 RIA (Moldenhauer *등 외,* 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82)을 포함한다. 전형적으로, 이러한 분석은 라벨안된 시험 항원-결합 단백질 (*가령,* 시험 항-PD-1 항체) 또는 라벨된 기준 항원-결합 단백질 (*가령,* 기준 항-PD-1 항체) 중 하나를 보유하는 고형 표면, 또는 세포에 결합된 정제된 항원 (*가령,* PD-1 이를 테면, 인간 PD-1)을 이용하는 것과 관련된다. 경쟁적 억제는 시험 항원-결합 단백질의 존재하에 고형 표면 또는 세포에 결합된 라벨의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다. 보통, 상기 시험 항원-결합 단백질은 과량으로 존재한다. 경쟁 분석에 의해 식별된 항체 (경쟁하는 항체)는 기준 항체와 동일한에피토프에 결합하는 항체 및/또는 항체 입체 장애가 발생되도록 기준에 결합된에피토프에 충분히 근접한 인접에피토프에 결합하는 항체를 포함한다. 경쟁적 결합을 결정하는 방법에 관한 추가 세부 사항은 본 명세서에 기술되어 있다. 보통, 경쟁하는 항체 단백질이 과량 존재할 경우, 공통 항원에 기준 항체의 특이적 결합을 적어도 30%, 예를 들면 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% 억제시킬 것이다. 일부 경우, 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상 억제된다.

[0137] "단리된(isolated)" 항체는 세포 또는 조직 원천으로부터의 세포 물질 또는 다른 오염 단백질 및/또는 항체가 유도되는 다른 오염물 성분이 실질적으로 없거나, 또는 화학적으로 합성될 때 화학 전구체 또는 다른 화학 물질이 실질적으로 없다."세포 물질이 실질적으로 없다"라는 용어는 항체가 분리되거나 재조합적으로 생산된 세포의 세포 성분으로부터 분리된 항체의 조제물을 포함한다. 따라서, 세포의 물질이 실질적으로 없는 항체는 이형(heterologous) 단백질 (또한 본 명세서에서 “오염 단백질”로도 지칭됨)의 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1% 미만(건중량)을 갖는 항제 조제물(preparations)을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 재조합적으로 생산될 때, 실질적으로 배양 배지가 없는데, *가령,* 배양 배지는 단백질 조제물 체적의 약 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1% 미만을 나타낸다. 특정 구체예에서, 항체가 화학 합성에 의해 생성될 때, 항체에는 예를 들면, 화학 전구체 또는 다른 화학 물질이 실질적으로 없으며, 단백질 전구체 또는 단백질의 합성에 관여하는 다른 화학 물질로부터 분리된다. 따라서, 이러한 항체 조제물에는 관심 대상 항체 이외에 화학 전구체 또는 화합물이 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 또는 1% (건중량) 미만으로 존재한다. 오염 성분은 또한 항체의 치료 용도를 방해하는 물질을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 (1) Lowry 방법 (Lowry *등 외,* 1951, J. Bio. Chem. 193: 265-75)에 의해 결정할 때 95% 중량% 이상의 항체, 이를 테면, 96%, 97%, 98%, 또는 99%로 정제되거나, (2) 스피닝 컵 서열분석장치(sequenator)를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻는데 충분한 정도로 정제되거나, 또는 (3) Coomassie 블루 또는 실버 착색을 이용하여, 환원 또는 비환원 조건하에 SDS-PAGE에 의한 상동성으로 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않기 때문에, 재조합 세포 내에서 원위치(*in situ*) 항체를 포함한다. 그러나, 통상적으로, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 단리된다.

[0138] 4-쇄 항체 단위는 2개의 동일한 경쇄 (L)와 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이종사량체(heterotetrameric)의 당단백질이다. IgG의 경우, 4-쇄 단위는 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L 쇄는 하나의 공유 결합된 디술파이드 결합에 의해 H 쇄에 연결되는 반면, 두개의 H 쇄는 H 쇄 아이소타입에 따라 하나 이상의 디술파이드 결합에 의해 서로 연결된다. 각 H 및 L 쇄는 또한 규칙적으로 이격된 쇄내 디술파이드 브릿지를 갖는다. 각 H 쇄는 N-말단, 가변 도메인 (VH), 이어서 α 및 γ 쇄 각각에 대해 3개의 불변 도메인 (CH) 그리고 μ 및 ε 아이소타입에 대해 4개의 CH 도메인을 갖는다. 각 L 쇄는 N-말단, 가변 도메인 (VL) 그리고 이어서 이의 다른 단부에 불변 도메인 (CL)을 갖는다. VL은 VH과 함께 정렬되고, CL은 중쇄의 첫번째 불변 도메인 (CH1)과 함께 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성한다고 여겨진다. VH와 VL의 쌍형성은 함께 하나의 항원-결합 부위를 형성한다. 항체의 상이한 부유의 구조 및 성질은 예를 들면, Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *등 외,* eds., 8th ed. 1994)을 참고한다.

[0139] 용어 “가변 영역(variable region)”, “가변 도메인(variable domain)”, “V 영역(region)”, 또는 “V 도메인(domain) ”은 경쇄 또는 중쇄의 아미노-말단에 일반적으로 위치한 항체의 중쇄 또는 경쇄 부분을 지칭하며,

중쇄에는 약 120 내지 130개의 아미노산 길이, 그리고 경쇄에는 약 100 내지 110개의 아미노산 길이를 갖고, 이의 특정 항원에 대한 각 특정 항체의 결합 및 특이성에 이용된다. 중쇄의 가변 영역은 "VH"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "VL"로 지칭될 수 있다. 용어 "가변(variable)"이란 가변 영역의 특정 분획(segments)이 항체 간에 순열이 광범위하게 다르다는 사실을 의미한다. V 영역은 항원 결합을 매개하고, 이의 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 나타낸다. 그러나, 가변성(variability)은 가변 영역의 110개-아미노산 폭에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, V 영역은 대략 9-12개 아미노산 길이의"초가변 영역(hypervariable regions)"이라 불리는 더 큰 가변성 (*가령,* 극단적인 가변성)을 갖는 더 짧은 영역과는 분리된, 약 15-30개의 아미노산으로 구성된 프레임워크 영역 (framework) (FR)으로 불리는, 가변성이 덜한 (*가령,* 상대적으로 불변성) 띠(stretches)로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 각각은 β 시트 형태를 채택한 4개의 FRs, 이에 연결된 3개의 초가변 영역을 포함하고, 이들은 루프 연결되며, 일부 경우에 따라, β 시트 구조의 일부를 형성한다. 각 쇄의 초가변 영역은 FRs에 의해 근접하여 함께 유지되고, 다른 쇄의 초 가변 영역과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다(*가령,* Kabat *등 외,* Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991) 참고). 상기 불변 영역은 항체가 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 다양한 작동체 기능, 이를 테면, 항체 의존적 세포의 세포독성 (ADCC) 및 보체 의존적 세포독성 (CDC)에서 항체에 참여와 같은 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체 사이간에 순서에서 상당히 상이하다. 특이적 구체예에서, 상기 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0140] 용어 "Kabat와 같은 가변 영역 잔기 번호매김" 또는 "아미노산 Kabat와 같은 아미노산 위치 번호매김", 및 이의 변형은 Kabat *등 외, supra.*에서 항체의 편집의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역에 사용되는 번호매김 시스템을 말한다. 이 번호매김 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 CDR에 상응하는 몇개의 또는 추가 아미노산, 또는 이보다 짧은 삽입체를 함유할 수 있다. 예를 들면, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입 (잔기 52a, Kabat에 따라)과 잔기 82 다음에 3개의 삽입된 잔기 (*가령,* 잔기 82a, 82b, 및 82c, 등, Kabat에 따라)를 포함할 수 있다. 잔기의 Kabat 번호매김은 항체 서열의 상동성 영역에서"표준" Kabat 번호가 매겨진 서열의 정렬에 의해 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. Kabat 번호매김 시스템은 상기 가변 도메인에서 잔기를 언급할 때 일반적으로 이용된다(경쇄의 대략적으로 잔기 1-107과 중쇄의 잔기 1-113) (*가령,* Kabat *등 외, supra).* "EU 번호매김 시스템" 또는 "EU 색인"은 면역글로블린 중쇄 불변 영역에서 잔기를 언급할 때 일반적으로 사용된다 (*가령,* Kabat *등 외,* supra에서 보고된 EU 색인). "Kabat에서와 같은 EU 색인"은 인간 IgG1 EU 항체의 잔기 번호매김을 나타낸다. 다른 번호매김 시스템들, 예를 들면, AbM, Chothia, Contact, IMGT, 및 AHon도 기술되어 있다.

[0141] "고유의(intact)" 항체는 항원-결합 부위 뿐만 아니라 CL 그리고 적어도 중쇄 불변 영역, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 항체다. 상기 불변 영역은 인간 불변 영역 또는 이의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 고유의 항체는 하나 또는 그 이상의 작동체 기능을 보유한다.

[0142] "항체 단편"은 고유의 항체의 부분, 이를 테면, 고유의 항체의 상기 항원-결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예로는 다음을 포함하나, 이에 국한되지 않는다: Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아바디 및 디-디아바디(di-diabodies) (*가령,* Holliger *등 외,* 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *등 외,* 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; Hudson *등 외,* 2003, Nat. Med. 9:129-34; WO 93/11161; 그리고 U.S. 특허 번호. 5,837,242 및 6,492,123 참고); 단일-쇄 항체 분자 (*가령,* U.S. 특허 번호. 4,946,778; 5,260,203; 5,482,858; 그리고 5,476,786 상기 항원-결합 또는 가변 영역); 이중 가변 도메인 항체 (*가령,* U.S. 특허 번호. 7,612,181 상기 항원-결합 또는 가변 영역); 단일 가변 도메인 항체 (sdAbs) (*가령,* Woolven *등 외,* 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 그리고 Streltsov *등 외,* 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49 상기 항원-결합 또는 가변 영역); 그리고 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체.

[0143] 치료 항체의 "기능적 단편", "결합 단편", 또는 "항원-결합 단편"은 손상되지 않은 항체에 기인한 생물학적 기능의 일부 또는 전부는 아닐지라도 적어도 하나를 나타내며, 상기 기능은 적어도 표적 항원(*가령,* PD-1 결합 단편 또는 PD-1에 결합하는 단편)에 결합하는 것을 포함한다.

[0144] 본 발명에서에서 사용된 용어 "융합 단백질(fusion protein)"이란 항체의 아미노산 서열과 이형 폴리펩티드 또는 단백질 (*가령,* 상기 항체 (*가령,* 비-항-PD-1 항원-결합 항체)의 정상적인 부분이 아닌 폴리펩티드 또는 단백질)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. PD-1 또는 항-PD-1 항체와 관련하여 이용된 용어"융합"은 펩티드 또는 폴리펩티드, 또는 단편, 변이체, 및/또는 이의 유도체가 이형 펩티드 또는 폴리펩티드에 연결된 것을 말한다. 특정 구체예에서, 상기 융합 단백질은 상기 PD-1 또는 항-PD-1 항체의 생물학적 활성을

보유한다. 특정 구체예에서, 상기 융합 단백질은 PD-1 항체 VH 영역, VL 영역, VH CDR (1개, 2개 ,또는 3개의 VH CDRs), 및/또는 VL CDR (1개, 2개 ,또는 3개의 VL CDRs)를 포함하고, 이때 상기 융합 단백질은 PD-1에피토프, PD-1 단편, 및/또는 PD-1 폴리펩티드에 결합한다.

[0145] 항체와 관련되어 이용된 용어 "중쇄"는 약 50-70 kDa의 폴리펩티드 쇄를 말하는데, 이때 아미노-말단 부분은 약 120 내지 130개 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 및 카르복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 상기 불변 영역은 상기 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열에 근거하여, 알파 (α), 델타 (δ), 입실론 (ε), 감마 (γ), 및 뮤 (μ)로 지칭되는 5가지 별개의 유형 (*가령*, 아이소타입) 중 하나일 수 있다. 별대의 중쇄는 크기가 상이하다: α, δ, 및 γ는 대략적으로 450개의 아미노산을 함유하며, μ 및 ε는 대략적으로 550개의 아미노산을 함유한다. 경쇄와 복합되는 경우, 중쇄의 3개 별개 유형은 항체의 5가지 공지 부류 (*가령*, 아이소타입), 차례로 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 생성되며, 이때 IgG의 4개 아류, 즉 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4도 포함된다. 중쇄는 인간 중쇄일 수 있다.

[0146] 항체와 관련되어 이용된 용어 "중쇄"는 약 25 kDa의 폴리펩티드 쇄를 말하는데, 이때 아미노-말단 부분은 약 100 내지 110개 또는 그 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 및 카르복시-말단 부분은 불변 영역을 포함한다. 경쇄의 대략 길이는 211 내지 217개의 아미노산이다. 불변 도메인의 아미노산 서열에 근거하여 카파(κ) 또는 람다 (λ)로 불리는 2개의 별개 유형이 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당분야에 잘 공지되어 있다. 경쇄는 인간 경쇄일 수 있다.

[0147] 본 명세서에 이용된 용어 "숙주"란 동물, 이를 테면, 포유류 (*가령*, 인간)을 지칭한다.

[0148] 본원에 사용된 용어"숙주 세포"는 핵산 분자 및 이러한 세포의 자손 또는 잠재적인 자손으로 형질감염될 수 있는 특정 대상 세포를 말한다. 그러한 세포의 자손은 숙주 세포 게놈으로의 핵산 분자의 후속적 생성 또는 통합으로 인해 발생될 수 있는 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인하여, 이 핵산 분자로 형질감염된 모 세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0149] 본 발명에서 이용된 용어 "단일클론 항체(monoclonal antibody)"는 실질적으로 동질성 항체의 집단으로부터 수득한 항체, 가령, 이러한 집단을 포함하는 개별 항체는 자연 발생적 돌연변이를 포함하는 경우를 제외하고 동일하며, 이러한 돌연변이들은 일반적으로 소량 존재하고, 각 단일클론 항체는 상기 항원 상에 있는 단일에피토프를 전형적으로 인지할 것이다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 이용된 "단일클론 항체"는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에 의해 생산된 항체이며, 이때 상기 항체는 예를 들면, ELISA 또는 당분야에 공지된 다른 항원-결합 또는 경쟁적 결합 분석으로 측정하였을 때, 오직 PD-1에피토프에만 결합한다. 용어 "단일클론"이란 이 항체를 만드는 임의의 특정 방법을 국한시키지 않는다. 예를 들면, 본 명세서에서 유용한 단일클론 항체는 Kohler *등 외*, 1975, Nature 256:495에서 먼저 기술한 하이브리도마 방법에 의해 만들어지거나, 또는 박테리아 또는 진핵 동물 또는 식물 세포 (*가령*, U.S. 특허 번호. 4,816,567 참고)에서 재조합 DNA를 이용하여 만들어질 수 있다. "단일클론 항체"는 예를 들면, Clackson *등 외*, 1991, Nature 352:624-28 및 Marks *등 외*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97에서 서술된 기술을 이용하여 파아지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단일클론 항체의 다른 제조 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. *가령*, Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel 등 외, eds., 5th ed. 2002) 참고. 단일클론 항체를 생산하는 예시적인 방법이 본원의 실시예에 제공된다.

[0150] 생물학적 물질, 이를 테면, 핵산 분자, 폴리펩티드, 숙주 세포, 및 이와 유사한 것과 관련하여 사용된 용어"고유의(native)"란 자연계에서 발견되고, 인간에 의해 조작, 변형 및/또는 변경 (예를 들어, 분리, 정제, 선택된) 되지 않은 것들을 지칭한다.

[0151] 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 "키메라" 항체를 포함하는데, 이때 중쇄 및/또는 경쇄의 부분은 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내기만 한다면, 특정 종으로부터 유래된 항체 또는 특정 항체 부류 또는 아류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나, 또는 유사하며, 한편, 이 쇄(들)의 나머지는 또다른 종으로부터 유래된 항체 또는 또다른 항체 부류 또는 아류에 속하는 항체, 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편에 있는 대응하는 서열과 동일하거나 또는 유사하다(U.S. 특허 번호. 4,816,567; 그리고 Morrison *등 외*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55).

[0152] 비인간 (*가령*, 뮤린) 항체의"인간화된(hmanized)" 형태는 고유 CDR 잔기가 비인간 종의 상응하는 CDR (*가령*, 공여자 항체)이를 테면, 원하는 특이성, 친화력, 및 수용력(capacity)을 갖는 마우스, 렛, 토끼, 또는 비인간 영장류의 대응하는 CDR의 잔기로 대체된, 인간 면역글로블린 (*가령*, 수령자 항체)을 포함하는 키메라 항체다.

일부 경우, 상기 인간 면역글로블린의 하나 또는 그 이상의 FR 영역 잔기는 비인간 잔기로 대체된다. 더욱이, 인간화된 항체는 수령자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 수행능을 더 개선하기 위하여 만들어진다. 인간화된 항체 중쇄 또는 경쇄는 실질적으로 모든 적어도 하나 또는 그 이상의 가변 영역을 포함할 수 있고, 이때 모든 또는 실질적으로 모든 상기 CDRs는 비인간 면역글로블린의 것에 상응하고, 그리고 모든 또는 실질적으로 모든 FRs는 인간 면역글로블린 서열에 상응한다. 특정 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 면역글로블린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부분, 전형적으로 인간 면역글로블린의 것을 포함할 것이다. 더 상세한 내용은 Jones *등 외,* 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *등 외,* 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; Carter *등 외,* 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; U.S. 특허 번호: 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213; 그리고 6,054,297을 참고한다.

[0153] "인간 항체"란 인간에 의해 생성된 항체의 아미노산 서열에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 아미노산 서열을 보유하는 것이다. 인간 항체의 정의는 비-인간 항원-결합 잔기를 포함하는 인간화된 항체를 특이적으로 배제한다. 인간 항체는 파아지-디스플레이 라이브러리 (Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) 및 이스트 디스플레이 라이브러리(Chao *등 외,* 2006, Nature Protocols 1: 755-68)를 포함하는 당업계에 공지된 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 인간 단일클론 항체를 제조하는데 Cole *등 외,* Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *등 외,* 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 그리고 van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74에서 설명된 방법들이 또한 이용될 수 있다. 인간 항체는 항원 접종(시험감염)에 반응하여 이러한 항체를 생산하도록 변형되었으나, 이의 내생적 좌는 불능된, 예로써 면역화된 예를 들면, 마우스와 같은 유전자 삽입 동물에 상기 항원을 투여하여 만들어질 수 있다(*가령,* Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; 그리고 XENOMOUSE™ 기술 관련 U.S. 특허 번호. 6,075,181 및 6,150,584 참고). 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통하여 만들어진 인간 항체는 예를 들면, Li *등 외,* 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62를 또한 참고.

[0154] "CDR"은 상기 면역글로블린 (Ig 또는 항체)의 비-프레임워크 영역 VH β-쉬트 프레임워크 안에 3개의 초가변 영역 (H1, H2 또는 H3) 중 하나, 또는 상기 항체 VL β-쉬트 프레임워크의 비-프레임워크 영역 안에 3개의 초가변 영역 (L1, L2 또는 L3) 중 하나를 말한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다. CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Kabat에 의해 항체 가변 (V) 도메인 내의 가장 과다변이성의 영역으로 정의되었다 (Kabat *등 외,* 1997, J. Biol. Chem. 252:6609-16; Kabat, 1978, Adv. Prot. Chem. 32:1-75). CDR 영역 서열은 또한 보존된 β-시트 프레임워크의 일부가 아닌 잔기로서 Chothia에 의해 구조적으로 정의되고, 따라서 상이한 형태를 적응시킬 수 있다 (Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). 두 용어 모두 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있다. CDR 영역 서열은 AbM, Contact, 및 IMGT에 의해 또한 정의되었다. 정준(canonical) 항체 가변 영역 내의 CDR의 위치는 다양한 구조의 비교에 의해 결정되었다(Al-Lazikani *등 외,* 1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; Morea *등 외,* 2000, Methods 20:267-79). 초가변 영역 내의 잔기의 수는 상이한 항체에서 다양하기 때문에, 정준 위치에 대한 추가의 잔기는 통상적으로, 정분 가변 영역 번호매김 과정에서 그 잔기 번호 다음에 a, b, c 등으로 번호가 매겨진다(Al-Lazikani *등 외, supra).* 이러한 명명법은 당업자에게 유사하게 잘 알려져 있다.

[0155] 용어 "초가변 영역(hypervariable region)", "HVR", 또는 "HV"은 서열에서 초가변적이고, 및/또는 구조적으로 특정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 초가변 영역을 포함한다: VH에 3개 (H1, H2, H3), 그리고 VL에 3개 (L1, L2, L3). 많은 초가변 영역 묘사가 사용되고 있으며, 본 명세서에 포함되어 있다. Kabat 상보성 결정 영역 (CDRs)은 서열 다양성에 기초하며, 가장 일반적으로 사용된다(*가령,* Kabat *등 외, supra* 참고). Chothia는 대신 구조 루프의 위치를 나타낸다 (*가령,* Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17 참고). Kabat 번호 매김 규칙을 사용하여, 번호 매겨진 Chothia CDR-H1 루프의 단부는 루프의 길이에 따라 H32와 H34 사이에서 달라진다 (이것은 Kabat 번호매김 체계가 H35A와 H35B에 삽입을 배치하기 때문이고; 35A 또는 35B가 존재하지 않는다면, 이 루프는 32에서 끝나고; 오직 35A만 존재한다면, 이 루프는 33에서 끝나고; 35A와 35B가 모두 존재한다면, 이 루프는 34에서 끝난다). AbM 초 가변 영역은 Kabat CDRs와 Chothia 구조 루프 사이의 절충을 나타내며, Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어가 이용된다(*가령,* Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010) 참고)."접촉" 초가변 영역은 이용 가능한 복합 결정 구조의 분석에 기초한다. 이들 각각의 초가변 영역

또는 CDR의 잔기는 하기에 기재되어 있다.

[0156] 최근, 보편적인 번호매김 체계가 개발되어, ImMunoGeneTics (IMGT) Information System® (Lafranc *등 외*, 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77)가 널리 채택되고 있다. IMGT는 인간 및 다른 척추 동물의 면역글로불린 (IG), T 세포 수용체 (TCR) 및 주요 조직 적합성 복합체 (MHC)를 전문으로하는 통합 정보 시스템이다. 여기에서, CDRs은 경쇄 또는 중쇄 내의 아미노산 서열 및 위치 모두에 대해 언급된다. 면역글로불린 가변 영역의 구조 내의 CDR의"위치"가 종들 사이에서 보존되고, 루프라고 불리는 구조에 존재하기 때문에, 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 번호 시스템을 사용함으로써 CDR 및 프레임워크 잔기를 쉽게 식별할 수 있다. 이 정보는 한 종의 면역글로불린의 CDR 잔기를 통상적으로 인간 항체의 수용체 프레임워크로 이식하고, 대체하는데 사용될 수 있다. 추가적인 번호매김 시스템 (AHon)은 Honegger and Plückthun 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70에 의해 개발되었다. 예를 들어, Kabat 번호매김 및 IMGT 고유 번호매김 시스템을 포함하는 번호매김 시스템 간의 대응성은 당업자에게 잘 알려져 있다(*가령*, Kabat, *supra*; Chothia and Lesk, *supra*; Martin, *supra*; Lefranc *등 외*, *supra* 참고). 일부 구체예에서, 상기 CDRs은 IMGT 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 다른 구체예들에서, 상기 CDRs은 Kabat 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 특정 구체예에서, 상기 CDRs은 AbM 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 다른 구체예들에서, 상기 CDRs은 Chothia 시스템에 의해 정의된다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 CDRs은 Contact 번호매김 시스템에 의해 정의된다.

[0157]

| | IMGT | Kabat | AbM | Chothia | Contact |
|---|---|---|---|---|---|
| $V_H$ CDR1 | 27-38 | 31-35 | 26-35 | 26-32 | 30-35 |
| $V_H$ CDR2 | 56-65 | 50-65 | 50-58 | 53-55 | 47-58 |
| $V_H$ CDR3 | 105-117 | 95-102 | 95-102 | 96-101 | 93-101 |
| $V_L$ CDR1 | 27-38 | 24-34 | 24-34 | 26-32 | 30-36 |
| $V_L$ CDR2 | 56-65 | 50-56 | 50-56 | 50-52 | 46-55 |
| $V_L$ CDR3 | 105-117 | 89-97 | 89-97 | 91-96 | 89-96 |

[0158] 초가변 영역은 다음과 같이"연장된 초가변 영역"을 포함할 수 있다: VL에서 24-36 또는 24-34 (L1), 46-56 또는 50-56 (L2), 및 89-97 또는 89-96 (L3), 그리고 VH에서 26-35 또는 26-35A (H1), 50-65 또는 49-65 (H2), 및 93-102, 94-102, 또는 95-102 (H3). 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 이들 용어 “HVR” 및"CDR”는 호환 사용된다.

[0159] 용어 “불변 영역(constant region)”또는 “불변 도메인(constant domain)”란 항원과 항원의 결합에 직접 관여하지 않는, 그러나, 다양한 작동체 기능, 이를 테면, Fc 수용체와 상호작용을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카르복시 말단 부분을 의미한다. 상기 용어는 면역글로불린의 다른 부분인 항원 결합 부위를 포함하는 가변 영역에 비해 보다 보존된 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 분자 부분을 의미한다. 상기 불변 영역은 중쇄의 CH1, CH2, 및 CH3 영역 그리고 경쇄의 CL 영역을 함유할 수 있다.

[0160] 용어 “프레임워크(framework)”또는 “FR”은 CDR에 인접한 가변 영역 잔기를 나타낸다. FR 잔기는 예를 들면, 키메라, 인간화된, 인간, 도메인 항체, 디아바디(diabodies), 선형 항체, 및 이중특이적 항체에 존재한다. FR 잔기는 초가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 가변 도메인 잔기다.

[0161] "친화력 발달된(affinity matured)”항체는 하나 또는 그 이상의 HVRs에 하나 또는 그 이상의 변경(예를 들어, 변화, 부가 및/또는 결실을 포함하는 아미노산 서열 변형)을 갖는 항체를 지칭하며, 이는 이러한 변경(들)을 소유하지 않는 부모 항체와 비교하였을 때, 항원에 대한 항체의 친화력의 개선을 결과한다. 친화력 발달된 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화력 가질 수 있다. 친화성 발달된 항체는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조된다. 검토용으로 Hudson and Souriau, 2003, Nature Medicine 9:129-34; Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnol. 23:1105-16; Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51 참고.

[0162] "차단시키는(blocking)" 또는"길항(antagonist)" 항체는 항체가 결합하는 항원의 생물학적 활성을 저해 또는 감소시키는 항체다. 예를 들면, 차단 항체 또는 길항 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완벽하게 저해시킬 수 있다.

[0163] "작용(agonist)" 항체는 관심 폴리펩티드(*가령,* PD-L1)의 기능적 활성중 최소한 하나를 닮은, 반응을 촉발시키는 항체다. 작용 항체는 예를 들면, 리간드 모방체(mimetic)를 포함하는데, 이때 리간드는 세포 표면 수용체에 결합하고, 상기 결합은 세포간 세포 신호생성 경로를 통하여 세포 신호생성 또는 활성을 유도하고, 이때 상기 항체는 유사한 세포 신호생성 또는 활성화를 유도한다. PD-1의 "작용제"는 PD-1을 발현하는 세포에서와 같이, PD-1의 하나 또는 그 이상의 생물학적 활성을 활성화 또는 증가시킬 수 있는 분자를 지칭한다. 일부 구체예에서, PD-1의 작용제 (*가령,* 본원에 기재된 바와 같은 작용 항체)는 예를 들어 PD-1 단백질을 발현하는 세포의 활성화 및/또는 세포 신호 전달 경로를 활성화시키거나 그렇지 않으면 증가시키고, 이로 인하여 작용제가 없을 때, PD-1 매개된 생물학적 활성과 비교하여, 이 세포의 PD-1 매개된 생물학적 활성을 증가시키도록 작용할 수 있다. 일부 구체예에서 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1 신호생성을 유도하는 항체를 비롯한, 작용항-PD-1 항체다.

[0164] "결합 친화력(binding affinity)"이란 분자(예를 들면, 항체와 같은 결합 단백질)의 단일 결합 부위와 이의 결합 짝(가령, 항원) 사이에 비공유 상호작용의 총 강도를 말한다. 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 바와 같이, "결합 친화력"이란 결합 쌍의 구성요소들간 (예를 들면, 항체와 항원)에 1:1 상호작용을 반영한 고유한 결합 친화력을 지칭한다. 결합 분자 X가 이의 결합 짝 Y에 대한 친화력은 해리 상수 ($K_D$)로 나타낼 수 있다. 친화력은 본 명세서에서 설명된 것이 포함된 당분야에 공지된 공통적 방법들에 의해 측정될 수 있다. 낮은 친화력 항체는 일반적으로 항원을 천천히 결합시키며 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 높은 친화력 항체는 일반적으로 항원을 더 빨리 결합시키고 더 오랫동안 결합하는 경향이 있다. 결합 친화력을 측정하는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 특정한 예시적인 실시예는 다음을 포함한다. 한 구체예에서,"$K_D$" 또는"$K_D$ 값"은 예를 들어, 결합 분석에 의해 당업계에 공지된 분석법에 의해 측정될 수 있다. $K_D$는 예를 들어, 관심있는 항체의 Fab 버전 및 그의 항원으로 수행된 RIA에서 측정될 수 있다 (Chen *등 외,* 1999, J. Mol Biol 293:865-81). $K_D$ 또는 $K_D$ 값은 예를 들면, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000을 이용한 Biacore®, 또는 예를 들면, Octet®QK384 시스템을 이용한 생물학적 계층 간섭계(biolayer interferometry)에 의해 표면 플라스몬 공명 분석에 의해 또한 측정될 수 있다." 부가-속도(on-rate)"또는"연합 속도(association rate)" 또는"$k_{on}$"은 상기에서 설명된 바와 같이, 동일한 표면 플라스몬 공명 또는 생물학적 계층 간섭계 기술, 예를 들면, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000, 또는 Octet®QK384 시스템으로 결정될 수 있다.

[0165] "실질적으로 유사(substantially similar)" 또는"실질적으로 동일한(substantially the same)"라는 문구는 2개의 수치 값 (예를 들어, 본원의 항체와 관련된 하나의 수치와 기준 항체와 관련된 다른 하나의 수치) 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 나타내고, 당업자는 두 값 사이의 차이가 이 값(*가령,* $K_D$ 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 생물학적 및/또는 통계적 유의도가 거의 없거나 또는 전혀 없다고 간주할 것이다. 예를 들면, 이 두 값의 차이는 기준 항체의 값에 대한 함수로써, 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만일 수 있다.

[0166] 본 명세서에서 이용된 바와 같이,"실질적으로 증가된(substantially increased)","실질적으로 감소된(substantially reduced)" 또는"실질적으로 상이한(substantially different)"라는 문구는 2개의 수치 값(예를 들어, 본원의 항체와 관련된 하나의 수치와 기준 항체와 관련된 다른 하나의 수치) 사이 차이가 충분히 높고, 당업자는 두 값 사이의 차이가 이 값에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 통계학적으로 유의적이라고 간주할 것이다. 예를 들면, 전술한 두 값의 차이는 기준 항체의 값에 대한 함수로써, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 또는 약 50% 이상일 수 있다.

[0167] 본 명세서에서 사용된 용어 "억제(inhibition)"또는 "억제하다(inhibit)"는 부분적 (이를 테면, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 99%) 또는 완전한 (즉, 100%) 억제를 말한다.

[0168] "항체 작동체 기능(Antibody effector functions)"이란 생물학적 활성이 항체의 Fc 영역 (*가령,* 고유한 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인되며, 항체의 아이소타입에 의해 가변적이다. 항체 작동체 기능의 실시예로는 다음을 포함한다: C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식작용; 세포 표면 수용체 (*가령,* B 세포 수용체)의 하향조절; 그리고 B 세포 활성화.

[0169] "T 세포 작동체 기능"이란 다양한 유형의 T 세포, 예를 들면, 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 조절성 T

세포, 및 메모리 T 세포를 포함하나, 이에 국한되지 않은 세포에 의해 기인된 생물학적 활성을 지칭한다. T 세포 작동체 기능의 예로는 다음을 포함한다: T 세포 증식 증가, 사이토킨 분비, 세포독소 방출, 막-연합된 분자의 발현, 표적 세포 사멸, 대식세포 활성화, 및 B 세포 활성화.

[0170] "T 세포 고갈(exhaustion)"은 만성 감염, 암 및 기타 질환, 장애 또는 상태 중에 발생하는 T 세포 기능 장애의 상태를 나타낸다. T 세포 고갈은 열악한 T 세포 작동체 기능 (*가령,* 감소된 T 세포 증식 또는 감소된 사이토킨 생산), 억제성 수용체의 (*가령,* PD-1) 지속적 발현 및 기능적 작동체 또는 메모리 T 세포과는 구별되는 전사 상태를 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0171] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"이란 예를 들면, 고유 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역, 및 변이체 Fc 영역을 비롯한, 면역글로블린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는데 이용된다. 면역글로블린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 약간씩 변화될 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 중쇄의 아미노산 잔기 Cys226, 또는 Pro230으로부터 이의 카르복실-말단까지 이어지는 것으로 특정된다. Fc 영역의 C-말단 리신(EU 번호매김 시스템에 따라 잔기 447)은 예를 들면, 상기 항체의 생산 또는 정제 과정 동안, 또는 상기 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합적 작제에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 고유의 항체 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, 제거될 K447 잔기가 없는 항체 집단 및 K447 잔기가 있거나 또는 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다.

[0172] "기능적 Fc 영역"은 고유의 서열 Fc 영역의"작동체 기능(effector function)"을 보유한다. 예시적인 "작동체 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식작용; 세포 표면 수용체(*가령,* B 세포 수용체)의 하향조절 , 등을 포함한다. 이러한 작동체 기능은 일반적으로 결합 영역 또는 결합 도메인 (*가령,* 항체 가변 영역 또는 도메인)에 복합되는 Fc 영역을 요구하며, 개시된 바와 같은 다양한 분석법을 사용하여 평가될 수 있다.

[0173] "고유의 서열 Fc 영역"은 자연계에서 발견되는 Fc 아미노산 서열에 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 인간에 의해 조작, 변형 및/또는 변경 (예를 들어, 단리, 정제, 선택되며, 또는 가변 영역 서열과 같은 다른 서열과의 결합을 포함하지 않음) 되지 않는다. 고유의 서열 인간 IgG1 Fc 영역은 고유의 서열 인간 IgG1 Fc 영역 (비-A 및 A 동종이형(allotypes)); 고유의 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 고유의 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 그리고 고유의 서열 인간 IgG4 Fc 영역 뿐만 아니라 이의 자연 발생적 변이체를 포함한다. 예를 들면, 고유의 인간 IgG1 Fc 영역 아미노산 서열은 하기에 제공된다:

[0174] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:36, K322 강조됨).

[0175] 예시적인 고유의 인간 IgG4 Fc 영역 서열은 하기에 제공된다:
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCP**S**CPAPEF**L**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:38, S228 및 L235 강조됨).

[0176] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형 (가령, 치환, 추가, 또는 결실)에 의해 고유의 서열 Fc 영역의 것과는 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 변이체 Fc 영역은 고유의 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하였을 때, 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들면, 고유의 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1 내지 약 10개 아미노산 치환, 또는 약 1 내지 약 5개 아미노산 치환을 갖는다. 본 명세서의 변이체 Fc 영역은 고유의 서열 Fc 영역 및/또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 또는 적어도 약 90% 상동성, 예를 들면, 적어도 약 95% 상동성을 보유할 수 있다. 예를 들면, 상기 인간 IgG1 Fc 아미노산 서열의 322 위치에서 하나의 아미노산 K가 A로 변경된 변이체, IgG1-K322A Fc 영역이 하기에 제공된다:

[0177] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:37, K322A 치환 강조됨).

[0178] 상기 인간 IgG4 Fc 아미노산 서열의 228 위치에서 하나의 아미노산 S가 P로 변경된 변이체, IgG4P Fc 영역이 하기에 제공된다:

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:39, S228P 치환 강조됨).

[0179] 상기 인간 IgG4 Fc 아미노산 서열의 228 및 235 위치에서 2개의 아미노산이 변경된 예시적 변이체, IgG4PE Fc 영역이 하기에 제공된다:

[0180] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS
NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:40, S228P 및 L235E 치환 강조됨).

[0181] PD-1 또는 항-PD-1 항체와 관련하여 이용된 용어"변이체(variant)"는 고유의 또는 변형안된 서열과 비교하였을 때, 하나 또는 그 이상의 (이를 테면, 예를 들면, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 5개) 아미노산 서열 치환, 결실, 및/또는 추가를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 예를 들면, PD-1 변이체는 고유의 PD-1의 아미노산 서열에 하나 또는 그 이상의 (이를 테면, 예를 들면, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 5개)의 변화로 인한 것일 수 있다. 예로써, 항-PD-1 항체의 변이체는 고유의 또는 기존의 변형안된 항-PD-1 항체의 아미노산 서열에 하나 또는 그 이상의 (이를 테면, 예를 들면, 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1 내지 약 10, 또는 약 1 내지 약 5개) 변화로 인한 것일 수 있다. 변이체는 자연 발생적이거나, 이를 테면, 대립형질 또는 접목 변이체일 수 있거나, 또는 인위적으로 작제된 것일 수 있다. 폴리펩티드 변이체는 상기 변이체를 인코딩하는 상응하는 핵산 분자로부터 만들 수 있다. 특이적 구체예에서, 상기 PD-1 변이체 또는 항-PD-1 항체 변이체는 적어도 차례로 PD-1 또는 항-PD-1 항체 기능적 활성을 유지한다. 특이적 구체예에서, 항-PD-1 항체 변이체는 PD-1에 결합하고 및/또는 PD-1 활성에 길항적이다. 특이적 구체예에서, 항-PD-1 항체 변이체는 PD-1에 결합하고 및/또는 PD-1 활성에 작용적이다. 특정 구체예에서, 상기 변이체는 PD-1 또는 항-PD-1 항체 VH 또는 VL 영역 또는 하부영역, 이를 테면, 하나 또는 그 이상의 CDRs을 인코드하는 핵산 분자의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP) 변이체에 의해 인코드된다.

[0182] 용어 “벡터(vector)”란 핵산 서열을 숙주 세포 안으로 도입시키기 위하여, 예를 들면, 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체를 인코드하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열을 운반하거나 또는 포함하는데 이용되는 물질이다. 사용 가능한 벡터는 예를 들어, 발현 벡터, 플라스미드, 파아지 벡터, 바이러스 벡터,에피솜 및 인공 염색체를 포함하며, 이는 숙주 세포의 염색체 내로의 안정한 통합을 위해 조작 가능한 선택 서열 또는 표지를 포함할 수 있다. 추가적으로, 이 벡터는 하나 또는 그 이상의 선택가능한 표지 유전자 및 적절한 발현 조절 서열을 포함할 수 있다. 포함될 수 있는 선택가능한 표지 유전자는 항생제나 독소에 대한 저항성, 영양요구성 결핍 보충 또는 배양 배지에 없는 중요한 영양소 공급 등을 포함할 수 있다. 발현 조절 서열은 당해분야에 잘 공지되어 있는 구성적 및 유도 성 프로모터, 전사 인헨서(enhancers), 전사 종료자 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있다. 2개 또는 그 이상의 핵산 분자가 공동-발현될 때(*가령,* 항체 중쇄 및 경쇄 또는 항체 VH 및 VL 모두), 두 핵산 분자는 예를 들면, 단일 발현 벡터 또는 별도의 발현 벡터 안으로 삽입될 수 있다. 단일 벡터 발현의 경우, 인코딩 핵산은 하나의 공통 발현 조절 서열에 작동가능하게 연결될 수 있거나, 또는 하나는 유도성 프로모터 그리고 다른 하나는 구성적 프로모터와 같이, 상이한 발현 조절 서열에 연결될 수 있다. 숙주 세포 내로의 핵산 분자의 도입은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 확인할 수 있다. 이러한 방법은 예를 들면, 핵산 분석 이를 테면, 노던 블랏 또는 mRNA의 중합효소 쇄 반응 (PCR) 증폭, 유전자 산물의 발현을 위한 면역블랏팅, 또는 도입된 핵산 서열 또는이의 대응하는 유전자 산물의 발현을 테스트하기 위하여 다른 적절한 분석 방법을 포함한다. 핵산 분자가 원하는 생성물(본 명세서에서 기술된 *가령,* 항-PD-1 항체)을 생성하기에 충분한 양으로 발현된다는 것과 발현 수준은 당업계에 널리 공지된 방법을 사용하여 충분한 발현을 얻도록 최적화될 수 있음이 또한 이 당업자에 의해 이해된다.

[0183] “항체-의존적 세포-매개된 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)”또는 “ADCC”란 세포독성 형태로써, 이때 특정 세포독성 세포 (*가령,* 자연 킬러(NK) 세포, 호중구, 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcRs)에 결합된 분비된 면역글로블린이 이들 세포독성 작동체 세포가 항원-품고있는 표적 세포에 특이적으로 결합하도록 하여, 결과적으로 세포독소로 이 표적 세포를 사멸시키는 것을 말한다. 상기 항체는 이 세포독성 세포를"무기(arm)"로 하고, 이러한 사멸에 절대적으로 요구된다. ADCC를 중개하는 일차 세포, NK 세포는 오직 FcγRIII만을 발현시키고, 반면 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현시킨다. 조혈 세포에

서 FcR 발현은 공지되어 있다(*가령,* Ravetch and Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 참고). 관심 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위하여, *시험관내* ADCC 분석 (*가령,* US 특허 번호. 5,500,362 및 5,821,337 참고)을 실행할 수 있다. 이러한 분석에 유용한 작동 세포들은 주변 혈액 단핵 세포들 (PBMC) 및 천연 킬러 (NK) 세포들을 포함한다. 대안으로, 또는 추가로, 관심 분자의 ADCC 활성은 예를 들면, 동물 모델에서 생체에서 평가될 수 있다(가령, Clynes *등 외,* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-56 참고). ADCC 활성이 없거나 또는 거의 없는 항체가 사용을 위하여 선택될 수 있다.

[0184] "항체-의존적 세포의 식작용(antibody-dependent cellular phagocytosis)"또는 "ADCP"란 특정 식작용 세포 (*가령,* 호중구, 단핵구, 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체 (FcRs)에 결합된 면역글로블린이 이들 식작용 세포가 특이적으로 항원-품고있는 표적 세포에 결합할 수 있도록 하고, 결과적으로 상기 표적 세포를 사멸시키는 경우, 단핵구 또는 대식세포-매개된 식작용을 통하여 표적 세포를 파괴하는 것을 지칭한다. 관심 분자의 ADCP 활성을 평가하기 위하여, *시험관내* ADCP 분석 (*가령,* Bracher *등 외,* 2007, J. Immunol. Methods 323:160-71 참고)을 실행할 수 있다. 그러한 분석을 위한 유용한 식작용 세포는 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC), PBMC로부터 정제된 단핵구 또는 단핵형으로 분화된 U937 세포를 포함한다. 대안으로, 또는 추가로, 관심 분자의 ADCP 활성은 예를 들면, 동물 모델에서 생체에서 평가될 수 있다 (*가령,* Wallace *등 외,* 2001, J. Immunol. Methods 248:167-82 참고). ADCP 활성이 없거나 또는 거의 없는 항체가 사용을 위하여 선택될 수 있다.

[0185] "Fc 수용체" 또는 "FcR"는 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 설명한다. 예시적인 FcR은 고유의 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 예시적인 FcR은 IgG 항체 (*가령,* 감마 수용체)에 결합하고, 이들 수용체의 대립형질 변이체 및 대안으로 접목된 형태를 포함한, FcγRI, FcγRII, 및 FcγRIII 아류의 수용체를 포함한다. FcγRII 수용체는 FcγRIIA ("활성화 수용체") 및 FcγRIIB ( "억제 수용체")를 포함하는데, 이들은 유사한 아미노산 서열을 갖는데, 이 서열은 이의 세포질 도메인에서 주로 상이하다 (*가령,* Daëron, 1997, Annu. Rev. Immunol. 15:203-34 참고). 다양한 FcRs은 공지되어 있다(*가령,* Ravetch and Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92; Capel *등 외,* 1994, Immunomethods 4:25-34; 그리고 de Haas *등 외,* 1995, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 참고). 미래에 확인되어야할 것을 포함하는 다른 FcR은 본원에서"FcR"이라는 용어에 의해 포함된다. 이 용어에는 모체 IgG를 태아로 옮기는 신생아 수용체인 FcRn도 포함된다(*가령,* Guyer *등 외,* 1976, J. Immunol. 117:587-93; 그리고 Kim *등 외,* 1994, Eu. J. Immunol. 24:2429-34 참고). FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소된 항체 변이체가 기재되어 있다(*가령,* WO 2000/42072; U.S. 특허 번호 7,183,387; 7,332,581; 그리고 7.335,742; Shields *등 외,* 2001, J. Biol. Chem. 9(2):6591-604 참고).

[0186] "보체 의존적 세포독성(complement dependent cytotoxicity)"또는 "CDC"란 보체 존재하에서 표적 세포의 용해를 말한다. 고전적인 보체 경로의 활성화는 그들의 동족(cognate) 항원에 결합된 항체 (적절한 아류)에 대한 보체 시스템의 제 1 성분 (C1q)의 결합에 의해 개시된다. 보체 활성화를 평가하기 위하여, CDC 분석 (*가령,* Gazzano-Santoro *등 외,* 1996, J. Immunol. Methods 202:163)이 실행될 수 있다. 변경된 Fc 영역 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드 변이체 (변이체 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드) 및 증가된 또는 감소된 C1q 결합 능력이 기술되어 있다(*가령,* US 특허 번호. 6,194,551; WO 1999/51642; Idusogie *등 외,* 2000, J. Immunol. 164: 4178-84 참고). CDC 활성이 없거나 또는 거의 없는 항체가 사용을 위하여 선택될 수 있다.

[0187] PD-1 폴리펩티드 "세포외 도메인(extracellular domain)"또는 "ECD"는 본질적으로 막경유 및 세포질 도메인이 없는, PD-1 폴리펩티드의 형태를 의미한다.

[0188] 예를 들면, PD-1 폴리펩티드 ECD는 그러한 막 및/또는 세포질 도메인의 1% 미만을 가질 수 있고, 이러한 도메인의 0.5% 미만을 가질 수 있다.

[0189] "동일성(identity)"이란 용어는 서열을 정렬하고, 비교함으로써 결정된 2개 이상의 폴리펩티드 분자 또는 2개 이상의 핵산 분자의 서열 간의 관계를 의미한다. 참고 폴리펩티드 서열에 대하여 "아미노산 서열 동일성 백분율(%)"은 참고 서열 및 후보 서열들을 배열하고, 필요에 따라 최대 백분율의 서열 동일성을 획득하기 위하여 갭을 도입한 후, 참고 폴리펩티드 서열에 있는 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에 있는 아미노산 잔기의 백분율로 정의되며, 임의의 보존 치환은 서열 동일성 부분으로 간주되지 않는다. 아미노산 서열 동일성 백분율을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN (DNAStar, Inc.) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업계의 기술 범위 내에 있는 다양한 방법으로 성취될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전체 길이에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0190] 아미노산 잔기/위치의"변형(modification)"은 출발 아미노산 서열과 비교하여, 1 차 아미노산 서열의 변화를

말하며, 상기 변화는 상기 아미노산 잔기/위치를 포함하는 서열 변경으로부터 기인한다. 예를 들면, 전형적 변형은 또다른 아미노산 (*가령,* 보전성 또는 비-보전성 치환)으로 잔기의 치환, 전술한 잔기/위치에 인접하게 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 일반적으로 5, 4, 또는 3개 미만) 아미노산 삽입, 및/또는 전술한 잔기/위치의 결실을 포함한다.

[0191] “에피토프(epitope) ”는 단일 항체 분자가 항원 분자의 표면 상에 결합하는 부위, 이를 테면, 항원, 이를 테면, PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편의 표면에 국소화된 영역, 즉, 항체의 하나 또는 그 이상의 항원 결합 영역에 결합할 수 있는 영역으로써, 동물, 이를 테면, 유류 (*가령,* 인간)에서 면역반응을 유도할 수 있는 항원 또는 면역원 활성을 갖는 영역이다. 면역원성 활성을 갖는에피토프는 동물에서 항체 반응을 유도하는 폴리펩티드의 부분이다. 항원 활성을 갖는에피토프는 예를 들어, 면역분석법을 포함하여 당업계에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 결정된 바와 같이 항체가 결합하는 폴리펩티드의 일부이다. 항원에피토프가 반드시 면역원성일 필요는 없다. 에페토프는 대개 아미노산이나 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적 활성 표면 그룹핑으로 구성되며, 특이적인 3 차원 구조 특성, 뿐만 아니라 특이적 전하 특성을 가지고 있다. 항체에피토프는 선형에피토프 또는 고형에피토프일 수 있다. 선형에피토프는 단백질 내의 아미노산의 연속적인 배열에 의해 형성된다. 입체적에피토프는 단백질 서열에서 불연속적인 아미노산으로 형성되지만, 단백질을 3 차원으로 폴딩할 때 함께 모이게된다. 유도된에피토프는 단백질의 3 차원 구조가 다른 단백질 또는 리간드의 활성화 또는 결합 후에 변경된 형태로 존재할 때 형성된다. 특정 구체예에서, PD-1에피토프는 PD-1 폴리펩티드의 3 차원 표면 특징이다. 다른 구체예들에서, PD-1에피토프는 PD-1 폴리펩티드의 선형 특징이다. 일반적으로 항원은 몇 가지 또는 많은 다른 항원 결정기를 가지고 있으며, 많은 다른 항체와 반응할 수 있다.

[0192] 2개의 항체가 3 차원 공간에서 동일하거나, 중첩되거나, 인접한에피토프를 인식할 때, 항체는 기준 항체와"에피토프","본질적으로 동일한에피토프" 또는"동일한에피토프"에 결합한다. 2개의 항체가 3 차원 공간에서 동일하거나, 중첩되거나(overlapping), 인접한에피토프에 결합하는지 여부를 결정하기 위한 가장 널리 사용되고 신속한 방법은 경쟁 분석법이며, 예를 들어, 라벨된 항원 또는 라벨된 항체를 사용하여 다수의 상이한 포멧으로 구성될 수 있다. 일부 분석에서, 항원은 96-웰 플레이트 상에 고정되거나 세포 표면 상에 발현되며, 라벨된 항체의 결합을 차단하는 라벨안된 항체의 능력은 방사성, 형광성 또는 효소 라벨을 사용하여 측정된다.

[0193] "에피토프 맵핑 (epitope mapping)"은 표적 항원에 대한 항체의 결합 부위 또는에피토프를 확인하는 과정이다."에피토프 비닝(epitope binning)"은 그들이 인식하는에피토프를 기반으로 항체를 그룹화하는 과정이다. 특히,에피토프 비닝은 상이한 항체의에피토프 인식 특성을 구별하는 방법 및 시스템을 포함하며, 그들의에피토프 인식 특성에 기초한 항체를 클러스터링하고, 별개의 결합 특이성을 갖는 항체를 동정하기 위한 컴퓨터 프로세스와 결합된 경쟁 분석을 사용한다.

[0194] “PD-1-매개된 질환", “PD-1-매개된 장애", 및"PD-1-매개된 상태” 는 호환 사용되며, PD-1 신호 전달에 의해 완전히 또는 부분적으로 유발된 모든 질환, 장애 또는 상태, 및/또는 대안으로, PD-1 신호 생성(*가령, 시험관내* 또는 *생체내* 효과)을 모방하거나 증대시키는 것이 바람직한 임의의 질환, 장애, 또는 상태를 지칭한다.

[0195] "유효량(effective amount)"은 일반적으로 증상의 중증도 및/또는 빈도를 줄이거나, 증상 및/또는 이의 근본 원인을 제거하고, 증상 및/또는 이의 근본 원인의 예방 및/또는 손상을 개선 또는 개선하기에 충분한 양 및/또는 예를 들면, 류마티스성 관절염, 건선, 크론 질환, 다발성 경화증, 아토피성 피부염, 루푸스, 또는 쇼그렌 증후군을 비롯한 질환, 장애, 또는 상태로 인한, 또는 이와 연합된 손상을 개선 또는 치료하는데 충분한 양을 말한다. 일부 구체예에서, 유효량은 치료 유효량 또는 예방 유효량이다.

[0196] 용어 “치료요법적 유효량” 이란 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 주어진 질환, 장애, 또는 상태의 심각성 및/또는 기간, 및/또는 이에 관련된 증상 (*가령,* 류마티스성 관절염, 건선, 크론 질환, 다발성 경화증, 아토피성 피부염, 루푸스, 또는 쇼그렌 증후군)을 줄이고 및/또는 개선하는데 충분한 물질 (*가령,* 본 명세서에서 제공된 항체 또는 임의의 다른 물질)의 양을 말한다. 본 명세서의 물질/분자/작용제(*가령,* 항-PD-1 항체)의 “치료요법적 유효량” 은 이를 테면, 질환 상태, 개체의 나이, 성별 및 체중, 및 개체에서 원하는 반응을 유도하는 물질/분자/작용제의 능력에 따라 달라질 수 있다. 치료요법적으로 효과적인 양은 치료요법적으로 유익한 효과가 물질/분자/작용제의 임의의 독성 또는 해로운 효과를 능가하는 양을 또한 말한다. 특정 구체예에서, 용어"치료학적 유효량"은 대상 또는 포유 동물에서 질환, 장애 또는 상태를"치료"하는데 효과적인 항체 또는 다른 작용제 (예를 들어, 약물)의 양을 지칭한다.

[0197] "예방적 유효량"은 대상에게 투여될 때, 의도된 예방 효과, *가령,* 질환, 장애, 상태 또는 관련된 증상 (*가령,* 류마티스 성 관절염, 건선, 크론 질환, 다발성 경화증, 루푸스 또는 쇼그렌 증후군)의 발병 (또는 재발)의 가능

성을 예방, 지연 또는 감소시킬 수 있는 제약 조성물의 양이다. 전형적으로, 그러나, 반드시 그런 것은 아니지만, 예방적 투여량(dose)은 질환, 장애 또는 상태의 전 또는 초기 단계에 이용되기 때문에, 예방적으로 효과적인 양은 치료요법적으로 효과적인 양보다 적을 것이다. 완전한 치료 또는 예방 효과는 반드시 한 용량의 투여에 의해 발생하는 것은 아니며, 일련의 용량을 투여한 후에야 비로소 발생할 수 있다. 따라서, 치료 또는 예방 효과량은 하나 또는 그 이상의 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0198] "만성 (chronic)"투여는 급성 모드 (acute mode)와는 반대로, 장기간 동안 초기 치료 효과 (활성)를 유지하기 위하여, 연속 모드(*가령*, 일, 주, 월 또는 년과 같은 시간주기 동안)로 상기 물질(들)의 투여를 말한다."간헐적인(intermittent)" 투여는 중단없이 연속적으로 행해지는 것이 아니라, 사실상 반복적인 치료다.

[0199] "담체"는 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 사용된 투여량 및 농도로 세포 또는 포유 동물에 노출될 때 비독성인 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제를 포함한다. 종종 생리학적으로 허용되는 담체는 수성 pH 완충용액이다. 생리학적으로 수용가능한 담체의 예로는 완충액, 이를 테면, 인산염, 시트르산염, 및 다른 유기산; 아스코르브산을 포함하는 항산화제; 저분자량 (*가령,* 약 10개 미만의 아미노산 잔기) 폴리펩티드; 단백질, 이를 테면, 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로블린; 친수성 폴리머 이를 테면, 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 이를 테면, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 그리고 글루코스, 만노스, 또는 덱스트린이 포함된 기타 탄수화물; 킬레이트 물질들, 이를 테면 EDTA; 슈가 알코올, 이를 테면, 만니톨, 또는 솔비톨; 염-형성 카운터-이온, 이를 테면, 나트륨; 및/또는 비이온성 계면활성제, 이를 테면, TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 PLURONICS™을 포함한다. 용어"담체(carrier)"는 또한 희석제, 보조제 (*가령,* Freund's 어쥬 번트(완전 또는 불완전)), 부형제 또는 비이클을 지칭할 수 있다. 이러한 담체들은 멸균 유체, 이를 테면 물 그리고 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 오일, 이를 테면 땅콩유, 대두유, 미네랄유, 참깨유 및 이와 유사한 것들이 포함된 오일이 될 수 있다. 물은 상기 약학 조성물이 정맥으로 투여될 때, 예시적인 담체다. 염 용액 및 수성 덱스트로즈 및 글리세롤 용액은 특히 주사용 용액을 위한 액체 운반체로 또한 이용될 수 있다. 적합한 부형제(가령, 약학 부형제)는 가령, 전분, 셀룰로오즈, 활석, 포도당, 락토즈, 슈크로즈, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 석회분말, 실리카 겔, 스테아레이트 나트륨, 모노스테아레이트 글리세롤, 활석, 염화 나트륨, 건조 탈지우유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물,에탄올 그리고 이와 유사한 것들을 포함한다. 바람직한 경우, 상기 조성물은 미량의 가습 또는 유화 물질, 또는 pH 완충 물질을 또한 포함할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁액, 유액, 테블릿, 알약, 캡슐, 분말, 지연-방출 제형 및 이와 유사한 것들의 형태를 취할 수 있다. 제형을 포함하는 경구 조성물은 표준 운반체, 이를 테면 약학 등급의 만니톨, 락토즈, 전분, 스테아레이트 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오즈, 탄산 마그네슘, 등등을 함유할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예는 Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990)에 기술된다. 약제학적 화합물을 포함하는 조성물은 적합한 양의 담체와 함께 항-PD-1 항체를 예를 들어 단리되거나 정제된 형태로 함유할 수 있다.

[0200] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 수용가능한"이란 연방 또는 주정부의 관리가 승인한, 또는 United States Pharmacopeia, European Pharmacopeia에 열거된 또는 동물, 더욱 구체적으로, 인간에 사용할 수 있는 것으로 일반적으로 인지된 다른 약전에서 승인되었다는 것을 의미한다.

[0201] 본원에 사용된"다중클론 항체(polyclonal antibodies)"는 다수의에피토프를 갖는 단백질에 대한 면역원성 반응에서 생성된 항체 집단을 지칭하고, 따라서 단백질 내의 동일하거나 상이한에피토프에 대한 다양한 상이한 항체를 포함한다. 다중클론 항체를 생산하는 방법은 당 업계에 공지되어 있다 (*가령,* Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *등 의,* eds., 5th ed. 2002) 참고).

[0202] "단리된 핵산(isolated nucleic acid)"은 다른 게놈 DNA 서열로부터 실질적으로 분리된 핵산, 예를 들어 RNA, DNA 또는 혼합된 핵산, 뿐만 아니라 단백질 또는 복합체, 이를 테면, 리보좀 및 중합효소 중합체인대, 이들은 고유의 서열을 수반한다."단리된" 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 원천에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 분자다. 더욱이, "단리된" 핵산 분자, 이를 테면, cDNA 분자는 다른 세포의 물질이 실질적으로 없거나, 또는 재조합 기술에 의해 생산될 때 배양 배지가 없거나, 또는 화학적으로 합성될 때 화학 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없을 것이다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체를 인코딩하는 하나 또는 그 이상의 핵산 분자는 단리되거나 또는 정제된다. 이 용어는 자연 발생 환경으로부터 제거된 핵산 서열을 포함하며, 이종 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 재조합 또는 복제된 DNA 단리물 및 화학적으로 합성된 유사체 또는 유사체를 포함한다. 실질적으로 순수한 분자는 분자의 분리된 형태를 포함할 수 있다.

[0203] 본원에서 호환적으로 사용되는"폴리뉴클레오티드" 또는"핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭

하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 이 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기, 및/또는 이의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소 또는 합성 반응에 의해 중합체 안으로 혼입될 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화된 뉴클레오티드 및 그의 유사체와 같은 변형된 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된"올리고뉴클레오티드"는 일반적으로 약 200개 미만의 뉴클레오티드 길이의 일반적으로 단일 가닥의 짧은 합성 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 이들 용어 “올리고뉴클레오티드” 및"폴리뉴클레오티드”는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오티드에 대한 상기 설명은 올리고뉴클레오티드에 동일하게 그리고 전적으로 적용 가능하다. 본 발명의 항-PD-1 항체를 생성하는 세포는 부모 하이브리도마 세포 뿐만 아니라 항체를 인코딩하는 핵산이 도입된 박테리아 및 진핵 숙주 세포를 포함할 수 있다. 적합한 숙주 세포는 하기에서 기술된다.

[0204] 다르게 특정되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 단일 가닥 폴리 뉴클레오티드 서열의 좌측 단부는 5 '말단이고; 이중-가닥 폴리 뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5 '방향으로 언급된다. 초기 RNA 전사체의 5 '에서 3' 첨가 방향을 전사 방향이라고 하고; RNA 전사체의 5'에서 5' 단부의 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥에 서열 영역은 “상류(upstream) 서열”이라고 하고; RNA 전사체의 3'에서 3' 단부의 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥에 서열 영역은 “하류(downstream) 서열”이라고 한다.

[0205] 용어"방지하다","방지하는" 및"방지"는 질환, 장애, 상태 또는 관련된 증상 (가령, 류마티스 성 관절염, 건선, 크론 질환, 다발성 경화증, 루푸스 또는 쇼그렌 증후군)의 발병 (또는 재발)의 가능성을 감소시키는 것을 말한다.

[0206] 용어 “예방적(prophylactic) 물질”이란 대상에서 PD-1-매개된 질환 및/또는 이에 관련된 증상의 발생, 재발, 개시 또는 확산을 전체적으로 또는 부분적으로 억제할 수 있는 임의의 물질을 말한다. 특정 구체예에서, 용어 “예방적 물질”은 본 명세서에서 기술된 바의 항-PD-1 항체를 지칭한다.

[0207] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, “예방적으로 효과적인 혈청 역가(prophylactically effective serum titer)”란 대상(가령, 인간)에서 PD-1-매개된 질환, 장애 또는 상태 및/또는 이에 관련된 증상의 발생, 재발, 개시 또는 확산을 전체적으로 또는 부분적으로 억제할 수 있는 PD-1 항체, *가령,* 본 명세서에서 기술된 PD-1 항체의 혈청 역가다.

[0208] 특정 구체예에서, “치료요법적으로 효과적인 혈청 역가”란 상기 대상에서 PD-1-매개된 질환, 장애 또는 상태의 심각성, 기간 및 증상을 감소시키는 억제할 수 있는 대상 (*가령,* 인간)에서 PD-1 항체, *가령,* 본 명세서에서 기술된 PD-1 항체의 혈청 역가다.

[0209] 용어"재조합 항체(recombinant antibody)"는 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체를 의미한다. 재조합 항체는 숙주 세포로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현된 항체, 재조합으로부터 단리된 항체, 복합적 항체 라이브러리, 인간 면역글로블린 유전자에 대하여 유전자삽입 및/또는 염색체삽입(transchromosomal)된 동물 (*가령,* 마우스 또는 소)로부터 단리된 항체 (*가령,* Taylor *등 외,* 1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95 참고), 또는 다른 DNA 서열에 면역글로블린 유전자 서열의 접목과 관련된 임의의 다른 수단에 의해 준비되고, 발현되고, 만들어지거나 또는 단리된 항체일 수 있다. 이러한 재조합 항체는 인간 배아계 면역글로불린 서열로부터 유래된 것을 포함하는 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다 (Kabat *등 외, supra 참고).* 특정 구체예에서, 그러나, 이러한 재조합 항체는 *시험관내* 돌연변이생성 (또는, 인간 Ig 서열에 대한 유전자변형(transgenic) 동물이 이용된 경우, *생체내* 체세포 돌연변이생성)을 받게될 수 있으며, 따라서 이 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 이 서열이 인간 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 유도되고, 이와 관련있지만, *생체내* 상기 인간 항체 생식계열 레퍼토리 안에 자연적으로 존재하지 않을 수 있다.

[0210] 용어 “혈청 역가(serum titer)”는 대상으로부터 다중 시료 (*가령,* 여러 시간대) 또는 적어도 10, 적어도 20, 적어도 40명의 대상, 최대 약 100, 1000명, 또는 그 이상의 집단에서 평균 혈청 역가를 말한다.

[0211] 용어 “부작용(side effects)”은 치료법 (*가령,* 예방적 또는 치료제 물질)의 원치않는 효과 및/또는 부작용을 포괄한다. 원치 않는 효과가 반드시 불리한 것은 아니다. 치료법 (*가령,* 예방적 또는 치료제 물질)의 불리한 효과는 유해하거나, 불편하거나, 또는 위험한 것일 수 있다. 부작용의 예로는 설사, 기침, 위장염, 천명음, 구역질, 구토, 식욕 부진, 복부 경련, 발열, 통증, 체중 감소, 탈수, 탈모, 디스페나(dyspenea), 불면증, 현기증, 점막염, 신경 및 근육 효과, 피로 구강 건조, 식욕 부진, 투여 부위의 발진 또는 팽창, 발열, 오한, 피로와 같은 독감 같은 증상, 소화관 문제 및 알레르기 반응을 포함한다. 환자에 의해 경험되는 추가의 바람직하지 않은 효과는 당해 분야에 많이 알려져 있다. Physician's Desk Reference (68th ed. 2014)에 많은

것들이 기술된다.

[0212] 이들 용어 “대상” 및"환자”는 호환 사용될 수 있다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 특정 구체예에서, 대상은 포유류, 이를 테면, 비-영장류 (*가령*, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 렛, 등) 또는 영장류 (*가령*, 원숭이 및 인간)이다. 특이적 구체예에서, 상기 대상은 인간이다. 한 구체예에서, 상기 대상은 PD-1-매개된 질환, 장애, 또는 상태을 가지고 있는 포유류 (*가령*, 인간)이다. 또다른 구체예에서, 상기 대상은 PD-1-매개된 질환, 장애, 또는 상태가 발생될 위험에 처한 포유류 (*가령*, 인간)이다.

[0213] “실질적으로 모든”이란 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%를 말한다.

[0214] 용어 “치료제 물질(therapeutic agent)”은 PD-1-매개된 질환, 장애, 또는 상태의 하나 또는 그 이상의 증상 및/또는 이에 관련된 증상의 치료, 예방, 또는 경감을 포함하는, 질환, 장애, 또는 상태의 치료, 예방, 또는 개선에 이용될 수 있는 임의의 물질을 말한다. 특정 구체예에서, 치료제 물질은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 항-PD-1 항체를 지칭한다.

[0215] 용어 “치료법”이란 PD-1-매개된 질환, 장애, 또는 상태의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 이용될 수 있는 임의의 프로토콜, 방법 및/또는 물질을 지칭한다. 특정 구체예에서, 이들 용어 “치료법((therapies) 및 (therapy))"이란 당업자, 이를 테면, 의료인에게 공지된 PD-1 매개 질환, 장애 또는 상태의 예방, 관리, 치료 및/또는 개선에 유용한 생물학적 치료, 지지 요법 및/또는 다른 요법을 의미한다.

[0216] 용어 “탐지가능한 프로브”란 탐지가능한 신호를 제공하는 조성물을 말한다. 이 용어는 활성을 통해 검출가능한 신호를 제공하는 임의의 형광단, 발색단, 방사성라벨, 효소, 항체 또는 항체 단편 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0217] 용어 “탐지가능한 물질”이란 시료 또는 대상에서 본원에 기재된 항-PD-1 항체와 같은 원하는 분자의 존재 또는 존재를 확인하는데 사용될 수 있는 물질을 지칭한다. 탐지가능한 제제는 가시화될 수 있는 물질 또는 그렇지 않으면 다른 방법 (예를 들어, 정량화에 의해) 결정 및/또는 측정될 수 있는 물질일 수 있다.

[0218] 용어 “진단(diagnostic) 물질”은 질환, 장애, 또는 상태의 진단에 도움이 되는, 대상에게 투여되는 물질을 말한다. 그러한 물질은 질병을 일으키는 과정의 위치를 밝혀내고, 정확히 나타내며, 그리고/또는 정의하는데 사용될 수 있다. 특정 구체예에서, 진단 물질은 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체에 콘쥬게이션되고, 대상에게 투여되거나, 또는 대상의 시료에 접촉 시 PD-1-매개된 질환의 진단을 돕는 물질을 포함한다.

[0219] 핵산 분자와 관련하여 사용될 때 용어 “인코딩 핵산” 또는 이의 문법적으로 등가의 용어는 고유한 상태의 핵산 분자를 지칭하거나, 또는 mRNA를 만들기 위하여 전사되고, 그 다음 폴리펩티드 및/또는 이의 단편으로 해독되는 당분야에 공지된 방법에 의해 조작되는 핵산 분자를 말한다. 상기 안티센스 스트랜드는 이러한 핵산 분자의 보체이며, 그리고 인코딩 서열은 이로부터 연역될 수 있다.

[0220] 용어 “부형제(excipient)”라는 용어는 희석제, 비이클, 보존제, 결합제 또는 안정화제로서 일반적으로 사용되는 불활성 물질을 말하며, 이에 한정되는 것은 아니지만, 단백질 (가령, 혈청 알부민 등), 아미노산 (가령, 아스코르 빈산, 글루타민산, 라이신, 아르기닌, 글리신, 히스티딘 등), 지방산 및 인지질 (가령, 알킬 술폰산염, 카프릴산염 등), 계면활성제 (가령, SDS, 폴리소르베이트), 사카라이드 (가령, 수크로오스, 말토스, 트레할로스 등) 및 폴리올 (가령, 만니톨, 소르비톨 등)이 포함된다. Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990) 참고, 이는 전문이 본 명세서에 편입된다.

[0221] 펩티드 또는 폴리펩티드의 내용에서, 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 “단편”이란 전장의 아미노산 서열보다 적은 것을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 이러한 단편은 예를 들어, 아미노 말단에서 절두, 카복시말단에서 절두 및/또는 아미노산 서열로부터 잔기 (들)의 내부 결실로부터 발생할 수 있다. 단편은 예를 들면, 대체 RNA 접목(splicing) 또는 *생체내* 프로테아제 활성으로 인하여 만들어질 수 있다. 특정 구체예에서, PD-1 단편 또는 항-PD-1 항체 단편은 PD-1 폴리펩티드 또는 항-PD-1 항체의 아미노산 서열에서 적어도 5개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 10개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 20개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 25개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 30개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 40개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 50개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 60개의 연속 아미노 잔기, 적어도 70개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 80개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 90개의 연속 아미노산 잔기, 적어도개의 연속 100 아미노산 잔기, 적어도 125개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 150개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 175개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 200개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 250개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 300개의

연속 아미노산 잔기, 적어도 350개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 400개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 450개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 500개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 550개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 600개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 650개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 700개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 750개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 800개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 850개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 900개의 연속 아미노산 잔기, 또는 적어도 950개의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 특이적 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 또는 항-PD-1 항체의 단편은 폴리펩티드 또는 항체의 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3가지, 또는 그 이상의 기능을 유지한다.

[0222] 이들 용어 “관리하다", “관리하는", 및"관리"란 치료법 (*가령,* 예방적 또는 치료제 물질)으로 인하여 대상으로부터 유도되는 유익한 효과를 말하며, 이는 질환 치료 결과는 아니다. 특정 구체예에서, 대상은 PD-1-매개된 질환, 이의 하나 또는 그 이상의 증상을"관리하기" 위하여 하나 또는 그 이상의 치료제 (*가령,* 예방적 또는 치료제 물질, 이를 테면, 본 명세서에서 제공된 항체)가 투여되고, 이 질환의 진행을 막거나 악화를 방지한다.

[0223] 이들 용어 “약(about) ” 및"대략적으로(approximately) ” 란 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내, 또는 그 미만을 의미한다.

[0224] "투여하다" 또는"투여"는 점막, 피내, 정맥 내, 근육 내 전달 및/또는 본원에 기술되거나 및/또는 당업계에 공지된 임의의 다른 물리적 전달 방법에 의해 물질에 신체 밖에 존재하는 물질 (예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 항-PD-1 항체)을 환자에게 주사하거나 물리적으로 전달하는 행위를 말한다. 질병, 장애, 상태 또는 그 증상이 치료될 때, 물질의 투여는 전형적으로 질병, 장애, 상태 또는 증상의 발병 후 일어난다. 질병, 장애, 상태 또는 그 증상이 치료될 때, 물질의 투여는 전형적으로 질병, 장애, 상태 또는 증상의 발병 전 일어난다.

[0225] 폴리펩티드의 내용에서, 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 “유사체”란 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체와 유사한 또는 동일한 기능을 보유하지만, 그러나, PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체와 유사한 또는 동일한 아미노산 서열을 반드시 보유할 필요는 없거나, 또는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체와 유사한 또는 동일한 구조를 보유할 필요는 없는 폴리펩티드를 말한다. 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드는 적어도 다음중 하나를 만족하는 폴리펩티드를 말한다: (a) 본 명세서에서 제공된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체의 아미노산 서열에 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드; (b) 엄격한 조건(stringent conditions) 하에서 본 명세서에서 기술된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체 (또는 이의 VH 또는 VL 영역)를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 혼성화될 수 있는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코드된 폴리펩티드, 적어도 5개 아미노산 잔기, 적어도 10개 아미노산 잔기, 적어도 15개 아미노산 잔기, 적어도 20개 아미노산 잔기, 적어도 25개 아미노산 잔기, 적어도 30개 아미노산 잔기, 적어도 40개 아미노산 잔기, 적어도 50개 아미노산 잔기, 적어도 60개 아미노산 잔기, 적어도 70개 아미노산 잔기, 적어도 80개 아미노산 잔기, 적어도 90개 아미노산 잔기, 적어도 100개 아미노산 잔기, 적어도 125개 아미노산 잔기, 또는 적어도 150개 아미노산 잔기 (*가령,* Sambrook *등 외,* Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2001); 그리고 Maniatis *등 외,* Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982) 참고); 또는 (c) 본 명세서에서 기술된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체 (또는 이의 VH 또는 VL 영역)을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 인코드된 폴리펩티드. 본 명세서에서 제공된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체와 유사한 구조를 가진 폴리펩티드는 본 명세서에서 제공된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체의 2차, 3차, 또는 4차 구조와 유사한 구조를 갖는 폴리펩티드를 말한다. 폴리펩티드의 구조는 X 선 결정학, 핵 자기 공명 및 결정학적 전자 현미경을 포함하나 이에 한정되지 않는 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0226] 폴리펩티드의 내용에서, 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 “유도체(derivative) ” 란 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 PD-1에 결합하는 항체 폴리펩티드의 아미노산 서열에 아미노산 잔기 치환, 결실, 또는 추가 도입에 의해 변경된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 말한다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 용어 “유도체”란 *가령,* PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 PD-1 폴리펩티드에 임의의 유형의 분자를 공유적으로 부착시킴으로써, 화학적으로 변경된 폴리펩티드를 또한 지칭한다. 예를 들면, PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체는 *가령,* 당화,

아세틸화, 페길화, 포스포릴화, 아미드화, 단백질분해 절단, 화학적 절단, 제형, 튜니카 마이신의 대사 합성, 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 결합, 등의 공지된 보호기/차단기에 의한 유도체화를 포함하나, 이에 국한되지 않는 화학적으로 변형될 수 있다. 유도체는 부착된 분자의 유형 또는 위치에서 천연 발생 또는 출발 펩티드 또는 폴리펩티드와 상이한 방식으로 변형된다. 유도체는 펩티드 또는 폴리펩티드 상에 자연적으로 존재하는 하나 또는 그 이상의 화학 그룹의 결실을 추가로 포함한다. 더욱이, PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체의 유도체는 하나 또는 그 이상의 비-고전적(classical) 아미노산을 함유할 수 있다. 폴리펩티드 유도체는 본 명세서에서 제공된 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드의 단편, 또는 항-PD-1 항체는 유사한 또는 동일한 기능을 보유한다.

[0227] 용어 "조성물(composition)"은 명시된 성분 (*가령*, 본 명세서에서 제공된 항체)을 임의선택적으로, 명시된 양으로 함유하는 산물을 포함한다.

[0228] **4.3 조성물 및 이를 만드는 방법**

[0229] 대상에게 치료요법적 유효량의 PD-1에 결합하는 항체 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프를 투여함으로써, 대상에서 면역 장애를 관리, 예방, 또는 치료하는 방법을 본 명세서에서 제공한다.

[0230] 방법의 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 및/또는 시아노 PD-1에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 시아노 PD-1에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 PD-1 항체는 인간 PD-1 및 시아노 PD-1에 모두 결합한다. 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 설치류 PD-1에 결합하지 않는다.

[0231] 방법의 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1의 세포외 도메인 (ECD)에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1의 ECD에 있는에피토프에 결합하며, 이는 상기 PD-L1 결합 부위와는 별개다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1의 ECD에 있는에피토프에 결합하며, 이는 상기 PD-L2 결합 부위와는 별개다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1의 ECD에 있는에피토프에 결합하며, 이는 상기 PD-L1 및 PD-L2 결합 부위와는 별개다.

[0232] 방법의 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 PD-1 폴리펩티드에 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체가 결합하는 것을 경쟁적으로 차단한다.

[0233] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체는 PD-1 폴리펩티드에 대하여 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체와 결합을 경쟁한다.

[0234] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1 또는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다.

[0235] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드에 결합함에 있어서 PD-L1와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드에 결합함에 있어서 PD-L2와 경쟁하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드에 결합함에 있어서 PD-L1 또는 PD-L2와 경쟁하지 않는다.

[0236] 특정 구체예에서, PD-1에 PD-L1의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 다른 구체예들에서, PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 특이적 구체예에서, PD-1에 PD-L1 또는 PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다.

[0237] 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 *가령*, 진단 물질 또는 탐지가능한 물질에 콘쥬게이트되거나, 또는 재조합적으로 융합될 수 있다. 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물이 더 제공된다.

[0238] **4.3.1 항-PD-1 항체**

[0239] 한 구체예에서, 본 명세서는 본 명세서에서 치료제 물질로의 용도를 찾을 수 있는 항-PD-1 항체를 제공한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서는 본 명세서에서 진단 물질로의 용도를 찾을 수 있는 항-PD-1 항체를 제공한다. 예시적인 항체는 다중클론, 단일클론, 인간화된, 인간, 이중특이적, 및 이형접합(heteroconjugate) 항체, 뿐만 아니라 개선된 친화력 또는 다른 성질을 갖는 이의 변이체를 포함한다.

[0240] 일부 구체예에서, PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프를 비롯한 PD-1에 결합하는 항체를 본 명세서에서 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 및/또는

시아노 PD-1에 결합한다. 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 PD-1에 결합한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 시아노 PD-1에 결합한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 PD-1 및 시아노 PD-1에 결합한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 PD-1에 결합하지 않으며, 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 시아노 PD-1에 결합하지 않으며, 설치류 PD-1 (가령, 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 PD-1에 결합하고, 시아노 PD-1에 결합하고, 설치류 PD-1 (가령, 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1 또는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 다른 구체예들에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프을 비롯한 PD-1을 포함하는, 인간화된 항체 (*가령,* 인간 불변 영역 포함) 다.

[0241] 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 본 명세서에서 제공된 뮤린 단일클론 항체중 임의의 하나의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3 을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3은 IMGT 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 다른 구체예들에서, 상기 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3은 Kabat 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 특정 구체예에서, 상기 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3은 AbM 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 다른 구체예들에서, 상기 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3은 Chothia 시스템에 의해 정의된다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3은 Contact 번호매김 시스템에 의해 정의된다. 따라서, 일부 구체예들에서, 본 명세서에 제공된 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편은 본 명세서에서 다음으로부터 1, 2, 및/또는 3개의 중쇄 CDRs 및/또는 1, 2, 및/또는 3개의 경쇄 CDRs를 포함한다: **표 1-2**에서 나타낸 바와 같이, (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6.

*표 1*

**표 1. VL CDR 아미노산 서열**

[0242]

| 항체 | VL CDR1 (서열 번호:) | VL CDR2 (서열 번호:) | VL CDR3 (서열 번호:) |
|---|---|---|---|
| PD1AB-1 | KSGQSVLYSSNQKNFLA (서열 번호:1) | WASTRES (서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |
| PD1AB-2 | KSSQSVLYSSNNKNYLA (서열 번호:7) | WASTRES (서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |
| PD1AB-3 | KSGQSVLYSSNQKNFLA (서열 번호:1) | WASTRES (서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |
| PD1AB-4 | KSSQSVLYSSNNKNYLA (서열 번호:7) | WASTRES (서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |
| PD1AB-5 | KSSQSVLYSSNNKNYLA (서열 번호:7) | WASTRES 서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |
| PD1AB-6 | KSGQSVLYSSNQKNFLA (서열 번호:1) | WASTRES (서열 번호:2) | HQYLYSWT (서열 번호:3) |

표 2

표 2. VH CDR 아미노산 서열

| 항체 | VH CDR1 (서열 번호:) | VH CDR2 (서열 번호:) | VH CDR3 (서열 번호:) |
|---|---|---|---|
| PD1AB-1 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |
| PD1AB-2 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |
| PD1AB-3 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |
| PD1AB-4 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |
| PD1AB-5 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |
| PD1AB-6 | GFNIKDTYMH (서열 번호: 4) | RIDPANGDRK (서열 번호: 5) | SGPVYYYGSSYVMDY (서열 번호: 6) |

[0243]

[0244] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 1-2**에서 확인되는 6개의 CDRs, 예를 들면, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3 을 포함하거나, 또는 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 6개 미만의 CDRs을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 1-2**에서 확인되는 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 구성된 군에서 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 다음으로 구성된 군에서 선택된 단일클론 항체의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된다: 본 명세서에서 기술된 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 그리고 (f) 상기 항체 PD1AB-6. 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 항체는 **표 1-2**에서 확인되는 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3중 임의의 하나의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된다.

[0245] 일부 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 2**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VH CDRs을 포함한다. 다른 구체예들에서,상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 1**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VL CDRs을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 2**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VH CDRs와 **표 1**에 열거된 하나 또는 그 이상의 VL CDRs을 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 항체는 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 구체예에서, 상 항체는 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 구체예에서, 상 항체는 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CD3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 2**에 나타낸 바와 같이, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열(들) 중 임의의 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:1 및 7중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 1**에 나타낸 바와 같이, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열(들) 중 임의의 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0246] 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3.

[0247] 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역: (1) 서열 번호:7의 아미노산을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3.

[0248] 일부 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3.

[0249] 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3.

[0250] 일부 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3.

[0251] **표 1-2**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2 ,또는 3) VH CDRs 및 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2 , 또는 3) VL CDRs를 포함하는 항체를 또한 본 명세서에서 제공한다. 특히, VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포

함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 **표 1-2**에서 열거하고 있는 VH CDRs 및 VL CDRs의 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0252] 여전히 또다른 측면에서, 본 명세서에서 개시하는 CDRs은 관련된 항체 군으로부터 유도된 콘센수스(컨센서스) 서열을 포함한다 (*가령,* **표 1-2 참고).** 본원에 기재된 바와 같이,"콘센수스 서열"은 주어진 아미노산 서열 내에서 변하는 다수의 서열 및 가변 아미노산간에 공통적인 보존된 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 지칭한다.

[0253] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공되는 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편은 다음으로부터 유래된 1, 2, 3, 및/또는 4개의 중쇄 FRs 및/또는 1, 2, 3, 및/또는 4개의 경쇄를 더 포함한다: **표 3-4**에서 나타낸 바와 같은 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6.

표 3

표 3. VL FR 아미노산 서열

| 항체 | VL FR1 (서열 번호:) | VL FR2 (서열 번호:) | VL FR3 (서열 번호:) | VL FR4 (서열 번호:) |
|---|---|---|---|---|
| PD1AB-1 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호:16) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |
| PD1AB-2 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호:16) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |
| PD1AB-3 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISNLQAEDVAVYYC (서열 번호:18) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |
| PD1AB-4 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호:16) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |
| PD1AB-5 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호:16) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |
| PD1AB-6 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC (서열 번호:14) | WYQQKPGQPPKLLIY (서열 번호:15) | GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC (서열 번호:16) | FGQGTKLEIKR (서열 번호:17) |

[0254]

표 4

표 4. VH FR 아미노산 서열

| 항체 | VH FR1 (서열 번호:) | VH FR2 (서열 번호:) | VH FR3 (서열 번호:) | VH FR4 (서열 번호:) |
|---|---|---|---|---|
| PD1AB-1 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (서열 번호:19) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:21) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |
| PD1AB-2 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (서열 번호:19) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:21) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |
| PD1AB-3 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (서열 번호:19) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:23) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |
| PD1AB-4 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (서열 번호:19) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:23) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |
| PD1AB-5 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS (서열 번호:24) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:21) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |
| PD1AB-6 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS (서열 번호:24) | WVQQAPGKGLEWMG (서열 번호:20) | YDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (서열 번호:21) | WGQGTTVTVSS (서열 번호:22) |

[0255]

[0256] 특정 구체예에서, 상기 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편 본 명세서에서 다음의 1, 2, 3, 및/또는 4개의 중쇄를 포함한다: **표 4**에 나타낸 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6. 일부 구체예에서, 상기 항체 중쇄

FR(s)는 항체 PD1AB-1의 것이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-2의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-3의 것이다. 특정 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-4의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-5의 것이다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-6의 것이다.

[0257] 일부 구체예에서, 상기 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편 본 명세서에서 다음의 1, 2, 3, 및/또는 4개의 경쇄를 포함한다: **표 3**에 나타낸 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6. 일부 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-1의 것이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-2의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-3의 것이다. 특정 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-4의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-5의 것이다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-6의 것이다.

[0258] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21 및 23으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특이적 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0259] 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:21 및 23로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0260] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 단편은 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, VL 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 다른 구체예들에서, VL 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4.

[0261] 따라서, 일부 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는

서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0262] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술하는 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21 및 23으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0263] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0264] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0265] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0266] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미

노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0267] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0268] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0269] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0270] 일부 구체예에서, 항체 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 이때 상기 VH 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0271] 또한 **표 3-4**에서 열거된, 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2, 3 또는 4) VH FRs 및 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2, 3 또는 4) VL FRs를 포함하는 항체를 또한 본 명세서에서 제공한다. 특히, VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함하는 항체가 본 명세서에서 제공된다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH

FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또

는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호: 16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:1

5)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열

번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는

VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3

(서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17). 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서

열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 3-4**에서 열거하고 있는 VH FRs (서열 번호:19-24) 및 VL FRs (서열 번호:14-18)의 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0272] 일부 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 VH 영역 또는 VH 도메인을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 VL 영역 또는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 (ii) **표 5-6**에서 제시된 서열 번호: 8-13으로 구성된 군에서 선택된 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 5-6**에서 제시된 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다.

[0273] 특정 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 **표 5**에서 제시된 서열 번호:8-10으로 구성된 군에서 선택된 VL 영역. 일부 구체예에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 갖는다. 다른 구체예들에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:9의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 갖는다.

[0274] 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:1 및 7로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 ; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 여전히 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 여전히 다른 구체예들에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:11의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:13의 아미노산 서열을 갖는다.

표 5

표 5. VL 도메인 아미노산 서열

| 항체 | VL (서열 번호:) |
|---|---|
| PD1AB-1 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:8) |
| PD1AB-2 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:9) |
| PD1AB-3 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISNLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:10) |
| PD1AB-4 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:9) |
| PD1AB-5 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:9) |
| PD1AB-6 | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWTFGQGTKLEIKR (서열 번호:8) |

[0275]

표 6

표 6. VH 도메인 아미노산 서열

| 항체 | VH (서열 번호:) |
|---|---|
| PD1AB-1 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:11) |
| PD1AB-2 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:11) |
| PD1AB-3 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:12) |
| PD1AB-4 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:12) |
| PD1AB-5 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:13) |
| PD1AB-6 | EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRV TITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPVYYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS (서열 번호:13) |

[0276]

[0277] PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프에 결합하는 항-PD-1 항체의 면역글로불린 중쇄, 경쇄, VH 영역, VL 영역, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3을 인코딩하는 단리된 핵산 분자가 또한 본 명세서에서 제공된다. 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 및 PD1AB-6의 VL 영역 및 VH 영역의 예시적인 핵산 서열은 **표 7-8**에서 제공된다.

표 7

표 7. VL 핵산 서열

| 항체 | 뉴클레오티드 서열 |
|---|---|
| PD1AB-1 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACTTCTTGGCCTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC (서열 번호:25) |
| PD1AB-2 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC<br>(서열 번호:26) |
| PD1AB-3 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACTTCTTGGCCTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAACCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC<br>(서열 번호:27) |
| PD1AB-4 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC<br>(서열 번호:26) |
| PD1AB-5 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC<br>(서열 번호:26) |
| PD1AB-6 | GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAA<br>CTGCAAGTCCGGTCAAAGTGTTTTATACAGTTCAAATCAGAAGAACTTCTTGGCCTGGTACCAGC<br>AGAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCCT<br>GACCGATTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAAGCTGA<br>AGATGTGGCAGTTTATTACTGTCATCAATACCTCTACTCGTGGACGTTTGGCCAGGGGACCAAGC<br>TGGAGATCAAACGGAC<br>(서열 번호:25) |

[0278]

표 8

표 8. VH 핵산 서열

| 항체 | 뉴클레오티드 서열 |
|---|---|
| PD1AB-1 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:28) |
| PD1AB-2 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:28) |
| PD1AB-3 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:29) |
| PD1AB-4 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGTTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:29) |
| PD1AB-5 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGCTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:30) |
| PD1AB-6 | GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTG<br>CAAGGCTTCTGGATTCAACATTAAAGACACGTATATGCACTGGGTGCAACAGGCCCCTGGAAAAG<br>GGCTTGAGTGGATGGGAAGGATTGATCCTGCGAATGGTGATAGGAAATATGACCCGAAGTTCCAG<br>GGCAGAGTCACCATAACCGCGGACACGTCTACAGACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAG<br>ATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCTAGATCAGGCCCTGTTTATTACTACGGTAGTAGCT<br>ACGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCACAGTCACCGTCTCCTCA<br>(서열 번호:30) |

[0279]

[0280] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-1의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:11의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:8의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0281] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-2의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:11의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0282] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-3의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:12의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:10의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0283] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-4의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:12의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0284] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-5의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:13의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0285] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD1AB-6의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:13의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:8의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0286] 특정 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 경쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함한다:

[0287] TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호:41).

[0288] 다른 구체예들에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다:

[0289] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:36, K322 강조됨).

[0290] 다른 구체예들에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:36의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역에 결합하지 않는다:

[0291] 특정 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1-K322A Fc 영역을 포함한다:

[0292] ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:37, K322A 치환 강조됨).

[0293] 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다 :

[0294] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**S**CPAPEF**L**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:38, S228 및 L235 강조됨).

[0295] 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4P Fc 영역을 포함한다 :

[0296] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:39, S228P 치환 강조됨).

[0297] 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함한다 :

[0298] ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP**P**CPAPEF**E**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:40, S228P 및 L235E 치환 강조됨).

[0299] 다른 구체예들에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:40의 아

미노산 서열을 갖는 인간 IgG4PE Fc 영역에 결합하지 않는다.

[0300] 여전히 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 경쇄는 서열 번호:41의 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함하며; 그리고 상기 중쇄는 서열 번호:36-40로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0301] 특정 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 경쇄는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0302] DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSGQSVLYSSNQKNFLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCHQYLYSWT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호:31, LC_PD1AB-6-IgG1).

[0303] 일부 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0304] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPV YYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC**K**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:32, HC_PD1AB-6-IgG1, K322 강조됨).

[0305] 다른 구체예들에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0306] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPV YYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC**A**VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호:33, HC_PD1AB-6-IgG1-K322A, K322A 치환 강조됨).

[0307] 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0308] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPV YYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*/u* (서열 번호:34, HC_PD1AB-6-IgG4P, IgG4P Fc 기본골격은 기울기체로 밑줄 표시된다).

[0309] 또다른 구체예에서, PD-1 폴리펩티드 (가령, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0310] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDTYMHWVQQAPGKGLEWMGRIDPANGDRKYDPKFQGRVTITADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSGPV YYYGSSYVMDYWGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*/u* (서열 번호:35, HC_PD1AB-6-IgG4PE, IgG4PE Fc 기본골격은 기울기체로 밑줄표시된다).

[0311] 하나의 특정 구체예에서, 특이적으로 PD-1 폴리펩티드 (*가령*, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함한다.

[0312] 또다른 특정 구체예에서, 특이적으로 PD-1 폴리펩티드 (*가령*, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함한다.

[0313] 여전히 또다른 특정 구체예에서, 특이적으로 PD-1 폴리펩티드 (*가령*, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함한다.

[0314] 여전히 또다른 특정 구체예에서, 또다른 특정 구체예에서, 특이적으로 PD-1 폴리펩티드 (*가령*, PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체는 경쇄와 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함한다.

[0315] 여전히 또다른 측면에서, PD-1에 결합을 위한 구체화된 항체 또는 기능적 단편중 하나와 경쟁하는 항체가 제공된다. 이러한 항체는 본 명세서에서 구체화된 항체중 하나로써 동일한에피토프, 또는 오버래핑(overlapping)에피토프에 또한 결합할 수 있다. 항체 및 단편은 상기 구체화된 항체는 유사한 기능적 성질을 나타내는 것으로 예상되기 때문에, 동일한에피토프와 경쟁하거나, 또는 이에 결합한다. 상기 구체화된 항원-결합 단백질과 단편은 **표 1-6**의 것들을 포함하여, 본 명세서에서 제공되는 VH 및 VL 영역, 및 CDRs을 갖는 것을 포함한다. 따라서, 특이적 예로써, 제공되는 항체는 다음을 포함하는 항체와 경쟁하는 것을 포함한다: (a) **표 1-2**에서 열거된 항체에 대하여 열거된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 모든 CDRs; (b) **표 5-6**에서 열거된 항체에 대하여 열거된 VH 및 VL 영역으로부터 선택된 VH 및 VL; 또는 (c) **표 5-6**에서 열거된 항체에 대하여 명시된 VH 및 VL를 포함하는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항체와 경쟁하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-1이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-2이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-3이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-4이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-5이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-6이다.

[0316] 또다른 측면에서, 본 명세서에서 제공되는 항체 또는 항원-결합 이의 단편은 인간 PD-1 또는 시아노 PD-1의에피토프를 포함하는 영역에 결합한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 PD-1의 아미노산 잔기 33 내지 109를 포함하는 인간 PD-1 (서열 번호:42)의 영역에 결합한다. 여전히 또다른 측면에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적인간 PD-1의에피토프에 결합한다.

[0317] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-109(서열 번호:43) 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-105(서열 번호:44) 중 적어도 하나에 결합한다.

[0318] 특히 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 구체예에서, 특히 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다.

[0319] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 2개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0320] 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 3개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0321] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 4개 또는 그

이상의 잔기에 결합한다.

[0322] 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 5개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0323] 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 6개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0324] 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 7개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0325] 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 8개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0326] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 9개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다.

[0327] 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 10개 잔기 모두에 결합한다.

[0328] 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N33에 결합한다. 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 T51에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S57에 결합한다. 하나의 특이적 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 L100에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N102에 결합한다. 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103에 결합한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 R104에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103 및 R104에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 D105에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 H107에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S109에 결합한다. 상기-언급된 아미노산 PD-1 결합 부위의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 임의의 조합 또한 고려된다.

[0329] 한 측면에서, PD-1에 특이적으로 결합하는 항체가 본 명세서에서 기술되며, PD-1 활성 및/또는 발현을 조절할 수 있다 (*가령*, PD-1 신호생성을 활성화시키고 및/또는 PD-1 발현을 억제한다). 특정 구체예에서, 인간 PD-1의 ECD에 특이적으로 결합하고, 그리고 적어도 하나의 PD-1 활성 (*가령*, 억제 사이토킨 생산)을 활성화시키는(가령, 부분적으로 활성화) 본 명세서에서 제공된 항체인, PD-1 작용제가 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 PD-1 작용제는 인간 PD-1의 ECD에 특이적으로 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 하향조절하는 본 명세서에서 제공된 항체다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 PD-1에 특이적으로 결합하여, (a) 사이토킨 생산 억제로 측정될 때, T 세포 활성 감쇠시키고; 및/또는 (b) 세포에서 PD-1 발현을 억제하는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 PD-1에 특이적으로 결합하여, (a) 사이토킨 생산 억제로 측정될 때, T 세포 활성 감쇠시키고; 및/또는 (b) 세포에서 PD-1 발현을 억제하고, 및/또는 (c) PD-L1 및/또는 PD-L2가 PD-1에 결합하는 것을 억제하지 않는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 PD-1의 ECD, 또는 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L1 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L2 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD

의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L1 및 PD-L2 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, PD-1에 PD-L1의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 다른 구체예들에서, PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 특이적 구체예에서, PD-1에 PD-L1 또는 PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다.

[0330] PD-1 활성은 PD-1의 임의의 활성 이를 테면, 당분야에 공지된 또는 기술된 활성과 관련있을 수 있다. PD-1 활성 및 PD-1 신호생성은 본 명세서에서 호환 사용된다. 특정 측면에서, PD-1 활성은 PD-1에 결합하는 PD-1 리간드 (*가령,* PD-L1)에 의해 유도된다. PD-1의 발현 수준은 본 명세서에 기술된 방법 또는 당업자에게 공지된 방법으로 평가할 수 있다(*가령,* 웨스턴 블랏팅, ELISA, 면역조직화학, 또는 유동 세포측정). 특정 구체예에서, PD-1에 특이적으로 결합하하고, PD-1 발현을 감소시키는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, 특정 구체예에서, PD-1에 특이적으로 결합하하고, T 세포 활성을 감쇠시키는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, 특정 구체예에서, 특정 구체예에서, PD-1에 특이적으로 결합하하고, 사이토킨 생산을 억제시키는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, PD-1에 특이적으로 결합하고, (*가령,* 부분적으로 활성화시킨다) PD-1 신호생성을 활성화시키는 항체가 본 명세서에서 기술된다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체는 인간 PD-1의 ECD, 또는 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L1 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L2 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 PD-L1 및 PD-L2 결합 부위와는 별개인, 인간 PD-1의 ECD의에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정 구체예에서, PD-1에 PD-L1의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 다른 구체예들에서, PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다. 특이적 구체예에서, PD-1에 PD-L1 또는 PD-1에 PD-L2의 결합은 상기 항체에 의해 억제되지 않는다.

[0331] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 감쇠시킨다 (*가령,* 부분적으로 감쇠시킨다). 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 10% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 15% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 20% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 25% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 30% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 35% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 40% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 45% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 50% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 55% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 60% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 65% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 70% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 75% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 80% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 85% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 90% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 95% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 98% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 99% 감쇠시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 100% 감쇠시킨다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 활성을 적어도 약 25% 내지 약 65%(*가령,* 부분적으로 감쇠시킨다) 감쇠시킬 수 있다. 특이적 구체예에서, 상기 T 세포 활성 감쇠는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 활성 감쇠는 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 활성 감쇠는 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 T 세포 활성과 관계한다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 활성 감쇠는 무관한 항체 (*가령,* PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 T 세포 활성과 관계한다.

[0332] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 증식의 억제에 의해 나타난다. 특이적 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 CD4+ T 세포 증식이다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 CD8+ T 세포 증식이다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 10% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 15% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에

서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 20% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 25% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 35% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 40% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 45% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 55% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 60% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 65% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 70% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 80% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 85% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 90% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 98% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 99% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 100% 억제한다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 증식을 적어도 약 25% 내지 약 65% 억제한다(*가령,* 부분적으로 억제한다). 특이적 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 T 세포 증식과 관계한다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 증식은 무관한 항체 (*가령,* PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 T 세포 증식과 관계한다.

[0333] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 PD-1에 특이적으로 결합하고, 그리고 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 5% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 15% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 20% 억제한다. 다른 구체예들에서, 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 30% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 35% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 45% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 50% 억제한다. 다른 구체예들에서, 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 60% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 75% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 80% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 90% 억제한다. 다른 구체예들에서, 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 95% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리

고 CD4+ T 세포 증식을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, CD4+ T 세포 증식의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CD4+ T 세포 증식의 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령*, 티미딘 혼입 분석, MTT 분석, 또는 세포 증식 생물표지 분석). 특이적 구체예에서, CD4+ T 세포 증식의 억제는 티미딘 혼입 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD4+ T 세포 증식의 억제는 MTT 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD4+ T 세포 증식의 억제는 세포 증식 생물표지 분석에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CD4+ T 세포 증식은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CD4+ T 세포 증식과 관계한다. 다른 구체예들에서, 상기 CD4+T 세포 증식은 무관한 항체 (가령, PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 CD4+T 세포 증식과 관계한다.

[0334] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체(가령, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD4+ T 세포 증식을 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당업자에 공지된 다른 방법들(*가령*, 티미딘 혼입 분석, MTT 분석, 또는 세포

증식 생물표지 분석)에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 티미딘 혼입 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 MTT 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 세포 증식 생물표지 분석에 의해 측정된다.

[0335] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 특이적으로 PD-1에 결합하고 그리고 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 5% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 15% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 20% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 30% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 35% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 45% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 50% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 60% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 75% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 80% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 90% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 95% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 PD-1에 특이적으로 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, CD8+ T 세포 증식을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, CD8+ T 세포 증식의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CD8+ T 세포 증식의 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* 티미딘 혼입 분석, MTT 분석, 또는 세포 증식 생물표지 분석). 특이적 구체예에서, CD8+ T 세포 증식의 억제는 티미딘 혼입 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD8+ T 세포 증식의 억제는 MTT 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD8+ T 세포 증식의 억제는 세포 증식 생물표지 분석에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CD8+ T 세포 증식은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CD8+T 세포 증식과 관계한다. 다른 구체예들에서, 상기 CD8+T 세포 증식은 무관한 항체 (가령, PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 CD8+T 세포 증식과 관계한다.

[0336] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체(가령, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식

을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 또다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD8+ T 세포 증식을 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당업자에 공지된 다른 방법들(*가령,* 티미딘 혼입 분석, MTT 분석, 또는 세포 증식 생물표지 분석)에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 티미딘 혼입 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 MTT 분석에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 세포 증식 생물표지 분석에 의해 측정된다.

[0337] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 PD-1 수용체 (*가령,* LAG-3, CTLA-4, 또는 TIM-3)가 아닌 T 세포의 표면상에 억제성 수용체 발현의 상향 조절에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3, CTLA-4, 또는 TIM-3, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3이다. 또다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 CTLA-4이다. 또다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 TIM-3이다. 특정 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3 및 CTLA-4이다. 일부 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3 및 TIM-3이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 CTLA-4 및 TIM-3이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3, CTLA-4, 또는 TIM-3이다.

[0338] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, LAG-3 수용체의 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 5%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 10%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 15%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 20%로 상향조절한다. 다른 구체예에서,

본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 25%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 30%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 35%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 40%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 45%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 50%로 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 55%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 60%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 65%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 70%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 75%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 80%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 85%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 90%로 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 95%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 98%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 99%로 상향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, LAG-3 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 상향조절한다. 일부 구체예에서, LAG-3 발현의 상향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, LAG-3 발현의 상향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, LAG-3 발현의 상향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, LAG-3 발현의 상향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, LAG-3 발현의 상향조절은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, LAG-3 발현의 상향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, LAG-3 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 LAG-3 발현에 대해 상향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 LAG-3 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 LAG-3 발현에 대해 상향조절된다.

[0339] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을

상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 LAG-3 발현을 상향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령*, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0340] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령*, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, CTLA-4 수용체의 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 5%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 10%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 15%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 20%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 25%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 30%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 35%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 40%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 45%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 50%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 55%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 60%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 65%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 70%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 75%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 80%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 85%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 90%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 95%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약

98%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 99%로 상향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CTLA-4 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 상향조절한다. 일부 구체예에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, CTLA-4 발현의 상향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CTLA-4 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CTLA-4 발현에 대해 상향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 CTLA-4 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 CTLA-4 발현에 대해 상향조절된다.

[0341] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CTLA-4 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로

CTLA-4 발현을 상향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0342] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, TIM-3 수용체의 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 5%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 10%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 15%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 20%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 25%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 30%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 35%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 40%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 45%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 50%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 55%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 60%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 65%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 70%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 75%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 80%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 85%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 90%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 95%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TIM-3 발현을 적어도 약 98%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 특이적으로 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 99%로 상향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, TIM-3 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 상향조절한다. 일부 구체예에서, TIM-3 발현의 상향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, TIM-3 발현의 상향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, TIM-3 발현의 상향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, TIM-3 발현의 상향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, TIM-3 발현의 상향조절은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, TIM-3 발현의 상향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, TIM-3 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 TIM-3 발현에 대해 상향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 TIM-3 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 TIM-3 발현에 대해 상향조절된다.

[0343] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본

명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 TIM-3 발현을 상향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0344] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 소환 반응 억제에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 CD4+ T 세포 증식에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포 소환 반응은 CD25 상향조절에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 10% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 15% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 20% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 25% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 35% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 40% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 45% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항

-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 55% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 60% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 65% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 70% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 80% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 85% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 90% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 98% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 99% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 100% 억제한다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 25% 내지 약 65% 억제한다(가령, 부분적으로 억제한다). 특이적 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반은 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* CD4+ T 세포 증식 분석 또는 CD25 상향조절 분석). 특정 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 T 세포 소환 반응과 관계한다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 무관한 항체 (가령, PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 T 세포 소환 반응과 관계한다

[0345] 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 활성화 표지의 하향조절에 의해 나타된다. 한 구체예에서, 상기 T 세포 활성화 생물표지는 CD25이다. 또다른 구체예에서, 상기 T 세포 활성화 생물표지는 CD69이다.

[0346] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, CD25의 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 5% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 10% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 15% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 20% 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 25% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 30% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 35% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 40% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 45% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 50% 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 55% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 60% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 65% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 70% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 75% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 80% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 85% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 90% 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 95% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 98% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25 발현을 적어도 약 99% 하향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, CD25 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 하향조절한다. 일부 구체예에서, CD25 발현의 하향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CD25 발현의 하향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던

블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, CD25 발현의 하향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD25 발현의 하향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD25 발현의 하향조절은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, CD25 발현의 하향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CD25 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CD25 발현에 대해 하향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 CD25 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 CD25 발현에 대해 하향조절된다.

[0347] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD25 발현을 하향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다.

여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0348] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, CD69의 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 5% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 10% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 15% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 20% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 25% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 30% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 35% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 40% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 45% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 50% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 55% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 60% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 65% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 70% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 75% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 80% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 85% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 90% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 95% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 98% 하향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD69 발현을 적어도 약 99% 하향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, CD69 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 하향조절한다. 일부 구체예에서, CD69 발현의 하향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CD69 발현의 하향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특특이적 구체예에서, CD69 발현의 하향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD69 발현의 하향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD69 발현의 하향조절은 노던 블랏팅에 의해 평가된다. 여전히 또다른 구체예에서, CD69 발현의 하향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CD69 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CD69 발현에 대해 하향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 CD69 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 CD69 발현에 대해 하향조절된다.

[0349] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서

제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD69 발현을 하향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0350] 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절 T 세포 생물표지의 상향조절에 의해 나타된다. 한 구체예에서, 상기 조절성 T 세포 생물표지는 Foxp3이다.

[0351] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고 그리고 Foxp3의 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 5%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 10%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 15%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 20%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 25%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 30%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 35%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 40%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 45%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 50%로 상향조절한다. 다른

구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 55%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 60%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 65%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 70%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 75%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 80%로 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 85%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 90%로 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 95%로 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 98%로 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 Foxp3 발현을 적어도 약 99%로 상향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, Foxp3 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 상향조절한다. 일부 구체예에서, Foxp3 발현의 상향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, Foxp3 발현의 상향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, Foxp3 발현의 상향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, Foxp3 발현의 상향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, Foxp3 발현의 상향조절은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, Foxp3 발현의 상향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, Foxp3 발현은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 Foxp3 발현에 대해 상향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 FOXP3 발현은 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체)와의 자극 존재하에 Foxp3 발현에 대해 상향조절된다.

[0352] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM

의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 Foxp3 발현을 상향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0353] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 고갈의 증가에 의해 나타난다. 특정 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, T 세포 고갈의 증가는 LAG-3 발현의 증가에 의해 측정된다. 여전히 다른 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 CTLA-4 발현의 증가에 의해 측정된다. 여전히 다른 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 TIM-3 발현의 증가에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 10% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 20% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 25% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 30% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 35% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 40% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 45% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 50% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 55% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 65% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 70% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 75% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 80% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 85% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 90% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 95% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 98% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 99% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 고갈을 적어도 약 100% 증가시킨다. 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 T 세포 소환 반응을 적어도 약 25% 내지 약 65% 억제한다(가령, 부분적으로 억제한다). 특이적 구체예에서, 상기 T 세포 고갈은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 고갈은 당분야에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* IL-7R$^{hi}$ T 세포 유동 세포측정; IL-7R$^{lo}$ T 세포 유동 세포측정; LAG-3 발현 유동 세포측정, 웨스턴 블랏, 노던 블랏, RT-PCR; CTLA-4 발현 유동 세포측정, 웨스턴 블랏, 노던 블랏, RT-PCR; 또는 TIM-3 발현 유동 세포측정, 웨스턴 블랏, 노던 블랏, RT-PCR). 특정 구체예에서, 상기 T 세포 고갈은 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 T 세포 고갈과 관계한다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 고갈은 무관한 항체 (*가령,* PD-1에 특이적으로 결합하지 않는 항체)의 자극 존재 하에 T 세포 고갈과 관계한다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다.

여전히 다른 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0354] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 5% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 10% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 15% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 20% 감소시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 25% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 30% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 35% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 40% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 45% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 50% 감소시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 55% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 60% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 65% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 70% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 75% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 80% 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 85% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 90% 감소시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 95% 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 98% 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 99% 감소시킨다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, IL-7R$^{hi}$ T 세포를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 감소시킨다. 일부 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소는 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소는 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소는 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소는 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포는 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포는 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 IL-7R$^{hi}$ T 세포와 관계한다. 다른 구체예들에서, IL-7R$^{hi}$ T 세포는 무관한 항체의 자극 존재하에 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) IL-7R$^{hi}$ T 세포와 관련하여 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다. 여전히 다른 구체예에서,

상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0355] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50으로}$ IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 한 구체

예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$으로 IL-7R$^{hi}$ T 세포를 감소시킨다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0356] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, IL-7R$^{lo}$ T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 5% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 10% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 20% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 25% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 30% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 35% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 40% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 45% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 50% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 55% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 65% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 70% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 75% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 80% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 85% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 90% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 95% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 98% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 99% 증가시킨다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 증가시킨다. 일부 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가는 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(가령, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세

포의 증가는 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가는 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가는 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가는 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포는 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 IL-7R$^{lo}$ T 세포와 관계한다. 다른 구체예들에서, IL-7R$^{lo}$ T 세포는 무관한 항체의 자극 존재하에 (가령, 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) IL-7R$^{lo}$ T 세포와 관련하여 감소된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0357] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 50 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 40 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 30 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 20 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 10 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 5 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 1 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 50 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 40 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 30 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 20 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 10 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 5 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 1 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 IL-7R$^{lo}$ T 세포를 적어도 약

0.5 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 $IL\text{-}7R^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 $IL\text{-}7R^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 $IL\text{-}7R^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 $IL\text{-}7R^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 $IL\text{-}7R^{lo}$ T 세포를 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50로}$ 증가시킨다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령*, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0358] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절성 T 세포의 증가에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가에 의해 나타난다.

[0359] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령*, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 5% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 10% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 15% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 20% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 25% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 30% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 35% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 40% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 45% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 50% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 55% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 60% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 65% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 70% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 75% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 80% 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 85% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 90% 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 95% 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 98% 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고

CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 99% 증가시킨다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 증가시킨다. 일부 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(가령, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다 또다른 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포의 증가는 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포는 임의의 항-PD-1 항체 없이 자극 존재하에 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포와 관계한다. 다른 구체예들에서, CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포는 무관한 항체의 자극 존재하에 (가령, 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포와 관련하여 감소된다.

[0360] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시

킨다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포를 증가시킨다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령*, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던 블랏팅에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0361] 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 사이토킨 분비의 억제에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, IFN-γ, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, IFN-γ, 및 TNF-α로 구성된 집단에서 선택된다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-6이다. 또다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-12이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IL-17이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-22이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-23이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 GM-CSF이다. 다른 구체예들에서, 상기 사이토킨은 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 TNF-α이다. 특정 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IL-17이다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-17 및 IFN-γ이다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-2, IL-17, 및 IFN-γ이다.

[0362] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령*, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비 (*가령*, 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-2 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-2 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-2 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방

법에 의해 측정된다 (*가령,* MesoScale™ Discovery (MSD) 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-2 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-2 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-2 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-2 분비와 비교하여 억제된다.

[0363] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-2 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0364] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 (가령, 세포, 예를 들면, T 세포로부터) 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서

제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-17 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-17 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-17 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-17 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-17 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-17 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-17 분비와 비교하여 억제된다.

[0365] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-17 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서

제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-17 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0366] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 85%억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IFN-γ 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IFN-γ 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IFN-γ 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IFN-γ 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IFN-γ분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IFN-γ 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IFN-γ 분비와 비교하여 억제

된다.

[0367] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 한 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IFN-γ 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0368] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세

서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-1 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-1 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-1 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-1 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-1 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-1 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-1 분비와 비교하여 억제된다.

[0369] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20

nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-1 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0370] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-6 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-6 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-6 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-6 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-6 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-6 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-6 분비와 비교하여 억제된다.

[0371] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-6 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0372] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 25% 억

제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-12 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-12 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-12 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-12 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-12 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-12 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-12 분비와 비교하여 억제된다.

[0373] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된

항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-12 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0374] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-22 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-22 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-22 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-22 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-22 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-22 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-22 분비와 비교하여 억제된다.

[0375] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4,

PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-22 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0376] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고

IL-23 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 IL-23 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, IL-23 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, IL-23 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, IL-23 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 IL-23 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, IL-23 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 IL-23 분비와 비교하여 억제된다.

[0377] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된

항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 IL-23 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0378] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 15% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 GM-CSF 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, GM-CSF 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, GM-CSF 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, GM-CSF 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 GM-CSF분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, GM-CSF 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 GM-CSF 분비와 비교하여 억제된다.

[0379] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제

공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 GM-CSF 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0380] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포로부터)를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 10% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 5% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 20% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 25% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 30% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에

결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 35% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 40% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 45% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 50% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 55% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 60% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 65% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 70% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 80% 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 85% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 90% 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 95% 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 98% 억제한다. 또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 99% 억제한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 TNF-α 분비를 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 억제한다. 일부 구체예에서, TNF-α 분비의 억제는 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, TNF-α 분비의 억제는 억제는 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다 (*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, TNF-α 분비는 항-PD-1 항체 부재하에 TNF-α 분비와 비교하여 억제된다. 다른 구체예들에서, TNF-α 분비는 무관한 항체 (*가령,* 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 TNF-α 분비와 비교하여 억제된다.

[0381] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세

서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 일부 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 또 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 TNF-α 분비를 억제한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령,* MSD 다중 분석). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 MSD 다중 분석에 의해 측정된다.

[0382] 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 (*가령,* 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체) 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현 (*가령,* 세포, 예를 들면, T 세포에서)을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 5% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 10% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 15% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 20% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 25% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 30% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 35% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 40% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 45% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 50% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 55% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 60% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 65% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 70% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 75% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 80% 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 85% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 90% 하향조절한다. 다른 구체예들에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 95% 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 98% 하향조절한다. 또또다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 특이적으로 PD-1에 결합하고, 그리고 PD-1 발현을 적어도 약 99% 하향조절한다. 특이적 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체 특이적으로 PD-1에 결합하고, PD-1 발현을 적어도 약 25% 또는 35%, 임의선택적으로 내지 약 75% 하향조절한다. 일부 구체예에서, PD-1 발현의 하향조절은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, PD-1 발현의 하향조절은 당분야 당업자에 공지된 방법에 의해 측정된다(*가령,* 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특특이적 구체예에서, PD-1 발현의 하향조절은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, PD-1 발현의 하향조절은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, PD-1 발현의 하향조절은 노던 블랏팅에 의해 평가된다. 여전히 또다른 구체예에서, PD-1 발현의 하향조절은 RT-PCR에 의해 측정된다. 특이적 구체예에서, 상

기 PD-1 발현은 항-PD-1 항체 부재하에 PD-1 발현 하향조절과 비교하여 하향조절된다. 다른 구체예들에서, 상기 PD-1 발현은 무관한 항체 (*가령*, 특이적으로 PD-1에 결합하지 않는 항체) 존재하에 PD-1 발현 하향조절과 비교하여 하향조절된다.

[0383] 특정 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체 (*가령*, 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 CDRs을 포함하는 항체)는 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 50 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 40 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 30 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 20 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 10 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 5 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 1 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 많아야 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 50 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 40 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 30 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 20 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 10 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 5 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 1 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.75 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.5 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.1 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.05 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.01 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 또 다른 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.005 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 한 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체는 적어도 약 0.001 nM의 $EC_{50}$로 PD-1 발현을 하향조절한다. 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 본 명세서에서 기술된 방법에 의해 측정된다. 다른 구체예들에서, $EC_{50}$은 당분야 당업자에 공지된 다른 방법에 의해 측정된다(*가령*, 유동 세포측정, 웨스턴 블랏팅, 노던 블랏팅, 또는 RT-PCR). 특이적 구체예에서, $EC_{50}$은 유동 세포측정에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 웨스턴 블랏팅에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 노던노던 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, $EC_{50}$은 RT-PCR에 의해 측정된다.

[0384] 방법의 특정 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 6시간째 일어난다.

또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 8시간째 일어난다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 10시간째 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 12시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 14시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 16시간째 일어난다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 18시간째 일어난다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 20시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 22시간째 일어난다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 접촉후 빠르면 24시간째 일어난다. 일부 구체예에서, 상기 접촉은 상기 항체와 접촉이다. 다른 구체예들에서, 상기 접촉은 이의 항원-결합 단편과의 접촉이다.

[0385] 일부 구체예에서, T 세포의 표면 상에서 상기 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다. 또다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제에 선행된다.

[0386] 다른 구체예들에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제와 동시에 있다.

[0387] 여전히 다른 구체예에서, T 세포의 표면 상에 PD-1 발현은 사이토킨 억제 후, 하향조절된다. 한 구체예에서,T 세포의 표면 상에 PD-1 발현의 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 4시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 6시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 8시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 10시

간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 12시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 14시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 16시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 18시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 한 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 20시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 22시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다. 또다른 구체예에서, 상기 하향조절은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 접촉 후 빠르면 24시간째 일어나고, 그리고 사이토킨 억제 후에 있다.

[0388] **4.3.1.1** 다중클론 항체

[0389] 본 명세서의 항체는 다중클론 항체를 포함할 수 있다. 다중클론 항체를 준비하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 다중클론 항체는 포유 동물에서, 예를 들어, 면역원 및 필요하다면 보조제와 함께, 1 회 또는 그 이상의 주사에 의해 발생될 수 있다. 전형적으로, 면역원 및/또는 어쥬번트는 포유 동물에게 피하 또는 복강내 다수의 주사에 의해 주입될 것이다. 면역원 물질은 PD-1 폴리펩티드 또는 이의 융합 단백질을 포함할 수 있다. 면역화되는 포유 동물에서 면역원성이 있는 것으로 공지된 단백질에 면역화제를 접합시키는 것, 또는 포유 동물을 단백질 및 하나 또는 그 이상의 어쥬번트로 면역화하는 것이 유용할 수 있다. 이러한 면역 원성 단백질의 예로는 키홀 리펫(keyhole limpet) 헤모시아닌, 혈청 알부민, 티로글로불린 및 대두 트립신 저해제가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이용될 수 있는 어쥬번트의 예는 Ribi, CpG, Poly IC, Freund's 컴플리트 어쥬번트, 및 MPL-TDM 어쥬번트 (모노포르포릴 리피드A, 합성 트레할로스 디코리노미코레이트)를 포함한다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험없이, 당업자에 의해 선택될 수 있다. 그런 다음, 포유 동물로부터 출혈시키고, 혈청에서 PD-1 항체 역가를 측정한다. 원한다면, 포유 동물은 항체 역가가 커지거나 정점에 이를 때까지 부스팅할 수 있다. 추가로, 또는 대안으로, 하기에서 설명된 바와 같이, 하이브리도마로부터 단일클론 항체를 얻거나, 융합하기 위하여 면역접종된 동물로부터 림프구를 수득할 수 있다.

[0390] **4.3.1.2** 단일클론 항체

[0391] 본 명세서의 항체는 대안으로 단일클론 항체일 수 있다. 단일클론 항체는 처음으로 Kohler *등 외,* 1975, Nature 256:495-97에서 기술된 하이브리도마 방법을 이용하여 만들거나, 또는 재조합 DNA 방법 (*가령,* U.S. 특허 번호. 4,816,567 참고)에 의해 만들어질 수 있다.

[0392] 하이브리도마 방법에서, 마우스, 햄스터 또는 다른 적절한 숙주 동물은 상기에서 기술된 바와 같이, 면역화제로 면역화되어, 면역접종에 이용되는 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안으로, 림프구는 시험관내에서 면역화될 수 있다. 면역접종 후, 림프구는 단리되고, 적합한 융합 물질, 이를 테면, 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 골수종 세포에 융합되어, 하이브리도마 세포를 만든다 (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 59-103 (1986)).

[0393] 따라서 준비된 하이브리도마 세포는 적합한 배양 배지, 특정 구체예에서, 융합안된, 부모계 골수종 세포 (융합짝으로도 지칭된다)의 성장 또는 생장을 억제하는 하나 또는 그 이상의 물질을 포함하는 배지에 접종되고, 성장된다. 예를 들면, 만일 부모 골수종 세포가 하이포산핀 구아닌 포스포리보실 전이효소(HGPRT 또는 HPRT)가 부족한 경우, 하이브리도마의 선택적 배양 배지에는 전형적으로 HGPRT가 결핍된 세포의 성장을 막는 하이포산핀, 아미노프테린 및 티미딘 ("HAT 배지")이 포함될 것이다.

[0394] 예시적인 융합 짝 골수종 세포는 효과적으로 융합되어, 선택된 항체-생산 세포에 의해 안정적이고 높은 수준의 생산을 지원하는 세포이며, 융합안된 부모 세포에 대항하여 선택된 선택적 배지에 민감하다. 예시적인 골수종 세포주는 뮤린 골수종 계통, 이를 테면, SP-2 및 유도체, 예를 들면, American Type Culture Collection (Manassas, VA)에서 이용가능한 X63-Ag8-653 세포, 그리고 Salk Institute Cell Distribution Center (San Diego, CA)에서 이용가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유도된 것들이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종(heteromyeloma) 세포주는 또한 인간 단일클론 항체의 생산을 위해 기술되어 왔다 (Kozbor, 1984, Immunol. 133:3001-05; 그리고 Brodeur *등 외,* Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987)).

[0395] 하이브리도마 세포가 성장하는 배양 배지는 상기 항원에 대항하여 단일클론 항체 생산에 대하여 분석된다. 하

이브리도마 세포에 의해 생산된 단일클론 항체의 결합 특이성은 면역침전 또는 *시험관내* 결합 분석, 이를 테면, RIA 또는 ELISA에 의해 결정된다. 단일클론 항체의 결합 친화력은 예를 들면, Munson 등, 1980, Anal. Biochem. 107:220-39에서 설명된 Scatchard 분석에 의해 결정될 수 있다.

[0396] 원하는 특이성, 친화력, 및/또는 활성의 항체를 만드는 하이브리도마 세포가 일단 확인되면, 클론을 제한 희석 과정에 의해 서브클로닝하고 표준 방법으로 성장시킬 수 있다 (Goding, *supra).* 이러한 목적을 위한 적절한 배양 배지는 예를 들면, DMEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는 예를 들면, 이 세포를 마우스에 주사함으로써, 동물의 *생체내* 복수(ascites) 종양으로 성장할 수 있다.

[0397] 서브클론으로부터 분비되는 단일클론 항체는 배양 배지, 복수(ascites) 유체, 또는 혈청으로부터 통상적인 항체 정제 과정 이를 테면, 예를 들면, 친화력 크로마토그래피 (*가령,* 단백질 A 또는 단백질 G-세파로즈를 이용) 또는 이온-교환 크로마토그래피, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 등에 의해 적절하게 분리된다.

[0398] 단일클론 항체를 인코딩하는 DNA는 통상적인 절 (*가령*, 뮤린 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용함으로써) 용이하게 단리되고, 그리고 서열화될 수 있다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 공급원으로 작용한다. 일단 단리된 DNA를 발현 벡터에 넣은 다음, 항체 단백질을 생성하지 않는 숙주 세포, 예를 들면, 대장균 세포, 유인원(simian) COS 세포, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포 또는 골수종 세포와 같은 숙주 세포로 형질 감염시켜, 재조합 숙주 세포에서 단일클론 항체를 합성할 수 있다. 상기 항체를 인코드하는 DNA의 박테리아내 재조합 발현에 관한 검토 자료는 Skerra *등 외,* 1993, Curr. Opinion in Immunol. 5:256-62 및 Plückthun, 1992, Immunol. Revs. 130:151-88을 포함한다.

[0399] 일부 구체예에서, PD-1에피토프에 결합하는 항체는 엄격한 조건(*가령,* 약 45℃에서 6X 염화나트륨/구연산 나트륨(SSC)에서 필터-결합된 DNA에 혼성화 후, 약 50-65℃에서 0.2X SSC/0.1% SDS에서 1회 또는 그 이상으로 세척) 하에, 매우 엄격한 조건 (가령, 약 45℃에서 6X SSC에서 필터-결합된 핵산에 혼성화 이후 약 68℃에서 0.1X SSC/0.2% SDS에서 1회 또는 그 이상으로 세척) 하에 , 또는 당업자에게 공지된 다른 엄역한 혼성화 조건하에서 본 명세서에서 기술된 VH 및/또는 VL 도메인중 임의의 하나를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 보체에 하이브리드하는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코드되는 VH 도메인의 아미노산 서열 및/또는 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. *가령,* Current Protocols in Molecular Biology Vol. I, 6.3.1-6.3.6 and 2.10.3 (Ausubel *등 외,* eds., 1989) 참고.

[0400] 일부 구체예에서, PD-1에피토프에 결합하는 항체는 엄격한 조건(*가령,* 약 45℃에서 6X 염화나트륨/구연산 나트륨(SSC)에서 필터-결합된 DNA에 혼성화 후, 약 50-65℃에서 0.2X SSC/0.1% SDS에서 1회 또는 그 이상으로 세척) 하에, 매우 엄격한 조건 (가령, 약 45℃에서 6X SSC에서 필터-결합된 핵산에 혼성화 이후 약 68℃에서 0.1X SSC/0.2% SDS에서 1회 또는 그 이상으로 세척) 하에 , 또는 당업자에게 공지된 다른 엄역한 혼성화 조건하에서 **표 1-2**에서 나타낸 VH CDRs 및/또는 VL CDRs 중 임의의 하나를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 보체에 하이브리드하는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코드되는 VH CDR의 아미노산 서열 및/또는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함한다(가령, Ausubel *등 외*, *supra* 참고).

[0401] 추가 구체예에서, 단일클론 항체 또는 항체 단편은 예를 들면, Antibody Phage Display: Methods and Protocols (O'Brien and Aitken eds., 2002)에서 기술된 기술을 이용하여 생성된 항체 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 원칙적으로, 합성 항체 클론은 파지 코트 단백질에 융합된 항체 가변 영역 (Fv)의 다양한 단편을 나타내는 파지를 함유하는 파지 라이브러리를 스크리닝함으로써 선택된다. 이러한 파지 라이브러리는 원하는 항원에 대해 스크리닝된다. 원하는 항원에 결합할 수 있는 Fv 단편을 발현하는 클론은 항원에 흡착되고, 따라서 라이브러리 내의 비-결합 클론으로부터 분리된다. 이어서, 결합 클론은 항원으로부터 용출되고, 항원 흡착/용출의 추가적인 사이클에 의해 추가로 농축될 수 있다.

[0402] 가변 도메인은 파지 상에 기능적으로 단일-쇄 Fv (scFv) 단편으로 디스플레이될 수 있는데, 이때 VH 및 VL은 짧은 가연성 펩티드를 통하여 공유적으로 연계되며, 또는 Fab 단편으로 디스트레이될 수 있는데, 이때 이들은 각각 불변 도메인과 융합되고, 예를 들면, Winter *등 외,* 1994, Ann. Rev. Immunol. 12:433-55에서 기술된 바와 같이 비-공유적으로 상호작용한다.

[0403] VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는 PCR에 의해 별도 클로닝되고, 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합되며, 그 다음 Winter *등 외, supra.*에서 기술된 바와 같이, 항원-결합 클론에 대해 조사될 수 있다. 면역화된 원천으로부터 라이브러리는 하이브리도마의 구축 요구없이 면역원에 대한 고-친화력 항체를 제공한다. 대안으로, 순수

(naive) 레퍼토리가 클론되어 (*가령*, 인간으로부터) Griffiths *등 외*, 1993 EMBO J 12: 725-34에서 설명된 바와 같이 임의의 면역화없이 광범위의 비-자가 및 자가 항원에 대한 인간 항체의 단일 원천을 제공할 수 있다. 끝으로, 순수 라이브러리는 줄기 세포로부터 재배치되지 않은 V-유전자 단편을 클로닝하고, 고도로 가변적인 CDR3 영역을 인코딩하고, 예를 들면, Hoogenboom and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 227:381-88에서 설명된 바와 같이, 시험 관내에서 재배열을 수행하기 위하여 무작위 서열을 함유하는 PCR 프라이머를 사용하여, 합성에 의해 만들어 질 수 있다.

[0404] 라이브러리의 스크리닝은 당분야에 공지된 다양한 기술에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, PD-1 (*가령*, PD-1 폴리펩티드, 단편, 또는에피토프)은 흡착판에 부착된 세포 또는 세포 선별에 사용되는 흡착판의 웰을 코팅하는데 사용될 수 있으며, 스트렙타비딘-코팅된 비드를 사용하거나 디스플레이 라이브러리를 패닝 (panning) 하는 다른 방법에 사용된다. 느린 해리 역동학 (*가령*, 우수한 결합 친화력)을 가진 항체의 선별은 Bass *등 외*, 1990, Proteins 8:309-14 및 WO 92/09690에서 기술된 바와 같이 장기 세척 및 단가(monovalent) 파지 디스플레이의 사용에 의해 촉진되고, 그리고 Marks *등 외*, 1992, Biotechnol. 10:779-83에서 설명된 바와 같이 항원의 낮은 코팅 밀도를 이용하여 촉진될 수 있다.

[0405] 항-PD-1 항체는 관심대상 파지 클론 선택을 위한 적합한 항원 스크리닝 과정을 기획하고, 이어서 Kabat *등 외*, *supra*.에서 기술된 관심대상의 파지 클론과 적합한 불변 영역 (*가령*, Fc) 서열로부터 VH 및/또는 VL 서열 (*가령*, Fv 서열), 또는 VH 및 VL 서열의 다양한 CDR 서열을 이용하여 전장의 항-PD-1 항체 구축에 의해 획득될 수 있다.

[0406] 또다른 구체예에서, 항-PD-1 항체는 Bowers *등 외*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60에서 기술된 방법, *가령*, SHM-XHL™ 플랫포옴 (AnaptysBio, San Diego, CA)을 이용하여 만든다. 간략하게 설명하자면, 이 방법에서, IgGs의 전장의 인간 라이브러리는 시작 라이브러리로 포유류 세포 계통 (*가령*, HEK293)에서 구축된다. 표적 펩티드 또는에피토프에 결합하는 면역글로블린을 디스플레이하는 포유류 세포가 선택되고 (*가령*, FACS 소팅에 의해), 활성화-유도된 시티딘 데아미나제(AID)-촉발된 체세포 초돌연변이는 *시험관내에서* 재생산되어, 처음 선택된 항체 풀의 다양성을 확장시킨다. 포유류 세포 표면 디스플레이를 시험관내 체세포 초돌연변이와 결합시킴으로써 몇 차례의 친화성 성숙 후, 고 친화력, 고 특이성 항-PD-1 항체가 생성된다. 항체 라이브러리 및/또는 항체 친화력 성숙을 만드는데 이용될 수 있는 추가 방법은 *가령*, U.S. 특허 번호. 8,685,897 및 8,603,930, 그리고 U.S. 공개 번호 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855, 및 2009/0075378에 기술되며, 이들 각각은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다.

[0407] **4.3.1.3** 항체 단편

[0408] 본 명세서는 PD-1에 결합하는 항체 및 항체 단편을 제공한다. 특정 환경에서는 전체 항체가 아닌 항체 단편을 사용하는 장점이 있다. 단편의 크기가 작으면 신속한 제거가 가능하며, 세포, 조직 또는 장기에 대한 접근성을 향상시킬 수 있다. 특정 항체 단편들에 대한 검토는 Hudson *등 외*, 2003, Nature Med. 9:129-34 참고.

[0409] 항체 단편의 생산을 위한 다양한 기술이 개발되었다. 전통적으로, 이들 단편은 손상되지 않은 항체의 단백질분해 절단을 통해 유도되었다 (*가령*, Morimoto *등 외*, 1992, J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-17; 그리고 Brennan *등 외*, 1985, Science 229:81-83 참고). 그러나, 이들 단편은 재조합 숙주 세포에 의해 직접 생산될 수 있다. Fab, Fv, 및 scFv 항체 단편은 대장균 또는 효모 세포에서 발현되고, 이로부터 분비될 수 있고, 따라서 더 많은 양의 이들 단편의 용이한 생산이 허용된다. 항체 단편은 상기에서 논의된 단리된 항체 파지 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 대안으로, Fab'-SH 단편은 대장균으로부터 직접 회수될 수 있고, 화학적으로 결합되어 $F(ab')_2$ 단편을 만들 수 있다 (Carter *등 외*, 1992, Bio/Technology 10:163-67). 또다른 방법에 따르면, $F(ab')_2$ 단편은 재조합 숙주 세포 배양으로부터 직접적으로 단리될 수 있다. 구조(salvage) 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하는 생체내 반감기가 증가된 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 예를 들면, U.S. 특허 번호. 5,869,046에서 기술된다. 항체 단편의 생산을 위한 다른 기술은 당업자에게 자명할 것이다. 특정 구체예에서, 항체는 단일 쇄 Fv 단편 (scFv)이다 (*가령*, WO 93/16185; U.S. 특허 번호. 5,571,894 및 5,587,458 참고). Fv와 scFv는 불변 영역이 결핍된 고유한 결합 부위를 갖고; 따라서, 이들은 생체내 사용 동안 감소된 비특이적 결합에 적합할 수 있다. scFv 융합 단백질은 scFv의 아미노 또는 카복시 말단 중 하나에서 작동체 단백질의 융합을 생성하도록 구성될 수 있다(*가령*, Borrebaeck ed., *supra* 참고). 상기 항체 단편은 예를 들면, 상기에서 언급된 자료에서 설명된 바와 같이, "선형 항체(linear antibody)"일 수 있다. 이러한 선형 항체는단일특이적 또는 다중-특이적, 이를 테면, 이중특이적일 수 있다.

[0410] 더 작은 항체-유도된 결합 구조는 별도의 가변 도메인 (V 도메인)이며, 이는 또한 단일 가변 도메인 항체 (sdAbs) 라고도 한다. 특정 유형의 유기체, 즉 낙타과(camelids)와 연골어류(cartilaginous fish)는 면역 체계의 일부로 Fc 등가 도메인 구조에 탑재된 고친화성 단일 V-유사 도메인을 보유한다. (Woolven *등 외,* 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 그리고 Streltsov *등 외,* 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49). V-유사 도메인 (낙타과에서 VhH 그리고 상어에서 V-NAR이라고 불림)은 긴 표면 루프를 전형적으로 나타내고, 이로 인하여 표적 항원의 구멍에 침투가 허용된다. 그들은 또한 소수성 표면 패치를 차폐시킴으로써, 격리된 VH 도메인을 안정화시킨다.

[0411] 이들 VhH 및 V-NAR 도메인은 sdAbs를 작제하는데 이용되어 왔었다. 인간 V 도메인 변이체는 파지 라이브러리로부터 선택, 그리고 안정한 높은 결합 VL-및 VH-유래된 도메인을 유도하는 다른 접근법으로부터의 선택을 사용하여 디자인되었다.

[0412] 본 명세서에서 제공된 항체는 면역글로블린 분자와 면역글로블린 분자의 면역학적으로 활성 부분, 예를 들면, PD-1에피토프에 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 본 명세서에서 제공된 면역글로블린 분자는 임의의 부류 (*가령,* IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA) 또는 면역글로블린 분자의 임의의 아류 (*가령,* IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2)일 수 있다.

[0413] 항체의 변이체 및 유도체는 PD-1에피토프에 결합하는 능력을 유지하는 항체 기능적 단편을 포함한다. 예시적인 기능적 단편은 Fab 단편 (*가령,* 항원-결합 도메인을 함유하고, 경쇄와 중쇄의 일부가 디술파이드 결합에 의해 연계된 것을 포함하는 항체 단편); Fab' (*가령,* 힌지 영역을 통하여 Fab와 중쇄의 추가 부분을 포함하는 단일 항원-결합 도메인을 포함하는 항체 단편); $F(ab')_2$ (*가령,* 중쇄의 힌지 영역에서 쇄간 디술파이드 결합에 의해 연결된 2개의 Fab' 분자; Fab' 분자는 동일한 또는 상이한에피토프를 지향할 수 있다); 이중특이적 Fab (*가령,* Fab 분자는 2개의 항원 결합 도메인을 보유하며, 이들 각각은 상이한에피토프를 지향할 수 있다); 가변 영역을 포함하는 단일 쇄, 또는 scFv로도 공지됨 (*가령,* 10-25개의 아미노산쇄에 의해 서로 연계된 단일 경쇄와 중쇄의 가변적 항원-결합 결정 영역); 디술파이드-연계된 Fv, 또는 dsFv (*가령,* 디술파이드 결합에 의해 함께 연계된 단일 경쇄와 중쇄의 가변적 항원-결합 결정 영역); 카멜화된 VH (*가령,* 상기 가변, 항체의 단일 중쇄의 항원-결합 결정 영역, 이때 상기 VH 인터페이스에서 일부 아미노산은 자연발생적 카멜 항체 중쇄에서 발견되는 것들이다); 이중특이적 scFv (*가령,* 2개의 항원-결합 도메인을 갖는 scFv 또는 dsFv 분자, 이들 각각은 상이한 에피토프를 지향할 수 있다); 디아바디 (*가령,* 제 1 scFv의 VH 도메인이 제2 scFv의 VL 도메인과 어셈블리되고, 제 1 scFv의 VL 도메인이 제2 scFv의 VH 도메인과 어셈블리될 때, 형성된 이량체화된 scFv; 상기 디아바디의 2개의 항원-결합 영역은 동일한 또는 상이한에피토프를 지향한다); 그리고 트리아바디 (*가령,* 디아바디와 유사한 방식으로 형성되나, 단, 3개의 항원-결합 도메인이 단일 복합체에서 만들어지는 삼량체화된 scFv; 상기 3개의 항원-결합 도메인은 동일한 또는 상이한에피토프를 지향한다)를 포함한다.

[0414] **4.3.1.4** 인간화된(humanized) 항체

[0415] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 인간 및/또는 시아노 PD-1을 포함하는 PD-1에 결합하는 인간화된 항체일 수 있다. 예를 들면, 본 명세서의 인간화된 항체는 **표 1-2**에 나타낸 하나 또는 그 이상의 CDRs을 포함할 수 있다. 비-인간 항체를 인간화시키는 다양한 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 인간화된 항체는 비-인간 원천으로부터 이 원천 안으로 도입된 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 보유할 수 있다. 이들 비-인간 아미노산 잔기는 대개 "수입(import)" 잔기라고 하며, "수입(import)" 가변 도메인으로부터 전형적으로 취해진다. 인간화는 예를 들면, Jones *등 외,* 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *등 외,* 1988, Nature 332:323-27; 그리고 Verhoeyen *등 외,* 1988, Science 239:1534-36)의 방법에 따라 인간 항체의 대응하는 서열을 초가변 영역 서열로 대체함으로써, 실시될 수 있다.

[0416] 일부 경우, 상기 인간화된 항체는 CDR 접목(grafting)에 의해 구축되는데, 이때 부모 비-인간 항체 (*가령,* 설치류)의 6개의 CDRs의 아미노산 서열이 인간 항체 프레임워크에 접목된다. 예를 들면, Padlan *등은* CDRs에서 잔기의 단지 약 1/3이 실질적으로 상기 항원과 접촉하며, 이를 "특이성 결정 잔기", 또는 SDRs이라고 한다 (Padlan *등 외,* 1995, FASEB J. 9:133-39). SDR 접목 기술에서, 오직 SDR 잔기만 상기 인간 항체 프레임워크에 접목된다 (*가령,* Kashmiri *등 외,* 2005, Methods 36:25-34 참고).

[0417] 인간화 항체를 만드는데 사용되는 경쇄 및 중쇄의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키는데 중요할 수 있다. 예를 들면, 소위"최적 (best-fit)" 방법에 따라, 비-인간 (예를 들어, 설치류) 항체의 가변 도메인의 서열을 공지된 인간 가변 도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝한다. 설치류 동물의 서열과 가장 가

까운 인간 서열은 인간화 항체에 대한 인간 프레임워크로 선택될 수 있다(Sims *등 외,* 1993, J. Immunol. 151:2296-308; 그리고 Chothia *등 외,* 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17). 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위 군의 모든 인간 항체의 컨센서스(consensus) 서열로부터 유도된 특정 프레임워크을 사용한다. 몇 가지 상이한 인간화된 항체에 대하여 동일한 프레임워크가 이용될 수 있다 (Carter *등 외,* 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; 그리고 Presta *등 외,* 1993, J. Immunol. 151:2623-32). 일부 경우, 상기 프레임워크는 가장 풍부한 인간 아류, $V_L6$ 아군 I ($V_L6I$) 및 $V_H$ 아군 III ($V_HIII$)의 컨센서스 서열로부터 유도된다. 또다른 방법에서, 인간 생식계열 유전자는 프레임워크 영역의 원천으로 이용된다.

[0418] 초인간화 (superhumanization) 라고 불리는 CDR의 비교에 기초한 대안적인 패러다임에서, FR 상동성은 무관하다. 상기 방법은 비-인간 서열과 기능적인간 생식 세포계 유전자 레퍼토리의 비교로 이루어진다. 뮤린 서열과 동일하거나 또는 밀접하게 관련된 정준(canonical) 구조를 코딩하는 유전자가 선택된다. 다음으로, 비-인간 항체와의 정준 구조를 공유하는 유전자 내에서, CDR 내에서 가장 높은 상동성을 갖는 유전자가 FR 공여자로 선택된다. 마지막으로, 비-인간 CDR은 이들 FR 상에 접목된다 (*가령,* Tan *등 외,* 2002, J. Immunol. 169:1119-25 참고).

[0419] 항체가 항원에 대한 친화력 및 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화되는 것이 일반적으로 더욱 바람직하다. 이 목적을 이루기 위하여, 한 가지 방법에 따라, 인간화 항체는 부모 서열 및 인간화된 서열의 3 차원 모델을 사용하여, 부모 서열 및 다양한 개념적인간화 생성물을 분석하는 공정에 의해 제조된다. 3-차원 면역글로불린 모델은 일반적으로 이용 가능하며 당업자에게 익숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3 차원 형태적 구조를 설명하고, 표시하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이들은 예를 들면, WAM (Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24), Modeller (Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815), 및 Swiss PDB Viewer (Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23)를 포함한다. 이러한 디스플레이의 검사는 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, *가령,* 후보 면역글로블린이 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 허용한다. 이러한 방식으로, FR 잔기는 수용체 및 수입 서열로부터 선택되고 결합되어, 표적 항원 (들)에 대한 증가된 친화력과 같은 원하는 항체 특성이 달성된다. 일반적으로, 초가변 영역 잔기는 항원 결합에 영향을 미치기 위해 직접적으로 그리고 실질적으로 관련된다.

[0420] 항체 인간화를 위한 또다른 방법은 인간 스트링 함량(Human String Content (HSC))이라고 명명된 항체 인간화 계량에 기초한다. 이 방법은 마우스 서열을 인간 생식 세포 유전자의 레파토리와 비교하고, 그 차이를 HSC로 기록한다. 그 후, 표적 서열은 다수의 다양한 인간화 변이체를 생성하기 위해 글로벌 아이덴티티(identity) 측정법을 사용하기보다는 HSC를 최대화함으로써 인간화된다 (Lazar *등 외,* 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98).

[0421] 상기 설명된 방법에 추가하여, 경험적 방법은 인간화 항체를 생성하고 선택하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 인간화된 변이체의 대규모 라이브러리의 생성 및 농축(enrichment) 기술 또는 고 처리량(high throughput) 스크리닝 기술을 사용하는 최상의 클론의 선택에 기초한 방법을 포함한다. 항체 변이체는 세균 콜로니 스크리닝 뿐만 아니라 파지, 리보솜 및 효모 디스플레이 라이브러리로부터 분리될 수 있다(*가령,* Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16; Dufner *등 외,* 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29; Feldhaus *등 외,* 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70; 그리고 Schlapschy *등 외,* 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60 참고).

[0422] FR 라이브러리 접근법에서, FR의 특정 위치에 잔기 변이체 모음을 도입한 다음, 라이브러리를 스크리닝하여 접목된 CDR을 가장 잘 지원하는 FR을 선택한다. 치환될 잔기는 잠재적으로 CDR 구조에 기여하는 것으로 확인된 (*가령,* Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99) 또는 Baca *등 외,* (1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84)에서 확인된 더욱 제한된 표적 잔기로부터"Vernier" 잔기의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다.

[0423] FR 셔플링(shuffling)에서, 전체 FRs은 선택된 잔기 변이체의 조합 라이브러리를 생성하는 대신, 비-인간 CDRs과 결합된다 (*가령,* Dall'Acqua *등 외,* 2005, Methods 36:43-60 참고). 라이브러리는 2-단계 과정으로 결합을 위해 스크리닝될 수 있으며, 먼저 VL을 인간화하고, 이어서 VH를 인간화한다. 대안으로, 1-단계 FR 셔플링 프로세스가 사용될 수 있다. 이러한 공정은 결과적인 항체가 향상된 발현, 증가된 친화력 및 열적 안정성을 포함하여 향상된 생화학 및 물리 화학적 성질을 나타내기 때문에, 2-단계 스크리닝보다 더 효율적인 것으로 나타났다 (*가령,* Damschroder *등 외,* 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60 참고).

[0424] "인간화작업(humaneering)" 방법은 필수 최소 특이성 결정인자 (minimal specificity determinant, MSD)의 실험적 확인에 기반을 두고 있으며, 비-인간 단편을 인간 FRs의 라이브러리로 순차적으로 대체하고, 결합 평가를 기반으로 한다. 그것은 비-인간 VH 및 VL 사슬의 CDR3의 영역으로 시작하여, 비-인간 항체의 다른 영역을 VH

및 VL의 CDR1 및 CDR2를 비롯한 인간 FRs로 점진적으로 대체한다. 이 방법은 전형적으로 별개의 인간 V-세그멘트 CDRs을 갖는 다수의 서브클래스로부터의 항체의에피토프 보유 및 동정을 초래한다. 인간화작업으로 인간 생식 세포 유전자 항체와 91-96% 상동인 항체의 분리를 허용한다 (*가령,* Alfenito, Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007 참고).

[0425] "인간 인간화작업(human engineering)" 방법은 감소된 면역원을 갖지만, 그럼에도 불구하고 원래의 비인간 항체의 바람직한 결합 특성을 유지하는 변형된 항체를 생성하기 위해 항체의 아미노산 서열을 특이적으로 변화시킴으로써 비-인간 항체 또는 마우스 또는 키메라 항체 또는 항체 단편과 같은 항체 단편을 변형시키는 것을 포함한다 . 일반적으로, 이 기술은 비-인간 (*가령,* 마우스) 항체의 아미노산 잔기를"저 위험","보통 위험" 또는"고위험" 잔기로 분류하는 것을 포함한다. 분류는 결과적 항체의 폴딩에 영향을 미칠 위험으로부터 특정 치환 (*가령,* 사람의 면역원성)에 대한 예측된 이익을 평가하는 전체적 위험/보상 계산을 사용하여 수행된다. 비-인간 (*가령,* 마우스) 항체 서열의 주어진 위치에서 치환되는 특정 인간 아미노산 잔기(*가령,* 저위험 또는 중간 위험)는 비-인간 항체의 가변 영역으로부터 이 아미노산 서열을 특정 또는 컨센서스 인간 항체 서열의 상응하는 영역과 정렬시킴으로써 선택될 수 있다. 비-인간 서열에서 낮은 또는 중간 위험 위치의 아미노산 잔기는 정렬에 따라 인간 항체 서열에서 상응하는 잔기로 치환될 수 있다. 인간 공학 단백질을 제조하는 기술이 Studnicka *등 외,* 1994, Protein Engineering 7:805-14; U.S. Pat. Nos. 5,766,886; 5,770,196; 5,821,123; 그리고 5,869,619; 그리고 PCT 공개 WO 93/11794에 기술되어 있다.

[0426] **4.3.1.5** 인간 항체

[0427] 인간 항-PD-1 항체는 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열(들)을 공지된 인간 불변 도메인 서열(들)과 조합함으로써 구성될 수 있다. 대안으로, 본 명세서의 인간 단일클론 항-PD-1 항체는 하이브리도마 방법에 의해 만들 수 있다. 또한 인간 단일클론 항체의 생산을 위한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종(heteromyeloma) 세포주는 Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001-05; Brodeur 등외, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987); 및 Boerner 등외, 1991, J. Immunol.147:86-95에 기술되어 있다.

[0428] 면역화시 내인성 면역글로불린 생산의 부재 하에 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생성할 수 있는 유전자삽입 동물 (가령, 마우스)을 생산하는 것도 가능하다. 인간 항체 레퍼토리를 발현하는 유전자삽입 마우스는 다양한 잠재적 약물 표적에 대한 고친화성 인간 서열 단일 클론 항체를 생성하는데 사용되어왔다(*가령,* Jakobovits, A., 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58; U.S. Pat. Nos. 6,075,181 and 6,150,584; 그리고 Lonberg *등 외,* 2005, Nature Biotechnol. 23:1117-25).

[0429] 대안으로, 상기 인간 항체는 표적 항원에 대한 항체를 생산하는 인간 B 림프구의 불멸화를 통해 제조될 수 있다 (*가령,* 이러한 B 림프구는 개체로부터 회수되거나, 또는 시험관내에서 면역화될 수 있다) (*가령,* Cole *등 외,* Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy (1985); Boerner *등 외,* 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 그리고 U.S. 특허 번호. 5,750,373).

[0430] 유전자 셔플링 (gene shuffling)은 또한 비-인간 동물, 예를 들어 설치류, 항체로부터 인간 항체를 유도하는데 사용될 수 있고, 여기서 인간 항체는 출발 비-인간 항체와 유사한 친화력 및 특이성을 갖는다. "에피토프 각인(imprinting) " 또는 "유도된 선별(guided selection)"이라고도 불리는 이 방법에 따라, 본원에 기재된 파지 디스플레이 기술에 의해 수득된 비-인간 항체 단편의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 중 하나는 인간 V 도메인 유전자의 레퍼토리로 대체되어, 비-인간 쇄/인간 쇄 scFv 또는 Fab 키메라의 집단을 생성한다. 항원을 이용한 선별은 비-인간 쇄/인간 쇄 키메라 scFv 또는 Fab의 단리를 초래하고, 이때 상기 인간 쇄는 일차 파지 디스플레이 클론에서 대응하는 비-인간 사슬의 제거시 파괴된 항원 결합 부위를 회복시킨다(*가령,* 상기에피토프는 상기 인간 쇄 짝의 선택을 유도한다(각인한다)). 나머지 비-인간 쇄를 대체하기 위하여 과정이 반복될 때, 인간 항체가 수득된다(*가령,* PCT WO 93/06213; 그리고 Osbourn *등 외,* 2005, Methods 36:61-68 참고). CDR 접목에 의한 비-인간 항체의 전통적인 인간화와는 달리, 이 기술은 비-인간 기원의 FR 또는 CDR 잔기를 갖지 않는 완전한 인간 항체를 제공한다. 세포 표면 항원에 대한 마우스 항체를 인간화하기 위한 유도 선택의 예로는 난소 암 세포상에 존재하는 엽산-결합 단백질 (*가령,* Figini *등 외,* 1998, Cancer Res. 58:991-96 참고) 및 간세포 암종에서 상당히 발현되는 CD147(*가령,* Bao *등 외,* 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1374-80 참고)을 포함한다.

[0431] 유도된 선택 접근법의 잠재적 단점은 다른 항체를 일정하게 유지하면서 하나의 항체 쇄를 셔플링하는 것이에피토프 표류(drift)를 초래할 수 있다는 것이다. 비-인간 항체에 의해 인식되는에피토프를 유지하기 위해, CDR

보유가 적용될 수 있다 (*가령*, Klimka *등 외*, 2000, Br. J. Cancer. 83:252-60; 그리고 Beiboer *등 외*, 2000, J. Mol. Biol. 296:833-49 참고). 이 방법에서, 비-인간 VH CDR3은 일반적으로 유지되는데, 이 CDR은 항원 결합 부위의 중심에 있을 수 있고, 항원 인식을 위한 항체의 가장 중요한 부위일 수 있기 때문이다. 그러나, 일부 경우, 비-인간 항체의 VH CDR3 및 VL CDR3, 뿐만 아니라 VH CDR2, VL CDR2, 및 VL CDR1이 유지될 수 있다.

[0432] **4.3.1.6** 이중특이적 항체

[0433] 이중특이적 항체는 최소한 2가지 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가지는 단일클론 항체다. 특정 구체예에서, 이중특이적 항체는 인간 또는 인간화된 항체다. 특정 구체예에서, 상기 결합 특이성중 하나는 PD-1에 대한 것이며, 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 결합 특이성중 하나는 PD-1에 대한 것이며, 다른 하나는 PD-1을 발현하는 세포에서 발현되는 또다른 표면 항원에 대한 것이다. 특정 구체예에서, 이중특이적 항체는 PD-1의 2개 상이한에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 장의 항체 또는 항체 단편 (*가령*, $F(ab')_2$ 이중특이적 항체)으로 준비될 수 있다

[0434] 이중특이적 항체를 만드는 방법은 당분야에 공지되어 있고, 이를 테면, 2개의 역글로블린 중쇄-경쇄 쌍의 공동-발현에 의해 만들어진다(*가령*, Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40 참고). 이중특이적 항체를 만드는 더욱 상세한 내용은 예를 들면, Bispecific Antibodies (Kontermann ed., 2011)을 참고한다.

[0435] **4.3.1.7** 다가 항체(Multivalent Antibodies)

[0436] 다가 항체는 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 의해 2가 항체보다 빨리 내재화 (및/또는 대사) 될 수 있다. 본 명세서의 항체는 3개 또는 그 이상의 항원 결합 부위(가령, 4가 항체)를 갖는 다가 항체 (IgM 부류 이외의)일 수 있고, 이것은 항체의 폴리펩티드 사슬을 코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 용이하게 생산될 수 있다. 다가 항체는 이량체화 도메인 및 3 개 또는 그 이상의 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 힌지 영역을 포함한다 (또는 이로부터 구성된다). 이 시나리오에서, 항체는 Fc 영역과 이 Fc 영역의 아미노-말단의 3 개 이상의 항원 결합 부위를 포함할 것이다. 특정 구체예에서, 다가 항체는 3개 내지 8개의 항원 결합 부위를 포함한다(또는 구성한다). 이러한 구체예의 하나에서, 다가 항체는 4개의 항원 결합 부위를 포함한다(또는 구성한다). 다가 항체는 적어도 하나의 폴리펩티드 쇄 (*가령*, 2개의 폴리펩티드 쇄)를 포함하고, 이때 상기 폴리펩티드 쇄(들)은 2개 또는 그 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예로써, 상기 폴리펩티드 쇄(들)은 $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$를 포함하고, 이때 VD1은 제 1 가변 도메인이고, VD2는 제 2 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄이며, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩티드를 나타내며, n은 0 또는 1이다. 예로써, 상기 폴리펩티드 쇄(들)은 다음을 포함할 수 있다: VH-CH1-연성 링커-VH-CH1-Fc 영역 쇄; 또는 VH-CH1-VH-CH1-Fc 영역 쇄. 본 명세서에서 다가 항체는 적어도 2개 (*가령*, 4개)의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 더 포함할 수 있다. 본 명세서에서 다가 항체는 예로써, 약 2개 내지 약 8개 경쇄의 가변 도메인 폴리펩티드를 포함한다. 본 명세서에서 고려되는 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드는 경쇄 가변 도메인과, 임의선택적으로, CL 도메인을 더 포함한다.

[0437] **4.3.1.8** Fc 공학(Engineering)

[0438] Fc 공학에 의해 본원에서 제공된 항-PD-1 항체를 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 특정 구체예에서, 항체의 Fc 영역에 대한 변형은 항체의 작동체 기능의 감소 또는 제거를 초래한다. 특정 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCC, ADCP, 및/또는 CDC이다. 일부 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCC이다. 다른 구체예들에서, 상기 작동체 기능은 ADCP이다. 다른 구체예들에서, 상기 작동체 기능은 CDC이다. 한 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCC 및 ADCP이다. 한 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCC 및 CDC이다. 한 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCP 및 CDC이다. 한 구체예에서, 상기 작동체 기능은 ADCC, ADCP 및 CDC이다. 이것은 항체의 Fc 영역에 하나 또는 그 이상의 아미노산 치환을 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 위치 233-236의 IgG2 잔기 및 위치 327, 330 및 331의 IgG4 잔기를 사용하여, 인간 IgG1로의 치환은 ADCC 및 CDC를 크게 감소시키는 것으로 나타났다 (*가령*, Armour *등 외*, 1999, Eur. J. Immunol. 29(8):2613-24; 그리고 Shields *등 외*, 2001, J. Biol. Chem. 276(9): 6591-604 참고). 다른 Fc 변이체는 본 명세서의 다른 곳에서 제공된다.

[0439] 항체의 혈청 반감기를 늘리려면, 예를 들면, U.S. 특허 번호. 5,739,277에 기술된 바와 같이, 하나의 구조(salvage) 수용체 결합에피토프가 항체(특히 항체 단편)에 통합될 수 있다. 용어 "구조(salvage) 수용체 결합에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기 증가를 담당하는 IgG 분자 (*가령*, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4)의 Fc 영역의에피토프를 지칭한다.

[0440] **4.3.1.9** 대체 결합 물질

[0441] 본 명세서는 본 명세서에서 기술된 항체 항-PD-1와 동일한에피토프에 특이적으로 결합하는 비-면역글로블린 결합 물질을 포괄한다. 일부 구체예에서, 비-면역글로블린 결합 물질은 경쟁적 결합 분석에서 본 명세서의 항-PD-1 항체를 대체하는 물질 또는 대체되는 물질로 확인된다. 이들 대체 결합 물질은 당분야에 공지된, 예를 들면, 임의의 공작된 단백질 스캐폴드를 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드는 **표 1-2**에서 나타낸 하나 또는 그 이상의 CDRs을 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드는 리간드 결합 부위를 형성하는 4개의 초가변 루프를 지지하는 견고한 베타-배럴을 특징으로 하는 단백질 구조 인 리포칼린 스캐폴드(lipocalin scaffold)에 기초한 안티카린 (anticalins)을 포함한다. 신규한 결합 특이성은 기능적 디스플레이 및 유도된 선택과 함께, 루프 영역에서 표적 무작위 돌연변이 유발에 의해 조작될 수 있다(*가령,* Skerra, 2008, FEBS J. 275:2677-83 참고). 다른 적합한 스캐폴드는 다음을 포함할 수 있다: 예를 들면, 인간 피브로넥틴 III의 10번째 세포외 도메인에 기초하여 아데넥틴(adnectins), 또는 모노바디(monobodies) (*가령,* Koide and Koide, 2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109 참고); 스타필로코커스 단백질 A의 Z 도메인에 기초한 아피바디(affibodies) (*가령,* Nygren 등 외, 2008, FEBS J. 275:2668-76); 안키린 반복 단백질에 기초한 DARPins (*가령,* Stumpp *등 외,* 2008, Drug. Discov. To일 13:695-701 참고); 상기 인간 Fyn 단백질 키나제의 SH3 도메인에 기초한 피노머(fynomers) (*가령,* Grabulovski *등 외,* 2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204 참고);술포로부스 악시도라리우스(Sulfolobus acidolarius)의 Sac7d에 기초한 아피틴스(affitins) (*가령,* Krehenbrink *등 외,* 2008, J. Mol. Biol. 383:1058-68 참고); 인간 y-B-크리스탈린에 기초한 아피린스(affilins) (*가령,* Ebersbach *등 외,* 2007, J. Mol. Biol. 372:172-85 참고); 수용체 단백질의 막의 A 도메인에 기초한 아비머(avimers) (*가령,* Silverman *등 외,* 2005, Biotechnol. 23:1556-61 참고); 시스테인-풍부 녹틴(knottin) 펩티드 (*가령,* Kolmar, 2008, FEBS J. 275:2684-90 참고); 그리고 공작된 Kunitz-유형 억제제 (*가령,* Nixon and Wood, 2006, Curr. Opin. Drug. Discov. Dev. 9:261-68 참고). 검토용으로, 예를 들면, Gebauer and Skerra, 2009, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55 참고.

[0442] **4.3.2 항체 변이체**

[0443] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 PD-1에 결합하는 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들면, 이는 특이성, 열 안정성, 발현 수준, 작동체 기능, 글리코실화, 감소된 면역원 또는 용해도를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 항체의 결합 친화력 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 명세서에서 제공된 항-PD-1 항체에 추가하여, 항-PD-1 항체 변이체가 준비될 수 있다. 예를 들면, 항-PD-1 항체 변이체는 적절한 뉴클레오티드 변화를 인코딩 DNA 안으로 도입시키거나, 및/또는 원하는 항체 또는 폴리펩티드의 합성에 의해 준비될 수 있다. 아미노산 변화, 이를 테면, 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변화시키거나 또는 막 고정 특성을 변경시키는 것 등의, 항-PD-1 항체의 해독 후 과정을 변화시킬 수 있음을 당업자는 인식할 수 있을 것이다.

[0444] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 예를 들면, 상기 항체에 임의의 유형의 분자를 공유 부착시킴으로써 화학적으로 변형된다. 상기 항체 유도체는 예를 들면, 당화, 아세틸화, 페길화, 포스포릴화, 아미드화, 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질 등과의 결합 등으로 화학적으로 변형된 항체를 포함할 수 있다. 다양한 화학적 변형 중 임의의 것을 임의의 특정 화학적 절단, 아세틸화, 제형, 튜니카마이신의 대사 합성 등을 포함하는 공지된 기술에 의해 수행할 수 있다. 추가로, 상기 항체는 하나 또는 그 이상의 비-고전적 아미노산을 포함할 수 있다.

[0445] 변이는 항체 또는 폴리펩티드를 코딩하는 하나 또는 그 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있고, 이로써 고유의 서열 항체 또는 폴리펩티드와 비교하여 아미노산 서열이 변화하게된다. 아미노산 치환은 유사한 구조 및/또는 화학적 성질을 갖는 다른 아미노산, 예를 들어, 류신의 세린으로의 치환, 가령, 보존적 아미노산 치환과 같은 하나의 아미노산의 치환의 결과일 수 있다. 삽입 또는 결실은 임의로 약 1 내지 5개의 아미노산 범위일 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 치환, 결실, 또는 삽입은 고유 분자와 비교하여 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환, 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 특이적 구체예에서, 치환은 하나 또는 그 이상의 예측된 비-필수 아미노산 잔기에서 이루어진 보존적 아미노산 치환이다. 허용된 변이는 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 만들고, 전장 또는 성숙한 서열에 의해 나타나는 활성에 대한 결과 변이체를 시험함으로써 결정될 수 있다.

[0446] 아미노산 서열 삽입은 한 개 잔기에서 수백 또는 그 이상의 잔기가 함유된 폴리펩티드 범위, 뿐만 아니라 단일

또는 다수의 아미노산 잔기의 서열내 삽입이 포함된 아미노-및/또는 카르복실-말단 융합을 포함한다. 말단 삽입의 예로는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 상기 항체 분자의 다른 삽입 변이체들은 효소 (예로써 (*가령,* 항체-지향된 효소 프로드럭 치료법의 경우) 또는 상기 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩티드에 항체의 N-또는 C-말단의 융합을 포함한다.

[0447] 항체의 생물학적 성질에 있어서의 실질적인 변형은 (a) 시트 또는 나선 형태와 같이 치환 영역에서 폴리펩티드 기본골격의 구조, (b) 표적 부위에서 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측부의 벌크(bulk) 유지에 대한 효과가 현저하게 다른 치환체를 선택함으로써 달성된다. 대안으로, 특성을 유지시키거나 또는 현저하게 변화시키지 않도록 보존성 (예를 들어, 유사한 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산 그룹 내에서) 치환이 이루어질 수 있다. 아미노산은 측쇄의 성질에 있어서의 유사성에 따라 분류될 수 있다 (*가령,* Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975) 참고): (1) 비-극성: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) 비하전된 극성: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) 산성: Asp (D), Glu (E); 그리고 (4) 염기성: Lys (K), Arg (R), His(H).

[0448] 대안으로, 자연적으로 발생하는 잔기는 공통의 사슬 특성에 기초하여 그룹으로 나누어질 수 있다 : (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 쇄 방향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; 그리고 (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0449] 비-보존성 치환들은 한 클래스의 멤버를 또다른 클래스로 교환을 수반한다. 그러한 치환된 잔기는 또한 보존적 치환 부위 또는 나머지 (보존되지 않은) 부위에 도입될 수 있다. 따라서, 한 구체예에서, PD-1에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 본 명세서에서 제공된 뮤린 단일클론 항체의 아미노산 서열에 대하여 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, PD-1에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 **표 1-6**에서 제시된 아미노산 서열에 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, PD-1에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 **표 2**에서 제시한 VH CDR 아미노산 서열 및/또는 **표 1**에서 제시한 VL CDR 아미노산 서열에 대하여 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 VH CDR 및/또는 VL CDR 아미노산 서열을 포함한다. 변형은 이를 테면, 올리고뉴클레오티드-매개 (부위-지향) 돌연변이 유발, 알라닌 스캐닝 및 PCR 돌연변이 유발과 같은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 상기 항-PD-1 항체 변이체 DNA를 만들기 위하여 클론된 DNA에 부위-지향된 돌연변이생성 (*가령,* Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 그리고 Zoller *등 외,* 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487-500 참고), 카세트 돌연변이생성 (*가령,* Wells *등 외,* 1985, Gene 34:315-23 참고), 또는 다른 공지의 기술을 실행할 수 있다.

[0450] 항-PD-1 항체의 적절한 형태를 유지하는데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 예를 들어, 알라닌 또는 세린과 같은 또 다른 아미노산으로 치환되어 분자의 산화 안정성을 향상시키고 비정상적인 가교 결합을 방지할 수 있다 . 반대로, 안정성을 향상시키기 위해 시스테인 결합 (들)을 항-PD-1 항체에 첨가할 수 있다 (*가령,* 상기 항체는 항체 단편, 이를 테면, Fv 단편이다).

[0451] 일부 구체예에서, 본 명세서의 항-PD-1 항체 분자는"탈-면역화된(de-immunized)" 항체다."탈-면역화된" 항 PD-1 항체는 인간화 또는 키메라 항-PD-1 항체로부터 유래된 항체이며, 이것은 각각 원래의 비-탈-면역화 항체와 비교하여, 아미노산 서열에서 항체의 면역원성의 감소를 초래하는 하나 이상의 변경을 갖는다. 이러한 항체 돌연변이를 생성하는 절차 중 하나는 항체 분자의 T 세포에피토프의 동정 및 제거를 포함한다. 제 1 단계에서, 항체 분자의 면역원성은 여러 방법, 예를 들어, 당업계에 공지된 T 세포에피토프의 시험관내 결정 또는 그러한 에피토프의 가상환경(*in silico*) 예측에 의해 결정될 수 있다. 일단 T 세포에피토프 기능에 대한 결정적인 잔기가 확인되면, 면역원성을 제거하고 항체 활성을 유지하기 위해, 돌연변이를 일으킬 수 있다. 검토용으로, 예를 들면, Jones *등 외,* 2009, Methods in Molecular Biology 525:405-23 참고한다.

[0452] **4.3.2.1** *시험관내 친화력 성숙*

[0453] 일부 구체예에서, 안정성, 또는 발현 수준과 같은 개선된 특성을 갖는 항체 변이체는 시험관내 친화력 성숙에 의해 제조될 수 있다. 천연 프로토타입과 마찬가지로, 시험관 내 친화력 성숙은 돌연변이와 선택의 원리에 기

초한다. 항체의 라이브러리는 유기체 (가령, 파지, 박테리아, 효모 또는 포유류 세포)의 표면 상에서 Fab, scFv 또는 V 도메인 단편으로, 또는 이들의 인코딩 mRNA 또는 DNA과 연합(가령, 공유 또는 비-공유) 되어 디스플레이된다. 표시된 항체의 친화력 선택은 항체를 인코딩하는 유전 정보를 담고 있는 유기체 또는 복합체의 분리를 허용한다. 파지 디스플레이와 같은 디스플레이 방법을 이용한 돌연변이 및 선별의 2 내지 3 회의 라운드는 일반적으로 낮은 나노몰 범위의 친화력을 갖는 항체 단편을 초래한다. 친화력 발달된 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화력 가질 수 있다.

[0454] 파지 디스플레이는 항체의 표시 및 선택을 위한 널리 알려진 방법이다. 항체는 박테리오파지 외피 단백질에 대한 융합체로서, Fd 또는 M13 박테리오파지의 표면 상에 표시된다. 선택에는 파지가 표시된 항체가 표적에 결합할 수 있도록 항원에 노출시키는 과정이 포함되며, 이를 패닝 (panning)이라고 한다. 항원에 결합된 파지를 회수하여, 박테리아를 감염시켜 추가 선택을 위한 파지를 만든다. 검토를 위하여, 예를 들면, Hoogenboom, 2002, Methods. Mol. Biol. 178:1-37; 그리고 Bradbury and Marks, 2004, J. Immunol. Methods 290:29-49 참고한다.

[0455] 이스트 디스플레이 시스템에서 (*가령,* Boder *등 외,* 1997, Nat. Biotech. 15:553-57; 그리고 Chao *등 외,* 2006, Nat. Protocols 1:755-68 참고), 상기 항체는 단일-쇄 가변 융합(scFv)으로 디스플레이될 수 있으며, 이때 중쇄와 경쇄는 연성 링커에 의해 연결된다. scFv는 효모 응집소 단백질 Aga2p의 부착 서브유닛에 융합되고, Aga1p에 이황화 결합을 통해 효모 세포벽에 부착된다. Aga2p를 통한 단백질 디스플레이는 단백질을 세포 표면으로부터 멀리 돌출시켜, 효모 세포벽상의 다른 분자와의 잠재적인 상호 작용을 최소화시킨다. 자성 분리 및 유동 세포 계측법을 사용하여 향상된 친화력 또는 안정성을 갖는 항체를 선택하기 위해 라이브러리를 스크리닝한다. 관심대상의 가용성 항원에 대한 결합은 효모를 바이오틴화 항원 및 형광단에 접합된 스트렙트아비딘과 같은 2 차 시약으로 라벨링함으로써 결정된다. 항체의 표면 발현의 변화는 scFv에 인접한 헤마글루티닌 또는 c-Myc에피토프 태그의 면역 형광 라벨링를 통해 측정될 수 있다. 발현은 표시된 단백질의 안정성과 상관 관계가 있는 것으로 나타났고, 따라서 항체는 안정성 뿐만 아니라 친화력을 위해 선택될 수 있다(*가령,* Shusta *등 외,* 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56 참고). 효모 디스플레이의 또 다른 이점은 디스플레이되는 단백질이 진핵 세포 효모 세포의 소포체 안에서 폴드되는데, 이는 소포체 세페론(chaperones) 및 품질-관리 기전을 활용한다. 일단 성숙이 완료되면, 항체 친화력은 효모의 표면에 표시되는 동안 편리하게"적정"될 수 있고, 각 클론의 발현 및 정제의 필요성을 제거한다. 효모 표면 디스플레이의 이론적 한계는 다른 디스플레이 방법보다 작은 기능 라이브러리 크기인데; 그러나, 최근의 접근법은 효모 세포의 교배 시스템을 이용하여 크기가 $10^{14}$로 추정되는 조합 다양성을 창출한다 (*가령,* U.S. 특허 공개 2003/0186374; 그리고 Blaise *등 외,* 2004, Gene 342:211-18).

[0456] 리보솜 디스플레이에서, 항체-리보솜-mRNA (ARM) 복합체가 무-세포계에서 선택을 위해 생성된다. 특정 항체 라이브러리를 코딩하는 DNA 라이브러리는 종결 코돈이 없는 스페이서 서열에 유 전적으로 융합되어 있다. 이 스페이서 서열은 해독될 때 여전히 펩티딜 tRNA에 부착되어 리보솜 터널을 점유하고, 따라서 관심대상 단백질이 리보솜 밖으로 튀어 나오게 한다. mRNA, 리보솜 및 단백질의 생성된 복합체는 표면 결합 리간드에 결합할 수 있고, 리간드와의 친화력 포획 (affinity capture)을 통해 항체와 그 암호화 mRNA의 동시 분리를 가능하게 한다. 그런 다음 리보솜 결합 mRNA를 역전사시켜 다시 cDNA로 만들고, 그 후 돌연변이 유발을 거쳐 선택의 다음 라운드에 사용될 수 있다 (*가령,* Fukuda *등 외,* 2006, Nucleic Acids Res. 34:e127 참고). mRNA 표시에서 퓨로마이신을 어댑터 분자로 사용하여 항체와 mRNA 사이의 공유 결합을 확립한다 (Wilson *등 외,* 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55).

[0457] 이 방법은 전반적으로 시험관에서 수행되기 때문에, 다른 선택 기술보다 두 가지 주요 이점을 제공한다. 첫째, 라이브러리의 다양성은 세균 세포의 형질전환 효율에 의해 제한되지 않고, 테스트 튜브에 존재하는 리보솜 및 다른 mRNA 분자의 수에 의해서만 제한된다. 둘째, 무작위 돌연변이는 각 선택 라운드 후에, 예를 들어, 교정하지 않은 (non-proofreading) 중합 효소에 의해 쉽게 도입될 수 있는데, 그 이유는 임의의 다각화 (diversification) 단계 후 라이브러리는 형질변형되어서는 안되기 때문이다.

[0458] 포유류 세포 디스플레이 시스템 (*가령,* Bowers *등 외,* 2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60 참고)에서, IgG의 완전한 인간 라이브러리는 예비결합된 D (J) 영역에 결합된 생식계역 서열 V-유전자 분획을 기초로 하여 구성된다. 중쇄 및 경쇄에 대한 전장 V 영역을 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역과 조립하고 포유류 세포주 (*가령,* HEK293)에 형질 감염시켰다. 형질 감염된 라이브러리를 확장시키고, 스트렙타비딘 (SA)-결합 자성 비드에 대해 여러 차례의 음성 선별을 실시하고, 바오티닐화된 표적 단백질, 펩티드 단편 또는에피토프로 코팅된 SA-결합 자성 비드에 대한 포지티브 선별을 반복하였다. 양성으로 선택된 세포를 확장한 다음, FACS 라운드로

분류하여 표적 단백질, 펩티드 단편 또는에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 나타내는 단일 세포 클론을 단리한다. 이들 단일 세포 클론의 중쇄 및 경쇄 짝은 추가 성숙을 위하여 AID로 다시 형질감염된다. AID-유발성 체세포 돌연변이와 함께, 포유류 세포 디스플레이의 여러 라운드는 높은 특이성, 고친화력 항체를 만든다.

[0459] 다양성은 목표된 방식 또는 무작위 도입을 통해 항체 라이브러리의 CDR 또는 전체 V 유전자에 도입될 수 있다. 전자의 접근법은 고수준 또는 저수준의 돌연변이유발을 통해 항체의 모든 CDR을 순차적으로 표적화하거나, 또는 체세포 돌연변이의 격리된 핫스팟(hot spots)을 표적으로 하는 것을 포함하거나 (*가령,* Ho *등 외,* 2005, J. Biol. Chem. 280:607-17 참고) 또는 실험적 기초 또는 구조상의 이유로 친화력에 영향을 미칠 것으로 의심되는 잔기를 표적으로 하는 것을 포함한다. 특이적 구체예에서, 체세포 돌연변이는 AID-촉발된 체세포 돌연변이에 의해, 예를 들어 SHM-XEL™ 플랫폼(AnaptysBio, San Diego, CA)을 이용하여 실행된다. 무작위 돌연변이는 대장균 돌연변이 균주, DNA 중합효소, 또는 RNA 복제효소로 오류가 발생하기 쉬운 복제를 사용하여 전체 V 유전자에 도입될 수 있다 (*가령,* Hawkins *등 외,* 1992, J. Mol. Biol. 226:889-96 참고). 다양성은 DNA 셔플링 또는 유사한 기술을 통해 자연적으로 다양한 지역을 대체함으로써 도입될 수도 있다 (*가령,* Lu *등 외,* 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507; U.S. 특허 번호. 5,565,332 및 6,989,250 참고). 프레임워크-영역 잔기 안으로 연장되는 대체 기술 표적 초가변 루프(*가령,* Bond *등 외,* 2005, J. Mol. Biol. 348:699-709 참고)는 CDRs에 루프 삭제 및 삽입을 사용하거나, 하이브리드화 기반의 다양화를 사용한다 (*가령,* U.S. 특허 공개 번호. 2004/0005709). CDR에서 다양성을 생성하는 추가적인 방법은 예를 들어, U.S. 특허 번호. 7,985,840에서 공개된다. 항체 라이브러리 및/또는 항체 친화력 성숙을 만드는데 이용될 수 있는 추가 방법들은 *가령,* U.S. 특허 번호. 8,685,897 및 8,603,930, 및 U.S. 공개 번호. 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855, 및 2009/0075378에 기술되며, 이들 각각은 본 명세서에서 참고자료에 편입된다.

[0460] 라이브러리의 스크리닝은 당분야에 공지된 다양한 기술에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들면, PD-1은 고형 지지체, 컬럼, 핀, 또는 셀룰로오스/폴리(비닐리덴 플로라이드) 막/다른 필터 상에 고정되고, 흡착 플레이트에 고착된 숙주 세포 상에서 발현되고, 또는 세포 분류에 이용되거나, 또는 스트렙타비딘-피복된 비드로 포획을 위하여 바이오틴에 접합되거나 또는 디스플레이 라이브러리 패닝을 위한 임의의 다른 방법에 이용될 수 있다.

[0461] *시험관내* 친화력 성숙 방법에 대한 검토는 *가령,* Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16; Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51; 그리고 본 명세서에서 제시된 참고자료를 참고한다.

[0462] **4.3.2.2** 항-PD-1 항체의 변형

[0463] 항-PD-1 항체의 공유 변형은 본 명세서의 범위 안에 포함된다. 공유 결합 변형은 항-PD-1 항체의 표적화된 아미노산 잔기와 항-PD-1 항체의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시키는 것을 포함한다. 다른 변형에는 대응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기 각각에 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 탈아미화, 프롤린 및 리신의 히드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기들의 히드록실기의 포스포릴화, 리신, 아르기닌, 그리고 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화 (가령, Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983) 참고), N-말단 아민의 아세틸화, 및 임의의 C-말단 카르복실산기의 아미드화를 포함한다.

[0464] 본 발명의 범위에 포함된 항-PD-1 항체의 공유 변형의 다른 유형에는 상기 항체 또는 폴리펩티드의 고유한 글리코실화 패턴의 변경(*가령,* Beck *등 외,* 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 그리고 Walsh, 2010, Drug Discov. To일 15:773-80 참고), 및 다양한 비단백질성 중합체, *가령,* 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌중 임의의 하나에 예를 들면, U.S. 특허 번호. 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; 또는 4,179,337에서 제시된 방식으로 상기 항체를 연계시키는 것을 포함한다.

[0465] 본 명세서의 항-PD-1 항체는 또다른, 이형 폴리펩티드 또는 아미노산 서열, 예를 들면,에피토프 테그 (*가령,* Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33 참고) 또는 IgG 분자의 Fc 영역 (*가령,* Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow and Ashkenazi eds., 1999) 참고)에 융합된 항-PD-1을 포함하는 키메라 분자를 만들기 위하여 또한 변형될 수 있다.

[0466] PD-1 항원 및 이형 폴리펩티드에 결합하는 본 명세서에서 제공된 항체를 포함하는 융합 단백질 또한 본 명세서에서 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 항체가 융합되는 이형 폴리펩티드는 세포 표면-발현된 PD-1을 갖는 세포에 상기 항체를 표적화시키는데 유용하다.

[0467] PD-1 항원에 결합하는 항체 패널이 또한 본 명세서에서 제공된다. 특이적 구체예에서, 항체 패널은 PD-1 항원에 대하여 상이한 연합 속도, 상이한 해리 속도, 상이한 친화력, 및/또는 PD-1 항원에 대한 상이한 특이성을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 패널은 약 10개, 약 25개, 약 50개, 약 75개, 약 100개, 약 125개, 약 150개, 약 175개, 약 200개, 약 250개, 약 300개, 약 350개, 약 400개, 약 450개, 약 500개, 약 550개, 약 600개, 약 650개, 약 700개, 약 750개, 약 800개, 약 850개, 약 900개, 약 950개, 또는 약 1000개의 항체 또는 그 이상을 포함하거나, 또는 이로 구성된다. 항체 패널은 예를 들면, 96-웰 또는 384-웰 플레이트에서 분석 이를 테면, ELISAs에 이용될 수 있다.

[0468] **4.3.3 항-PD-1 항체의 준비**

[0469] 항-PD-1 항체는 항-PD-1 항체를 인코딩 핵산을 함유하는 벡터로 형질전환되거나 형질 감염된 세포를 배양함으로써 생성될 수 있다. 본원의 항체의 폴리펩티드 성분을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 표준 재조합 기술을 사용하여 수득할 수 있다. 원하는 폴리뉴클레오티드 서열은 항체 생산 세포, 이를 테면, 하이브리도마 세포로부터 단리되고, 서열화될 수 있다. 대안으로, 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 일단 수득되면, 폴리펩티드를 인코딩하는 서열을 숙주 세포에서 이종 폴리뉴클레오티드를 복제 및 발현할 수 있는 재조합 벡터에 삽입한다. 당해 분야에서 이용 가능하고 공지된 많은 벡터가 본 개시의 목적으로 사용될 수 있다. 적절한 벡터의 선택은 주로 벡터에 삽입되는 핵산의 크기 및 벡터로 형질 전환되는 특정 숙주 세포에 좌우될 것이다. 본 명세서의 항체 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 세포, 이를 테면, 그램-음성 또는 그램-양성 유기체 포함하는 아르케박테리아(Archaebacteria) 및 유박테리아(Eubacteria), 진핵 미생물, 이를 테면, 필라멘트성 곰팡이 또는 효모, 무척추동물 세포, 이를 테면, 곤충 또는 식물 세포, 및 척추동물 세포 이를 테면, 포유류 숙주 세포 계통을 포함한다. 숙주 세포를 상기 발현 벡터로 형질전환시키고, 프로모터 유도, 형질 전환체 선택, 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자의 증폭을 위해 적절하게 변형된 통상적인 영양 배지에서 배양한다. 숙주 세포에 의해 생성된 항체는 당 업계에 공지된 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 정제한다.

[0470] 벡터 구축, 발현, 및 정제를 포함하는 항체 생산 당법은 다음에 더 기술된다: Plückthun *등 외,* Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation 203-52 (McCafferty *등 외,* eds., 1996); *E. coli Expression and Purification of Fab Antibody Fragments*, *in* Current Protocols in Protein Science (2009); Tachibana and Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherischia coli*, *in* Antibody Expression and Production (Al-Rubeai ed., 2011); 그리고 Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic(An ed., 2009).

[0471] 물론, 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 항-PD-1 항체를 제조할 수 있음이 고려된다. 예로써, 적절한 아미노산 서열, 또는 이의 일부는 고형-상 기술을 이용한 직접 펩티드 합성에 의해 만들어질 수 있다 (*가령,* Stewart *등 외,* Solid-Phase Peptide Synthesis (1969); 그리고 Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54 참고). *시험관내* 단백질 합성은 수작업 기술 또는 자동화를 사용하여 수행될 수 있다. 항-PD-1 항체의 다양한 부분을 별도로 화학적으로 합성하고 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 결합시켜 원하는 항-PD-1 항체를 생성시킬 수 있다. 대안으로, 항체를 발현하도록 조작된 유전자삽입 동물의 세포 또는 체액, 예컨대, 예를 들면, U.S. 특허 번호. 5,545,807 및 5,827,690에서 기술된 바와 같이, 우유로부터 항체를 정제할 수 있다.

[0472] **4.3.4 면역접합체들**

[0473] 본 명세서는 또한 합성 링커에 의해 하나 또는 그 이상의 비-항체 제제에 공유 결합된 본 발명의 항-PD-1 항체 중 어느 하나를 포함하는 접합체를 제공한다.

[0474] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 항체는 *가령,* 진단 또는 탐지가능한 분자에 접합된 또는 재조합적으로 융합된다. 접합된 또는 재조합적으로 융합된 항체는 예를 들면, PD-1-매개된 질환의 개시, 발달, 진행 및/또는 심각성을 모니터하거나 또는 진단하는데 유용할 수 있다.

[0475] 이러한 진단 및 탐지는 다음을 포함하는 탐지가능한 물질에 상기 항체를 커플링시킴으로써 실시된다: 이를 테면, 양고추냉이 과산화효소, 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 또는 아세틸콜린에스테라제를 포함하나 이에 국한되지 않는 다양한 효소; 이를 테면, 스트렙타아비딘/바이오틴 또는 아비딘/바이오틴을 포함하나, 이에 국한되지 않는 보철기; 이를 테면, 움벨리페론(umbelliferone), 플루오레신, 플로오레신 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플로오레신, 염화 단실, 또는 피코에리틴을 포함하나, 이에 국한되지 않는 형

광 물질; 이를 테면, 루미놀을 포함하나, 이에 국한되지 않는 발광 물질; 이를 테면, 루시러파제, 루시페린, 또는 아에퀴론을 포함하나 이에 국한되지 않는 생물발광 물질; 아크리디니움 기반 화합물 또는 HALOTAG를 포함하나, 이에 국한되지 않는 화학발광 물질; 이를 테면, 요오드($^{131}$I, $^{125}$I, $^{123}$I, 및 $^{121}$I), 탄소 ($^{14}$C), 황($^{35}$S), 트리티움($^{3}$H), 인디움($^{115}$In, $^{113}$In, $^{112}$In, 및 $^{111}$In), 테크네튬 ($^{99}$Tc), 탈리움($^{201}$Ti), 갈륨($^{68}$Ga 및 $^{67}$Ga), 팔라디움 ($^{103}$Pd), 몰리브데늄($^{99}$Mo), 세논($^{133}$Xe), 플루오린 ($^{18}$F), $^{153}$Sm, $^{177}$Lu, $^{159}$Gd, $^{149}$Pm, $^{140}$La, $^{175}$Yb, $^{166}$Ho, $^{90}$Y, $^{47}$Sc, $^{186}$Re, $^{188}$Re, $^{142}$Pr, $^{105}$Rh, $^{97}$Ru, $^{68}$Ge, $^{57}$Co, $^{65}$Zn, $^{85}$Sr, $^{32}$P, $^{153}$Gd, $^{169}$Yb, $^{51}$Cr, $^{54}$Mn, $^{75}$Se, $^{113}$Sn, 또는 $^{117}$Sn을 포함하나, 이에 국한되지 않는 방사능활성 물질; 다양한 양전자 방출 단층 촬영을 사용하여 양전자 방출 금속; 및 비-방사성 상자성 금속 이온.

[0476] 융합 단백질의 생성, 뿐만 아니라 이의 이용을 위하여, 이형 단백질 또는 폴리펩티드 (또는 이의 단편, 예를 들면, 약 10개, 약 20개, 약 30개, 약 40개, 약 50개, 약 60개, 약 70개, 약 80개, 약 90개, 또는 약 100개의 아미노산으로된 폴리펩티드)에 재조합적으로 융합된 또는 화학적으로 접합된(공유 또는 비-공유 접합) 항체가 또한 본 명세서에서 기술된다. 특히, 본 명세서에서 제공된 항체의 항원-결합 단편 (*가령,* Fab 단편, Fc 단편, Fv 단편, F(ab)$_2$ 단편, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인, 또는 VL CDR) 및 이형 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질이 본 명세서에서 제공된다. 한 구체예에서, 상기 항체가 융합되는 이형 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드는 특정 세포 유형, 이를 테면, PD-1을 발현하는 세포에 상기 항체를 표적화시키는데 유용하다. 예를 들면, 특정 세포 유형에 의해 발현되는 세포 표면 수용체에 결합하는 항체는 본 명세서에서 제공된 변형된 항체에 융합되거나 또는 접합될 수 있다.

[0477] 더욱이, 본 명세서에서 제공된 항체는 표지 또는 "테그(tag)" 서열, 이를 테면, 정제를 용이하게 하기 위한 펩티드에 융합될 수 있다. 특이적 구체예에서, 상기 표지 또는 테그 아미노산 서열은 헥사-히스티딘 펩티드, 이를 테면, 여러가지 중에서도 pQE 벡터 (*가령,* QIAGEN, Inc. 참고)에서 제공되는 테그이며, 이들중 많은 것들이 시판되고 있다. 예를 들면, Gentz *등 외,* 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-24에서 기술된 바와 같이, 헥사-히스티딘이 상기 융합 단백질의 편리한 정제를 위하여 제공된다. 정제에 유용한 다른 펩티드 테그는 인플루엔자 헤마글루티딘 단백질 (Wilson *등 외,* 1984, Cell 37:767-78)로부터 유도된에피토프에 상응하는 헤마글루티딘("HA") 테그 및 "FLAG" 테그를 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0478] 항체에 모이어티(폴리펩티드 포함)를 융합 또는 접합시키는 방법은 공지되어 있다(*가령,* Arnon *등 외, Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy, in* Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld *등 외,* eds., 1985); Hellstrom *등 외, Antibodies for Drug Delivery, in* Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson *등 외,* eds., 2d ed. 1987); Thorpe, *Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review, in* Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera *등 외,* eds., 1985); *Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy, in* Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin *등 외,* eds., 1985); Thorpe *등 외,* 1982, Immunol. Rev. 62:119-58; U.S. 특허 번호. 5,336,603; 5,622,929; 5,359,046; 5,349,053; 5,447,851; 5,723,125; 5,783,181; 5,908,626; 5,844,095; 그리고 5,112,946; EP 307,434; EP 367,166; EP 394,827; PCT 공개 WO 91/06570, WO 96/04388, WO 96/22024, WO 97/34631, 및 WO 99/04813; Ashkenazi *등 외,* 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39; Traunecker *등 외,* 1988, Nature, 331:84-86; Zheng *등 외,* 1995, J. Immunol. 154:5590-600; 그리고 Vil *등 외,* 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41).

[0479] 융합 단백질은 예를 들어, 유전자 셔플링, 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링 (집합 적으로"DNA 셔플링"이라고 함) 기술을 통해 생성될 수 있다. DNA 셔플링 (shuffling)은 예를 들어, 보다 높은 친화력 및 보다 낮은 해리 속도를 갖는 항체를 포함하여 본원에 제공된 항-PD-1 항체의 활성을 변화시키는 데 사용될 수 있다 (*가령,* U.S. 특허 번호. 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; 그리고 5,837,458; Patten *등 외,* 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson *등 외,* 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; 그리고 Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-13 참고). 항체 또는 인코딩된 항체는 재조합하기 전, 오류-유발(error-prone) PCR, 랜덤 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의한 무작위 돌연변이 유발을 통해 변형될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 하나 또는 그 이상의 이형 분자의 하나 또는 그 이상의 성분, 모티프, 절편, 부분, 도메인, 단편, 등과 복합될 수 있다.

[0480] 본 명세서에서 제공된 항체는 예를 들면, U.S. 특허 번호. 4,676,980에서 기술된 바와 같이 항체 이형접합을 형성하기 위하여 제 2 항체에 또한 접합될 수 있다.

[0481] 본 명세서에서 제공되는 PD-1에 결합하는 항체는 고형 지지체에 또한 부착될 수 있는데, 이는 표적 항원의 면역분석 또는 정제에 특히 유용하다. 이러한 고형 지지대는 유리, 셀룰로오즈, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0482] 상기 링커는 세포 안에서 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는"절단가능한 링커"일 수 있지만, 본 명세서에서는 비-절단가능한 링커 또한 고려된다. 본 명세서의 접합체에 사용가능한 링커에는 산 불안정 링커 (*가령,* 히드라존 링커), 디술파이드-함유 링커, 펩티다제-민감성 링커 (*가령,* 아미노산, 예를 들면, 발린 및/또는 시트룰린 이를 테면, 시트룰린-발린 또는 페닐알라닌-리신을 포함하는 펩티드 링커), 광불안정 링커, 디메틸 링커 (*가령,* Chari *등 외,* 1992, Cancer Res. 52:127-31; 그리고 U.S. 특허 번호. 5,208,020), 티오에테르 링커, 또는 다중약물 운종자-매개된 저항을 회피하기 위하여 기획된 친수성 링커 (*가령,* Kovtun *등 외,* 2010, Cancer Res. 70:2528-37 참고)가 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0483] 상기 항체 및 물질의 접합물은 다양한 이중기능적 단백질 커플링 물질, 이를 테면, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술포-EMCS, 술포-GMBS, 술포-KMUS, 술포-MBS, 술포-SIAB, 술포-SMCC, 술포-SMPB, 및 SVSB (숙시니미딜-(4-비닐술폰) 벤조에이트)를 포함할 수 있다. 본원은 또한 항체 및 제제의 접합체가 당업계에 개시된 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있음을 고려한다 (*가령,* Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2d ed. 2008) 참고).

[0484] 항체 및 제제에 대한 통상적인 접합 전략은 Lys 잔기의 ε-아미노기 또는 Cys 잔기의 티올 기와 관련된 무작위 접합 화학에 기반하며, 이로 인해 이종(heterogenous) 접합체가 생성된다. 최근에 개발된 기술은 항원에 부위-특이적 결합을 허용하여 균질 로딩을 유도하고, 변경된 항원-결합 또는 약물 동태학을 갖는 접합 하위집단을 회피한다. 여기에는 반응성 티올 그룹을 제공하고, 면역글로불린 폴딩 및 어셈블리를 교란시키지 않거나 항원 결합을 변경시키지 않는 중쇄 및 경쇄 상의 위치에서의 시스테인 치환을 포함하는"티오마브(thiomabs)"의 공학이 포함된다(*가령,* Junutula *등 외,* 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52; 그리고 Junutula *등 외,* 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32 참고). 또 다른 방법에서, 셀레노시스테인은 종결에서 셀레노시스테인 삽입까지 종결 코돈 UGA를 재코딩함으로써, 항체 서열에 동시 해독적으로 삽입되고, 이는 다른 천연 아미노산의 존재 하에 셀레노시스테인의 친핵성 셀레놀 그룹에서 부위 특이적 공유 결합을 가능하게 한다(*가령,* Hofer *등 외,* 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56; 그리고 Hofer *등 외,* 2009, Biochemistry 48(50):12047-57 참고).

[0485] **4.4 상기 항체 및 이의 조성물을 사용하는 방법**

[0486] 대상에서 면역 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 상기 면역 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 상기 대상에게 본 명세서에서 제공하는 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 대상에서 면역 장애를 관리하는 방법이 또한 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 상기 면역 장애를 관리하는데 효과적인 양으로 상기 대상에게 본 명세서에서 제공하는 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 대상에서 면역 장애를 예방하는 방법이 또한 본 명세서에서 제공된다. 특정 구체예에서, 상기 방법은 상기 면역 장애를 예방하는데 효과적인 양으로 상기 대상에게 본 명세서에서 제공하는 PD-1 결합 단백질을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 면역 장애를 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 면역 장애가 있을 위험을 가진다. 한 구체예에서, 상기 대상은 이를 필요로 하는 대상이다. 특이적 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질은 PD-1 본 명세서에서 제공된 항체다. 특정 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질은 본 명세서에서 제공된 PD-1 항체의 항원 결합 단편이다.

[0487] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 염증성 질환은 포도막염이다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 특이적 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환, 이를 테면, 류마티스성 관절염, 크론 질환, 건선, 건선 관절염, 다발성 경화증, 루푸스, 강직성 척추염, I형 당뇨병, 쇼그렌 증후군, 궤양성 대장염, 시신경 척수염, 소아 지방변증 질환, 경피증, 및 일시적 동맥염이다. 일부 구체예에서, 상기 루푸스는 SLE, CLE, 또는 루푸스 신염이다. 다양한 방법 본 명세서의 다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 예를 들면, 아토피성 피부염, 과민성 혈관염, 및 알레르기, *가령,* 알레르기성 천식 알레르기성 천식 , 알레르기성 비염 (고초열), 심마진 (두드러기), 및 아나필락시스(anaphylaxis)를 포함하는 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다.

[0488] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 한 구체예에서,

상기 자가면역 질환은 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 I형 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 쇼그렌 증후군이다. 추가 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 경피증이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스 신염이다.

[0489] 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 아토피성 피부염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 혈관염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 천식이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 비염 (고초열)이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 심마진 (두드러기)이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 아나필락시스다.

[0490] 대상의 면역 장애와 관련하여 사용되는 용어"T 세포 과민증"은 일시적 또는 만성의 비정상적으로 높은 T 세포 작동체 기능을 나타낸다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포 작동체 기능은 TH2 사이토킨의 분비를 포함한다. 예시적인 TH2 사이토킨은 IL-2, IL-4, IL-9, IL-13, IL-31, 및 TSLP를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 IL-2이다. 또다른 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 IL-4이다. 또다른 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 IL-9이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 IL-13이다. 한 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 IL-31이다. 또다른 구체예에서, 상기 TH2 사이토킨은 TSLP이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8., 9 또는 10가지 상이한 TH2 사이토킨의 일시적 또는 만성적으로 높은 수준을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 IL-2, IL-4, IL-9, IL-13, IL-31, 및 TSLP로 구성된 군에서 선택된 2, 3, 4, 5, 또는 6가지 사이토킨의 일시적 또는 만성적으로 높은 수준을 갖는다.

[0491] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 제공된 다양한 방법은 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프를 포함하는 PD-1에 결합하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 인간 및/또는 시아노 PD-1에 결합한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 한 구체예에서, 항체는 인간 PD-1에 결합한다. 또다른 구체예에서, 항체는 시아노 PD-1에 결합한다. 또다른 구체예에서, 항체는 인간 PD-1 및 시아노 PD-1에 결합한다. 일부 구체예에서, 항체는 인간 PD-1에 결합하지 않으며, 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 항체는 시아노 PD-1에 결합하지 않으며, 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 인간 PD-1, 시아노 PD-1에 결합하고, 설치류 PD-1 (*가령,* 마우스 PD-1)에 결합하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-L1 또는 PD-L2이 PD-1 폴리펩티드에 결합하는 것을 차단하지 않는다. 다른 구체예들에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD-1 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드 단편, PD-1 펩티드, 또는 PD-1에피토프을 비롯한 PD-1을 포함하는, 인간화된 항체 (*가령,* 인간 불변 영역 포함) 다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 본 명세서에서 제공된 뮤린 단일클론 항체중 임의의 하나의 VH 영역, VL 영역, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3, 이를 테면, **표 1-6**에서 제공되는 아미노산 서열을 포함한다 따라서, 일부 구체예들에서, 본 명세서에 제공된 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편은 본 명세서에서 다음으로부터 1, 2, 및/또는 3개의 중쇄 CDRs 및/또는 1, 2, 및/또는 3개의 경쇄 CDRs를 포함한다: **표 1-2**에서 나타낸 바와 같이, (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6.

[0492] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 1-2**에서 확인되는 6개의 CDRs, 예를 들면, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3 을 포함하거나, 또는 이로 구성된 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 6개 미만의 CDRs을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 1-2**에서 확인되는 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 구성된 군에서 선택된 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 다음으로 구성된 군에서 선택된 단일클론 항체의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3중 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된다: 본 명세서에서 기술된 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항

체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 그리고 (f) 상기 항체 PD1AB-6. 따라서, 일부 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 1-2**에서 확인되는 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, 및/또는 VL CDR3중 임의의 하나의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 CDRs을 포함하거나, 또는 이로 구성된 항체를 투여하는 것을 포함한다.

[0493] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 2**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VH CDRs을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예들에서,상기 항체는 **표 1**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VL CDRs을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 **표 2**에 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VH CDRs와 표 **1**에 열거된 하나 또는 그 이상의 VL CDRs을 포함한다. 따라서, 일부 구체예들에서, 상기 항체는 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 2**에 나타낸 바와 같이, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열(들) 중 임의의 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:1 및 7중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 1**에 나타낸 바와 같이, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열(들) 중 임의의 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0494] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역: (1) 서열 번호:7의 아미노산을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 일부 구체예에서, 상기 항체는 다음을 포함하는 VH 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 일부 구체예들에서, 상기 항체는 다음을 포함하는 VL 영역을 포함한다: (1) 서열 번호:7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3.

[0495] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VH CDRs 및 **표 1-2**에서 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1개, 2개 ,또는 3개) VL CDRs을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 특히 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6) 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른

구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR2 (서열 번호:2)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR1 (서열 번호:4), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH CDR2 (서열 번호:5), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH CDR3 (서열 번호:6), VL CDR1 (서열 번호:1 또는 7), VL CDR2 (서열 번호:2), 및 VL CDR3 (서열 번호:3)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 **표 1-2**에서 열거하고 있는 VH CDRs 및 VL CDRs의 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0496] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 관련된 항체의 집단으로부터 유도된 컨센서스 서열을 포함하는 본 명세서에서 공개된 CDRs를 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다 (*가령,* **표 1-2** 참고).

[0497] 다른 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 3-4**에서 나타낸 바와 같은 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항

체 PD1AB-6로부터 유래된 1, 2, 3, 및/또는 4개의 중쇄 FRs 및/또는 1, 2, 3, 및/또는 4개의 경쇄 FRs를 더 포함하는 항체(또는 이의 기능적 단편)을 투여하는 것을 포함한다.

[0498] 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 4**에 나타낸 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6로부터 1, 2, 3, 및/또는 4개의 중쇄 FRs를 더 포함하는 항체(또는 이의 기능적 단편)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-1의 것이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-2의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-3의 것이다. 특정 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-4의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-5의 것이다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 중쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-6의 것이다.

[0499] 다른 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 3**에 나타낸 (a) 상기 항체 PD1AB-1, (b) 상기 항체 PD1AB-2, (c) 상기 항체 PD1AB-3, (d) 상기 항체 PD1AB-4, (e) 상기 항체 PD1AB-5, 또는 (f) 상기 항체 PD1AB-6로부터 1, 2, 3, 및/또는 4개의 경쇄 FRs를 더 포함하는 항체(또는 이의 기능적 단편)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-1의 것이다. 일부 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-2의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-3의 것이다. 특정 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-4의 것이다. 다른 구체예들에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-5의 것이다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 경쇄 FR(s)는 항체 PD1AB-6의 것이다.

[0500] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는, 또는 더 포함하는 VH 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21 및 23으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 상기 항체는 VH 영역은 다음을 포함하거나, 또는 더 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 상기 항체는 VH 영역은 다음을 포함하거나, 또는 더 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 상기 항체는 VH 영역은 다음을 포함하거나, 또는 더 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특정 구체예에서, 상기 항체는 VH 영역은 다음을 포함하거나, 또는 더 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4. 특이적 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0501] 따라서, 일부 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함하는 인간화된 항체를 투여하는 것을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:21 및 23로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0502] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, VL 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 다른 구체예들에서, VL 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2;

(3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4.

[0503] 따라서, 일부 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함하는 인간화된 항체를 투여하는 것을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 인간화된 항체는 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0504] 다른 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19 및 24로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21 및 23으로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16 및 18로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0505] 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0506] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0507] 다른 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상

기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0508] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:19의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0509] 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0510] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:21의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0511] 다른 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:16의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0512] 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 및 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하고, 이때 VH 영역은 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:24의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호:20의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호:23의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:22의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4; 그리고 이때 상기 VL 영역 다음을 포함한다: (1) 서열 번호:14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호:15의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호:18의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호:17의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4. 일부 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 여전히 다른 구체예에서, 상기 항체는 상기-언급된 VH FR1, VH FR2, VH FR3, 및 VH FR4 4개 모두를 포함하는 VH 영역을 포함하고, 그리고 상기-언급된 VL FR1, VL FR2, VL FR3, 및 VL FR4 4개 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0513] 특정 구체예에서, 본 명세서의 방법은 **표 3-4**에서 열거된 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2, 3 또는 4개) VH FRs 및 하나 또는 그 이상의 (*가령,* 1, 2, 3 또는 4개) VL FRs를 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 특히, 일부 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR1 (서열 번호:14)을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열

번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15) 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호: 16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH

FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는

23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR1 (서열 번호:14)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20),

VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서,

상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR2 (서열 번호:15)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17). 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서

열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR3 (서열 번호:16 또는 18)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR2 (서열 번호:20), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VH FR1 (서열 번호:19 또는 24), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항체는 VH FR2 (서열 번호:20), VH FR3 (서열 번호:21 또는 23), VH FR4 (서열 번호:22), VL FR1 (서열 번호:14), VL FR2 (서열 번호:15), VL FR3 (서열 번호:16 또는 18), 및 VL FR4 (서열 번호:17)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 **표 3-4**에서 열거하고 있는 VH FRs (서열 번호:19-24) 및 VL FRs (서열 번호:14-18)의 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0514] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 VH 영역 또는 VH 도메인을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 VL 영역 또는 VL 도메인을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다. 상기 방법에서 유용한 항체의 예시적인 VH 영역, VH 도메인, VL 영역 및 VL 도메인은 본 명세서의 도처에서 제시된다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 (ii) **표 5-6**에서 제시된 서열 번호: 8-13으로 구성된 군에서 선택된 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다. 다른 구체예에서, 상기 본 명세서에서 제공된 항체는 **표 5-6**에서 제시된 임의의 하나의 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6의 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다.

[0515] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 다음을 포함하는 VH 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:4의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호:5의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:6의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3; 그리고 **표 5**에서 제시된 서열 번호:8-10으로 구성된 군에서 선택된 VL 영역. 일부 구체예에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 갖는다. 다른 구체예들에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:9의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VL 영역은 서열 번호:10의 아미노산 서열을 갖는다.

[0516] 다른 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:1 및 7로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 ; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 다른 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:1의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 여전히 다른 구체예들에서, 본 명세서의 다양한 방법은 **표 6**에서 제시된 서열 번호:11-13으로 구성된 군에서 선택된 VH 영역; 그리고 다음

을 포함하는 VL 영역을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다: (1) 서열 번호:7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호:2의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 그리고 (3) 서열 번호:3의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:11의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:12의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 VH 영역은 서열 번호:13의 아미노산 서열을 갖는다.

[0517] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 PD1AB-1의 VH 및 VL 아미노산 서열을 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:11의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:8의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 PD1AB-2의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:11의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-3의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:12의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:10의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 PD1AB-4의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:12의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-5의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:13의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:9의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 PD1AB-6의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 항체는 서열 번호:13의 VH 아미노산 서열, 그리고 서열 번호:8의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 경쇄 및 중쇄를 포함하는 PD-1 폴리펩티드 (*가령,* PD-1의 ECD, 예를 들면 인간 PD-1)에 특이적으로 결합하는 항체를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 경쇄는 서열 번호:41의 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:36의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:36의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1 Fc 영역을 포함하지 않는다. 특정 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:37의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG1-K322A Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:38의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4 Fc 영역을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:39의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4P Fc 영역을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:40의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:40의 아미노산 서열을 갖는 인간 IgG4PE Fc 영역을 포함하지 않는다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 경쇄는 서열 번호:41의 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함하며; 그리고 상기 중쇄는 서열 번호:36-40로 구성된 군에서 선택된 아미노산 서열을 갖는 Fc 영역을 포함한다.

[0518] 일부 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 경쇄 및 중쇄를 포함하는 항체를 투여하는 것을 포함하며, 이때 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예들에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 상기 중쇄는 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함한다. 하나의 특정 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:32의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 특정 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함한다. 여전히 또다른 특정 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:34의 아미노산 서열을 포함한다. 여전히 또다른 특정 구체예에서, 상기 항체는 경쇄 및 중쇄를 포함하며, 이때 (i) 상기 경쇄는 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하고; 그리고 (ii) 상기 중쇄는 서열 번호:35의 아미노산 서열을 포함한다.

[0519] 또다른 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 본 명세서에서 제공되는 PD-1에 결합을 위한 구체화된 항체 또는 기능적 단편중 하나와 경쟁하는 항체를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 항체는 본 명세서에서 구체화된 항체중 하나로써 동일한에피토프, 또는 오버래핑(overlapping)에피토프에 또한 결합할 수 있다. 항체 및 단편은 상기 구체화된 항체는 유사한 기능적 성질을 나타내는 것으로 예상되기 때문에, 동일한에피토프와 경쟁하거나, 또는 이에 결합한다. 상기 구체화된 항원-결합 단백질과 단편은 **표 1-6**의 것들을 포함하여, 본 명세서에서

제공되는 VH 및 VL 영역, 및 CDRs을 갖는 것을 포함한다. 따라서, 특이적 예로써, 본 명세서에서 제공되는 방법에 유용한 항체는 다음을 포함하는 항체와 경쟁하는 것을 포함한다: (a) **표 1-2**에서 열거된 항체에 대하여 열거된 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 모든 CDRs; (b) **표 5-6**에서 열거된 항체에 대하여 열거된 VH 및 VL 영역으로부터 선택된 VH 및 VL; 또는 (c) **표 5-6**에서 열거된 항체에 대하여 명시된 VH 및 VL를 포함하는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항체와 경쟁하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-1이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-2이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-3이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-4이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-5이다. 일부 구체예에서, 상기 항체는 PD1AB-6이다.

[0520] 따라서, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-2이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-3이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-4이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-5이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-6이다. 또한, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 항원 결합 단편은 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6 항체의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-1의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-2의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-3의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-4의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-5의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-6의 단편이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에

서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고, 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄와 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 인간 IgG1 불변 영역이다. 특이적 구체예에서, 상기 IgG1 불변 영역은 K322A 치환을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항 PD-1 항체는 PD1AB-6-K3 (PD1AB-6-K322A)이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 면역 장애를 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 면역 장애가 있을 위험을 가진다. 방법의 특정 구체예에서 본 명세서에서, 상기 방법은 대상에서 면역 장애의 하나 또는 그 이상의 증상의 경감을 초래한다. 한 구체예에서, 상기 대상은 이를 필요로 하는 대상이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 포도막염이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선 관절염이다. 다른 구체예들에서, 상기 면역 장애는 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 유형 1 진성 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 쇼그렌 증후군이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 루푸스 신염이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 경피증이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 아토피성 피부염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 혈관염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 천식이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 비염 (고초열)이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 심마진 (두드러기)이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 아나필락시스다.

[0521] 또한, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 관리하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-2이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-3이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-4이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-5이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-6이다. 또한, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 관리하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 항원 결합 단편은 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6 항체의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-1의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-2의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-3의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-4의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-5의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-6의 단편이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항

원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH은 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고, 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄와 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 인간 IgG1 불변 영역이다. 특이적 구체예에서, 상기 IgG1 불변 영역은 K322A 치환을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항 PD-1 항체는 PD1AB-6-K3 (PD1AB-6-K322A)이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 면역 장애를 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 면역 장애가 있을 위험을 가진다. 방법의 특정 구체예에서 본 명세서에서, 상기 방법은 대상에서 면역 장애의 하나 또는 그 이상의 증상의 경감을 초래한다. 한 구체예에서, 상기 대상은 이를 필요로 하는 대상이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 포도막염이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선 관절염이다. 다른 구체예들에서, 상기 면역 장애는 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 유형 1 진성 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 쇼그렌 증후군이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 루푸스 신염이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 경피증이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 아토피성 피부염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 혈관염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 천식이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 비염 (고초열)이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 심마진 (두드러기)이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 아나필락시스다.

[0522] 또한, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-1이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-2이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-3이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-4이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-5이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 PD1AB-6이다. 또한, 본 명세서에서 상기 대상에게 유효량의 항-PD-1 항체의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 면역 장애를 예방하는 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 항원 결합 단편은 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 또는 PD1AB-6 항체의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-1의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-2의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-3의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-4의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-5의 단편이다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 단편은 PD1AB-6의 단편이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-1의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-1의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-2의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-2의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-3의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-3의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-4의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-4의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-5의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-5의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 PD1AB-6의 VL CDR1, VL CDR2, 및 VL CDR3을 포함하고, 그리고 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 PD1AB-6의 VH CDR1, VH CDR2, 및 VH CDR3을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 서열 번호:8의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 서열 번호:13의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고, 서열 번호:37의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:33의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 서열 번호:31의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄와 서열 번호:33의 아

미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체는 인간 IgG1 불변 영역이다. 특이적 구체예에서, 상기 IgG1 불변 영역은 K322A 치환을 포함한다. 한 구체예에서, 상기 항 PD-1 항체는 PD1AB-6-K3 (PD1AB-6-K322A)이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 면역 장애를 가지고 있다. 다른 구체예들에서, 상기 대상은 면역 장애가 있을 위험을 가진다. 방법의 특정 구체예에서 본 명세서에서, 상기 방법은 대상에서 면역 장애의 하나 또는 그 이상의 증상의 경감을 초래한다. 한 구체예에서, 상기 대상은 이를 필요로 하는 대상이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 염증성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 포도막염이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 류마티스성 관절염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 크론 질환이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 건선 관절염이다. 다른 구체예들에서, 상기 면역 장애는 다발성 경화증이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 강직성 척추염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 유형 1 진성 당뇨병이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 쇼그렌 증후군이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 궤양성 대장염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 시신경 척수염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 소아 지방변증 질환이다. 한 구체예에서, 상기 자가면역 질환은 루푸스다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 SLE이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 CLE이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 루푸스 신염이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 일시적 동맥염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 경피증이다. 일부 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 질환이다. 특정 구체예에서, 상기 과민성 질환은 T 세포 과민성 질환이다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 아토피성 피부염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 과민성 혈관염이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기다. 한 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 천식이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 알레르기성 비염 (고초열)이다. 또다른 구체예에서, 상기 면역 장애는 심마진 (두드러기)이다. 특정 구체예에서, 상기 면역 장애는 아나필락시스다.

[0523] 또다른 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 인간 PD-1또는 시아노 PD-1의에피토프를 비롯한 영역에 결합하는 본 명세서에서 기술된 항체 또는 항원-결합 이의 단편을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 일부 구체예들에서, 항체는 인간 PD-1의 아미노산 잔기 33 내지 109를 포함하는 인간 PD-1 (서열 번호:42)의 영역에 결합한다. 여전히 또다른 측면에서, 항체는 특이적인간 PD-1의에피토프에 결합한다.

[0524] 특정 구체예에서, 본 명세서의 다양한 방법은 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-109(서열 번호:43) 중 적어도 하나에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 잔기 100-105(서열 번호:44) 중 적어도 하나에 결합한다. 특히 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 구체예에서, 특히 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 2개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 3개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 4개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 5개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 6개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 7개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 8개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안

에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 선택된 적어도 9개 또는 그 이상의 잔기에 결합한다. 다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열 안에 N33, T51, S57, L100, N102, G103, R104, D105, H107, 및 S109로 구성된 군에서 10개 잔기 모두에 결합한다. 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N33에 결합한다. 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 T51에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S57에 결합한다. 하나의 특이적 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 L100에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 N102에 결합한다. 방법의 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103에 결합한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 R104에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 G103 및 R104에 결합한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 D105에 결합한다. 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 H107에 결합한다. 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 PD-1에 결합될 때, 서열 번호:42의 아미노산 서열내 S109에 결합한다. 상기-언급된 아미노산 PD-1 결합 부위의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 임의의 조합 또한 고려된다.

[0525] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체)은 T 세포 과민성을 치료를 위한 효과량으로 투여된다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체)은 바람직하지 못한 또는 비정상적으로 상승된 수준의 혈청/혈장 전염증성 사이토킨을 감소를 위한 효과량으로 투여된다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체)은 대상에서 PD-1 신호생성를 활성화를 위한 효과량으로 투여된다.

[0526] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체)은 상기 대상에서 PD-1 발현을 하향조절을 위한 효과량으로 투여된다. 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 PD-1 결합 단백질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 항-PD-1 항체)은 상기 대상에서 T 세포 활성을 감쇠를 위한 효과량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 효과는 (a) T 세포 활성의 감쇠; 및/또는 (b) PD-1 발현을 하향조절하는 것으로 측정된다. 특정 구체예에서, 치료 효과는 T 세포 활성의 감쇠로 측정된다. 다른 구체예들에서, 치료 효과는 PD-1 발현을 하향조절로 측정된다. 일부 구체예에서, 치료 효과는 (a) T 세포 활성의 감쇠; 그리고 (b) PD-1 발현을 하향조절하는 것으로 측정된다. 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 사이토킨의 분비 억제로 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 사이토킨은 IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, GM-CSF, TNF-α, IFN-γ, 또는 이의 조합이다. 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-1의 분비 억제에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-2의 분비 억제에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-6의 분비 억제에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-12의 분비 억제에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-17의 분비 억제에 의해 측정된다. 한 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-22의 분비 억제에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IL-23의 분비 억제에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 GM-CSF의 분비 억제에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 TNF-α의 분비 억제에 의해 측정된다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 IFN-γ의 분비 억제에 의해 측정된다. 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 증식의 억제에 의해 측정된다. 일부 구체예에서, 상기 T 세포 증식의 억제는 CD4+ T 세포 증식의 억제다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포 증식의 억제는 CD8+ T 세포 증식의 억제다. 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 활성화 표지의 하향조절에 의해 측정된다. 한 구체예에서, 상기 T 세포 활성화 표지는 CD25이다. 또다른 구체예에서, 상기 T 세포 활성화 표지는 CD69이다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절성 T 세포 생물표지의 상향조절에 의해 측정된다. 한 구체예에서, 상기 조절성 T 세포 생물표지는 Foxp3이다. 여전히 또다른 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 조절성 T 세포 수의 증가에 의해 측정된다. 한 구체예에서, 상기 조절성 T 세포는 유도된 Foxp3+ 조절성 T 세포다. 한 구체예에서, 상기 조절성 T 세포는 유도된 CD25+Foxp3+ 조절성 T 세포다.

[0527] 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 상기 T 세포의 표면 상에 억제성 수용체의 발현의 상향조절에 의해 측정되고, 이때 상기 억제성 수용체는 PD-1이 아니다. 일부 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3, CTLA-4,

및 TIM-3, 또는 이의 조합으로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 LAG-3이다. 또다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 CTLA-4이다. 또다른 구체예에서, 상기 억제성 수용체는 TIM-3이다.

[0528] 특정 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 소환 반응의 억제에 의해 측정된다. 한 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 CD4+ T 세포 증식감소에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 CD25 상향조절의 억제에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, 상기 T 세포 소환 반응은 CD4+ T 세포 증식의 감소 및 CD25 상향조절의 억제에 의해 측정된다.

[0529] 일부 구체예에서, T 세포 활성의 감쇠는 T 세포 고갈의 증가에 의해 측정된다. 한 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가에 의해 측정된다. 또다른 구체예에서, T 세포 고갈의 증가는 IL-7R$^{hi}$ T 세포의 감소 및 IL-7R$^{lo}$ T 세포의 증가에 의해 측정된다. 한 구체예에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포다. 특정 구체예에서, 상기 T 세포는 CD8+ T 세포다. 다른 구체예들에서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및 CD8+ T 세포다.

[0530] 더욱이, 항-PD-1 항체 또는 이의 단편은 인간 질환의 동물 모델로써 수의학적 목적으로 상기 항체가 교차-반응하는 PD-1을 발견시키는 비-인간 포유류) 가령, 영장류)에 투여될 수 있다. 후자와 관련하여, 그러한 동물 모델은 본 발명의 항체의 치료 효능을 평가하는데 유용할 수 있다(*가령,* 투여분량 및 투여의 시간 경과 시험).

[0531] 본 명세서의 다양한 방법의 특정 구체예에서, 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량이 상기 대상에게 투여된다. 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 약 0.005 내지 약 1,000 mg/일, 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 약 0.01 내지 약 250 mg/일, 약 0.01 내지 약 100 mg/일, 약 0.1 내지 약 100 mg/일, 약 0.5 내지 약 100 mg/일, 약 1 내지 약 100 mg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/일, 약 0.5 내지 약 50 mg/일, 약 1 내지 약 50 mg/일, 약 0.02 내지 약 25 mg/일, 또는 약 0.05 내지 약 10 mg/일이다.

[0532] 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 또는 약 150 mg/일이다.

[0533] 한 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 상태에 대하여 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 추천되는 일일 용량(dose range)은 약 0.5 mg 내지 약 50 mg/일 범위 안에 있고, 바람직하게는 1 일-1 회 또는 하루에 분량(divided doses)으로 투여된다. 일부 구체예에서, 투여용량의 범위는 약 1 mg 내지 약 50 mg/일이다. 다른 구체예들에서, 투여용량의 범위 약 0.5 내지 약 5 mg/일이다. 하루 특정 용량은 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg/일을 포함하다.

[0534] 특이적 구체예에서, 추천하는 시작 용량(dosage)은 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50 mg/일이다. 또다른 구체예에서, 추천하는 시작 용량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 또는 5 mg/일이다. 상기 용량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50 mg/일로 확장될 수 있다.

[0535] 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 8 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일이다.

[0536] 투여되는 용량은 mg/kg/일 이외의 단위로 표현할 수도 있다. 예를 들면, 비경구 투여량은 mg/m2/일로 나타낼 수 있다. 당업자는 mg/kg/일 내지 mg/m2/일로의 투여량을 대상의 키나 몸무게 또는 양쪽 모두에 부여하는 방법을 쉽게 알 수 있을 것이다 (www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). 예를 들면, 65 kg의 사람인 경우 1 mg/kg/일의 분량은 대략적으로 38 mg/m2/일에 대등하다.

[0537] 특정 구체예에서, 상기 투여되는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위의 정상 상태(steady state)의 항체의 혈장 농도를 제공하는데 충분하다.

[0538] 다른 구체예들에서, 투여되는 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양은 약 5 내지 약 100 nM, 약 5 내지 약 50 nM, 약 10 내지 약 100 nM, 약 10 내지 약 50 nM 또는 약 50 내지 약 100 nM 범위의 정상 상태(steady state)의 항체의 혈장 농도를 제공하는데 충분하다.

[0539] 본 명세서에서 이용된 바와 같이,"정상 상태에서의 혈장 농도"라는 용어는 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, *가령,* PD1AB-6-K3 또는 이의 항원-결합 단편의 투여 기간 후 도달된 농도다. 일단 정상 상태에 도달하면, 항체의 혈장 농도의 시간 의존성 곡선에 작은 피크와 골이 있다.

[0540] 특정 구체예에서, 상기 투여되는 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양은 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM 범위의 최대 혈장 농도(피트 농도)의 항체를 제공하는데 충분하다.

[0541] 특정 구체예에서, 투여되는 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 농도는 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.01 내지 약 25 μM, 약 0.01 내지 약 20 μM, 약 0.02 내지 약 20 μM, 약 0.02 내지 약 20 μM, 또는 약 0.01 내지 약 20 μM 범위의 최소 혈장 농도(골 농도)의 항체를 제공하는데 충분하다.

[0542] 특정 구체예에서, 투여되는 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 양은 약 100 내지 약 100,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 5,000 내지 약 25,000 ng*hr/mL, 또는 약 5,000 내지 약 10,000 ng*hr/mL 범위의 곡선 아래 면적(AUC)의 항체를 제공하는데 충분하다.

[0543] 본 명세서에서 제공되는 항-PD-1 항체,*가령,* PD1AB-6-K3, 또는 이의 항원-결합 단편은 1 일 1 회 (QD) 투여하거나, 1 일 2 회 (BID), 1 일 3 회 (TID), 1 일 4 회 (QID) 등의 여러 날로 투여 량으로 나누어 투여할 수 있다. 또한, 투여는 연속적 (가령, 연속적인 날들 또는 매일 동안 매일), 간헐적으로 (예를 들어, 약물 투여 없는 휴식 시기 일, 주 또는 달을 포함하는) 사이클일 수 있다. 본 명세서에서 이용된 바와 같이,"매일"이란 용어는 PD1AB-6-K3와 같은 치료용 항체가 매일, 예를 들어 일정 기간 동안 하루에 1 회 또는 1회 이상 투여되는 것을 의미한다."연속적인(continuous)"이란 용어는 PD1AB-6-K3와 같은 치료 용 항체가 적어도 10 일 내지 52 주 동안 연속적으로 투여되는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는"간헐적인(intermittent)" 또는"간헐적으로(intermittently)"라는 용어는 규칙적 또는 불규칙적인 간격으로 정지 및 시동하는 것을 의미한다. 예를 들면, PD1AB-6-K3와 같은 항체의 간헐적 투여는 주당 1 일 내지 6 일 동안 투여하고, 주기적으로 투여하거나 (*가령,* 2 주에서 8 주까지 매일 투여한 다음, 최대 1 주일간 투여하지 않은 휴식 기간), 또는 대체 일자에 투여한다. 본원에 사용된 용어"사이클링(cycling)"은 PD1AB-6-K3와 같은 치료 용 항체가 매일 또는 연속적으로 그러나 휴식 기간 동안 투여되는 것을 의미한다.

[0544] 일부 구체예에서, 투여 빈도는 약 1 일 투여 량 내지 약 1 개월 투여량 범위이다. 특정 구체예에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 2일 1회, 1주 2회, 1주 1회, 2주 1회, 3주 1회, 또는 4주 1회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1일 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1일 2회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1일 3회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1일 4회 투여된다.

[0545] 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 하루에서 6 개월, 1 주에서 3 개월, 1 주 내지 4 주, 1 주 내지 3 주, 또는 1 주 내지 2 주마다 일일 1 회 투여된다. 특정 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 주, 2 주, 3 주 또는 4 주 동안 일일 1 회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 주일간 1 일 1 회 투여한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 2주일간 1 일 1 회 투여한다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3주일간 1 일 1 회 투여한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 4주일간 1 일 1 회 투여한다.

[0546] 일부 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 약 0.001 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg, 약 0.01 내지 약 8 mg/kg, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 1 mg/kg이다. 특정 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 약 0.001, 약 0.003, 약 0.005, 약 0.01, 약 0.03, 약 0.05, 약 0.1, 약 0.3, 약 0.5, 약 1, 약 3, 약 5, 약 10, 약 30, 또는 약 50 mg/kg이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-

결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 0.001 mg/kg이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 0.01 mg/kg이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 0.1 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 0.3 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 0.5 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 1 mg/kg이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 3 mg/kg이다. 한 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 5 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 10 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 30 mg/kg이다. 또다른 구체예에서, 상기 항-PD-1 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 치료요법적 또는 예방학적 효과량은 50 mg/kg이다.

[0547] 일부 구체예에서, 투여 빈도는 매주 1 회, 2 주에 1 회, 3 주에 1 회, 또는 4 주에 1 회이다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 매주 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 2주일간 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3주일간 1 회 투여한다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 4주일간 1 회 투여한다.

[0548] 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.1 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.5 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 5 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 10 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 30 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다.

[0549] 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.1 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.3 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.5 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 5 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 10 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 30 mg/kg의 용량으로 2주에 1회 투여된다.

[0550] 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.1 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.3 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.5 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 또여전히 다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 5 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 10 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다. 또여전히 다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 30 mg/kg의 용량으로 3주에 1회 투여된다.

[0551] 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.1 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.3 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 0.5 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 1 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다. 한 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 3 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 5 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 10 mg/kg의 용량으로 4주에 1회 투여된다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 항체, 이를 테면, PD1AB-6-K3은 30 mg/kg의 용량으로 매주 1회 투여된다.

[0552] 치료될 질환 및 환자의 상태에 따라, 본원에서 제공된 항체, 예를 들어 PD1AB-6-K3는 비경구 (*가령,* 근육 내, 복강 내, 정맥 내, 연속 정맥 내, 관상 내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 임플란트), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국소 (*가령,* 경피 또는 국소) 투여 경로로 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 상기 투여 경로는 피하이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 정맥내이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 근육내이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 복강내이다. 한 구체예에서, 상기 투여 경로는 연속 정맥내이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 관상내(intracistemal) 주사 또는 주입이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 임플란트이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 흡입이다. 한 구체예에서, 상기 투여 경로는 비강이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 직장이다. 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 설하(sublingual)이다. 여전히 또다른 구체예에서, 상기 투여 경로는 경피이다. 본 명세서에서 제공된 임의의 항-PD-1 항체, *가령,* PD1AB-6-K3은 각각의 투여 경로에 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 어쥬번트 및 비이클과 함께, 적절한 투여 단위로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0553] 본 명세서에서 제공된 다양한 방법의 일부 구체예에서, 상기 방법은 치료요법적 유효량의 제 2 활성 물질 또는 보조 치료 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 제 2 활성 물질은 큰 분자 *(가령,* 단백질) 또는 작은 분자 *(가령,* 합성 무기, 유기금속, 또는 유기 분자)일 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 제 2 활성 물질은 본원에서 제공된 항체의 투여와 관련된 부작용을 경감시킬 수 있는 작은 분자이다. 그러나, 일부 큰 분자와 같이, 많은 것들이 본원에 제공된 항체와 함께 투여 될 때(예를 들어, 전후, 또는 동시에), 상승 효과를 제공할 수 있다고 믿어진다. 작은 제 2 활성 물질 분자의 예는 항-암제, 항-염증제, 면역억제제 및 스테로이드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0554] **4.5 약제학적 조성물**

[0555] 한 측면에서, 본 명세서는 본 발명의 다양한 방법에 사용하기 위한 적어도 하나의 본 명세서의 항-PD-1 항체를 포함하는 조성물을 더 설명한다. 일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 1) 항-PD-1 항체, 및 2) 약제학적으로 수용가능한 담체를 포함한다.

[0556] 항체를 포함하는 약제학적 조성물은 원하는 순도를 갖는 항체를 임의의 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합하여, 수용액 또는 동결 건조 또는 다른 건조된 형태의 형태로 저장용으로 제조된다(*가령,* Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1980) 참고).

[0557] 본 명세서의 항체는 표적 세포/조직으로 운반하는데 적합한 임의의 형태, *가령,* 미소캡슐 또는 마크로유제 (macroemulsions) (Remington, *supra*; Park *등 외,* 2005, 분자 10:146-61; Malik *등 외,* 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51), 지연 방출 제형(Putney and Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57), 또는 리포좀 (Maclean *등 외,* 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45)으로 제형화될 수 있다.

[0558] 본 명세서에서 제공된 항체는 예를 들면, 히드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-미소캡슐 및 폴리-(메틸메타그릴레이트) 미소캡슐의 코아세르베이션 기술 또는 인터페이스 중합화에 의해 준비된 미소캡슐 안에, 또는 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들면, 리포좀, 알부민 미소구, 마이크로유제, 나노-입자, 및 나노캡슐) 또는 마크로유제에서 각각 포집될 수 있다. 이러한 기술은 예를 들면, Remington, *supra*에 기술된다.

[0559] 다양한 조성물 및 운반 시스템은 공지되어 있고, 본 명세서에서 기술된 PD-1에 결합하는 항체와 함께 이용되는데, 리포좀, 미소입자, 미소캡슐 안에 포집화, 상기 항체를 발현시키는 재조합 세포, 수용체-매개된 엔도사이토시스 (*가령,* Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32 참고), 레트로바이러스 또는 다른 벡터의 일부로써 핵산의 구축, 등을 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 또다른 구체예에서, 조성물은 제어 방출 또는 지속 방출 시스템으로서 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 제어된 또는 지속 방출을 이루기 위하여 펌프가 이용될 수 있다 (*가령,* Langer, *supra*; Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwald *등 외,* 1980, Surgery 88:507-16; 그리고 Saudek *등 외,* 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74 참고). 또다른 구체예에서, 본 발명의 예방적 또는 치료제 물질 (*가령,* 본 명세서에서 기술된 PD-1에 결합하는 항체) 또는 조성물의 제어된 또는 지속된 방출을 위하여 중합체 물질이 이용될 수 있다(*가령,* Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levy *등 외,* 1985, Science 228:190-92; During *등 외,* 1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howard *등 외,* 1989, J. Neurosurg. 71:105-12; U.S. 특허 번호. 5,679,377; 5,916,597; 5,912,015; 5,989,463; 그리고 5,128,326; PCT 공개 번호. WO 99/15154 및 WO 99/20253). 서방형 제형에 사용되는 중합체의 예로는 폴리(2-

하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리코리드(PLG), 폴리안하이드리드, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 폴리(비닐 알코일), 폴리아크릴아미드, 포릴(에틸렌 글리콜), 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리코리드 (PLGA), 및 폴리에스테르를 포함하나, 이에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 서방형 제제에 사용되는 중합체는 불활성이고, 침출가능한 불순물이 없고, 저장 안정성이 좋고, 무균이며, 생분해성이다.

[0560] 또다른 구체예에서, 제어되거나 지속되는 방출 시스템은 특정 표적 조직, 예를 들어, 비강 또는 폐에 근접하여 배치될 수 있으므로 전신 투여량의 일부만을 필요로 한다(*가령,* Goodson, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 (1984) 참고). 제어 방출 시스템은 예를 들어, Langer, 1990, Science 249 : 1527-33에 의해 논의된다. 당업자에게 공지된 임의의 기술을 사용하여 본원에 기재된 PD-1에 결합하는 하나 또는 그 이상의 항체를 포함하는 서방형 제형를 제조할 수 있다 (*가령,* U.S. 특허 번호. 4,526,938, PCT 공개 번호. WO 91/05548 및 WO 96/20698, Ning *등 외,* 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89; Song *등 외,* 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97; Cleek *등 외,* 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54; 그리고 Lam *등 외,* 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60 참고).

[0561] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 이용된 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 분야의 통상적 숙련자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서 설명된 것과 유사한 또는 대등한 임의의 방법들 및 재료들이 발명의 실행 또는 테스트에 이용될 수 있지만, 적절한 방법들 및 재료들이 본 명세서에서 설명된다.

[0562] 여기에 인용된 모든 응용 프로그램, 출판물, 특허 및 기타 참고 문헌, GenBank 인용 및 ATCC 인용은 전체적으로 참조 자료에 편입된다. 충돌이 있는 경우 정의를 포함하는 본 명세서가 조정할 것이다.

[0563] 본 명세서에서 이용된 바와 같이, 단수( “a", “그리고” 및 “the” 는 다른 명시적인 언급이 없는 한 복수 개념을 포함한다. 따라서, 예를 들어,"펩티드 서열"에 대한 언급은 그러한 다수의 서열 등을 포함한다.

[0564] 본 명세서에서 사용되는 수치 값은 종종 이 문서 전반에 걸쳐 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 사용은 편의상 및 간략화를 위한 것일 뿐이며, 문맥 상 달리 명시하지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 해석되어서는 안된다. 따라서, 범위의 사용은 가능한 모든 부분 범위, 그 범위 내의 모든 개별 수치, 및 그 범위 내의 정수 및 범위 내의 정수 또는 범위 내의 정수를 포함하는 수치 범위를 명확하게 포함한다. 이 구성은 이 특허 문헌 전체에 걸쳐 범위의 폭 및 모든 문맥에 관계없이 적용된다. 따라서, 예를 들면, 90-100% 범위는 91-99%, 92-98%, 93-95%, 91-98%, 91-97%, 91-96%, 91-95%, 91-94%, 91-93%, 등등을 포함한다. 90-100% 범위는 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97%, 등, 뿐만 아니라 91.1%, 91.2%, 91.3%, 91.4%, 91.5%, 등, 92.1%, 92.2%, 92.3%, 92.4%, 92.5%, 등 및 등등을 포함한다.

[0565] 또한, 1-3, 3-5, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, 80-90, 90-100, 100-110, 110-120, 120-130, 130-140, 140-150, 150-160, 160-170, 170-180, 180-190, 190-200, 200-225, 225-250의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 등을 포함한다. 추가 예로써, 25-250, 250-500, 500-1,000, 1,000-2,500, 2,500-5,000, 5,000-25,000, 25,000-50,000의 범위는 이러한 값 안 또는 이를 포괄하는 임의의 숫자 값 또는 범위, *가령,* 25, 26, 27, 28, 29..250, 251, 252, 253, 254..500, 501, 502, 503, 504..,등을 포함한다.

[0566] 본원에서 사용되는 일련의 범위가 본 명세서 전반에 걸쳐 개시되어 있다. 일련의 범위의 사용은 다른 범위를 제공하기 위해 상부 및 하부 범위의 조합을 포함한다. 이 구성은이 특허 문헌 전체에 걸쳐 범위의 폭 및 모든 문맥에 관계없이 적용된다. 따라서, 예를 들면, 일련의 범위 이를 테면, 5-10, 10-20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-75, 75-100, 100-150는이를 테면, 5-20, 5-30, 5-40, 5-50, 5-75, 5-100, 5-150, 및 10-30, 10-40, 10-50, 10-75, 10-100, 10-150, 및 20-40, 20-50, 20-75, 20-100, 20-150, 및 등등을 포함한다.

[0567] 간결성을 위해, 특정 약어가 본 명세서에서 사용된다. 하나의 예는 아미노산 잔기를 나타내는 단일 문자 약어이다. 아미노산과 그에 상응하는 세 글자 및 한 글자 약어는 다음과 같다.

| | | |
|---|---|---|
| 알라닌 | Ala | (A) |
| 아르기닌 | Arg | (R) |
| 아스파라긴 | Asn | (N) |
| 아스파르트산 | Asp | (D) |
| 시스테인 | Cys | (C) |
| 글루탐산 | Glu | (E) |
| 글루타민 | Gln | (Q) |
| 글리신 | Gly | (G) |
| 히스티딘 | His | (H) |
| 이소류신 | Ile | (I) |
| 류신 | Leu | (L) |
| 리신 | Lys | (K) |
| 메티오닌 | Met | (M) |
| 페닐알라닌 | Phe | (F) |
| 프롤린 | Pro | (P) |
| 세린 | Ser | (S) |
| 트레오닌 | Thr | (T) |
| 트립토판 | Trp | (W) |
| 티로신 | Tyr | (Y) |
| 발린 | Val | (V) |

[0568]

[0569] 본 발명은 본 명세서에서 다수의 실시 예를 설명하기 위해 긍정의 언어를 사용하여 일반적으로 개시된다. 본 발명은 또한 물질 또는 물질, 방법 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 분석 또는 분석과 같은 특정 주제가 전체적으로 또는 부분적으로 배제된 구체 예를 구체적으로 포함한다. 따라서, 본 발명은 본 발명이 포함하지 않는 것으로서 본 명세서에서 일반적으로 표현되지는 않지만, 그럼에도 불구하고 본 발명에 명시 적으로 포함되지 않는 측면이 본 명세서에 개시된다.

[0570] 본 발명의 다수의 구체예들이 설명되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형이 있을 수 있음을 인지할 것이다. 따라서, 다음의 예들은 청구범위에서 설명된 본 발명의 범위를 설명하고자 하는 의도이나 이에 한정되지 않는다.

[0571] **5. 실시예**

[0572] 다음의 실시예(가령, 단락 5)는 설명을 위하여 제시되고, 제한하고자 하는 의도는 아니다.

[0573] **5.1 실시예 1: 항-PD-1 항체의 생성**

[0574] **5.1.1 항-PD-1 항체의 생성**

[0575] 부모 PD-1-IgG1 mAb는 초기에 인간 PD-1 세포외 도메인 (ECD) 항원 또는 CHO-hPD-1 형질감염된 세포를 사용하는 마우스 면역화방법에 의해 생성되었다 하이브리도마 풀(pool)의 초기 특징화는 가용성 항원에 대하여 Biacore®으로 측정된 $K_D$ ~ 6 nM을 갖는 서브클론으로 명시된 PD1Sub1 생산 항-인간 PD-1, PD-L1 비-차단 및 PD-L2 비-차단 항체를 확인하였다 (데이터 나타내지 않음). 마우스 $V_H$ 및 $V_L$ 유전자 PD1Sub1 하이브리도마를 서열화하고, 가장 가까운 J 영역 (차례로 IgH J6 및 Igκ J2)을 이용하여, 가장 유사한 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 프레임워크 유전자의 인간 γ1 및 κ 불변 영역(차례로 IgH1-f 및 Vκ4-1) 안으로 인간 CDR-접합에 이용하였다. 인간 생식계열 HG1 $V_H$ 및 $V_L$ 영역만을 위하여, 마우스 CDR3 분획은 각각 상기 인간 $V_H$ 및 $V_L$ 프레임워크 생식계열 유전자, IgH1-f 및 Vκ4-1 안에 위치시켰다.

[0576] 안정적인 AID (활성화-유도된 데아미나제)를 갖는 Deciduous™ 구조체에서 CDR-접목된 또는 생식계열 HG1 항체를 발현시키는 안정적인 HEK-293c18 세포주는 SHM-XEL™ 친화력 성숙 플렛포옴(AnaptysBio, San Diego, CA)에 사용하기 위하여 만들었다. 상기 항체 가변 도메인에서 유전자 다양성의 제자리(*In situ*) 생성으로 부모 항체의 더 높은 친화력 변이체를 발현시키는 세포가 되었다. 단량체 또는 이량체 hPD-1을 이용한 유동 세포 측정에 의해 이들이 단리되었다. 친화력 정제 및 선택의 다중 라운드에 의해 6개의 코리도르(corridors)와 45개의 클론이 생성되었다. 추가 "*가상(in silico) SHM*" 이벤트와 함께, 이들 클론의 Sanger 및 딥 시퀀싱으로 $V_H$ 및 $V_L$ CDRs 안에 돌연변이가 풍부한 부위 지향된 돌연변이 생성이 이루어졌다. 가장 높은 친화력 결합 12개 뮤테인은 PD-1에 결합 동역학에 대하여 그리고 CHO 세포의 표면 상에 발현된 전장 PD-1에 결합에 대하여 생화학적으로, 생물물리학적으로 추가로 특징화되었다. 정제된 항체의 기능적 특징화는 2가지 분석에서 실행되었다: 세포 표면 PD-1에 결합하는 것에 있어서 PD-L1 경쟁 및 활성화된 인간 CD4+ T 세포의 재활성화로 인한 IL-2 생산에서 저해 활성.

[0577] 이들 방법에 근거하여, **표 9**에 나타낸 바와 같이, 항-PD-1 항체 PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5, 또는 PD1AB-6이 생성되었다.

*표 9*

**표 9. 항-PD-1 항체의 특징화**

[0578]

| 항체 ID | HC/LC TOPO 벡터 ID | CDR-접목된 HG1 HC/LC 돌연변이 | $K_D$ (Biacore) $K_D$ (KinExA) | PD-L1 경쟁 ($IC_{50}$) | $CD4^+$ T 세포 IL-2 억제 ($EC_{50}$) |
|---|---|---|---|---|---|
| PD1AB-1 | 3015/3017 | 부모/부모 | 5 nM (n=4)<br>575 pM (n=2) | >100 nM (n=4) | 22±4 nM (n=5) |
| PD1AB-2 | 3015/3193 | 부모/생식계열 | 5 nM (n=2)<br>425 pM (n=1) | >100 nM (n=2) | 27±4 nM (n=3) |
| PD1AB-3 | 3653/3646 | D76N/S77N | 7 nM (n=2)<br>350 pM (n=1) | >100 nM (n=1) | 21 nM (n=1) |
| PD1AB-4 | 3653/3193 | D76N/생식계열 | 6 nM (n=2)<br>500 pM (n=1) | >100 nM (n=1) | 23 nM (n=1) |
| PD1AB-5 | 3650/3193 | V24A/생식계열 | 6 nM (n=2)<br>400 pM (n=1) | >100 nM (n=1) | 15 nM (n=1) |
| PD1AB-6 | 3650/3017 | V24A/부모 | 6 nM (n=2)<br>450 pM (n=1) | >100 nM (n=1) | 16±3 nM (n=3) |

[0579] **5.1.2 인간 PBMCs 또는 인간 전혈에서 CD4+ 재활성화 분석**

[0580] PD-1 발현은 37℃에서 48시간 동안 PHA 활성화와 함께 백혈구 환원 시스템(LRS)으로부터 단리된 인간 PBMCs에서 유도되었다. CD4+ T 세포는 CD4 단리 키트(Miltenyi Biotec, San Diego, CA)를 이용하여 PBMCs로부터 정제되었고, 고정된 항-CD3 또는 항-CD3와 적정된( titrated) 항-PD-1 또는 hIgG1 아이소타입 대조군 항체와 함께 96-웰 플레이트 상에서 다시플레이팅되었다. IL-2, IFN-γ, 및 IL-17 사이토킨 측정에 대하여 24시간과 48시간에 상청액을 수거하였다. 6가지 모든 항-PD-1 클론은 **표 10**에 나타낸 것과 같이, 20-36 nM(IL-2의 경우), 34-58 nM(IFN-γ의 경우), 및 27-41 nM(IL-17의 경우) 범위의 유사한 억제 $EC_{50}$s를 나타낸다.

표 10

표 10.
PBMC 재활성화 분석에서 6 가지 리드 항체의 T 세포 감쇠시키는 활성 비교

| | nM | PD1AB-1 | PD1AB-3 | PD1AB-2 | PD1AB-4 | PD1AB-5 | PD1AB-6 | hIgG1 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| IL-2 | $EC_{50}$<br>$EC_{75}$<br>nM | 21+ 9<br>40+ 9<br>(n=6) | 24+ 5<br>46+ 9<br>(n=2) | 24+ 8<br>42+ 9<br>(n=6) | 20+ 7<br>39+ 8<br>(n=6) | 36+ 11<br>58+ 18<br>(n=2) | 24+ 7<br>33+ 5<br>(n=6) | >133 |
| IFN-γ | $EC_{50}$<br>$EC_{75}$<br>nM | 46+ 21<br>85+ 31<br>(n=3) | ND | 58+ 14<br>91+ 29<br>(n=3) | 34+ 21<br>64+ 29<br>(n=3) | ND | 36+ 22<br>67+ 30<br>(n=3) | >133 |
| IL-17 | $EC_{50}$<br>$EC_{75}$<br>nM | 41+ 9<br>65+ 9<br>(n=5) | ND | 36+ 12<br>59+ 10<br>(n=5) | 27+ 11<br>52+ 11<br>(n=5) | ND | 37+ 11<br>56+ 13<br>(n=5) | >133 |

[0581]

[0582] 특정 T 세포 기능의 억제는 인간의 전혈 매트릭스에서 평가되었다. 새로 뽑은 헤파린처리된 인간 혈액을 항-CD3 또는 항-CD3+ 적정된 항-PD-1 또는 hIgG1 아이소타입 컨트롤 항체가 고정화된 웰에 도말하였다. IL-2 (24 시간) 및 IFN-γ/IL-17 (48 시간)에 대하여 24시간 및 48시간에 수집된 혈장을 측정하였다. 3가지 다른 테스트된 항체 클론과 비교하였을 때, PD1AB-6은 **표 11**에 나타낸 것과 같이, 특이적 IL-2 ($EC_{50}$ 4.0+0.9 nM, n=4), IFN-γ ($EC_{50}$ 4.1+2.2 nM, n=2), 및 IL-17 ($EC_{50}$ 3.6+1.2 nM, n=3) 억제에 있어서 2-3배 증가된 능력을 나타내었다.

표 11

표 11.
전혈 분석에서 4 가지 리드 분자의 T 세포 감쇠시키는 활성 비교

| $EC_{50}$ nM | | PD1AB-1 | PD1AB-2 | PD1AB-4 | PD1AB-6 | hIgG1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| IL-2 | Hu (n=4) | 8.3+ 2.7 | 8.4+ 1.1 | 10.2+ 2.0 | 4.0+ 0.9 | >133 |
| hIFN-γ | Hu (n=2) | 5.9+ 0.8 | 7.6+ 0.9 | 9.2+ 1.3 | 4.1+ 2.2 | >133 |
| hIL-17 | Hu (n=3) | 7.2+ 1.3 | 8.9+ 2.3 | 9.9+ 3.7 | 3.6+ 1.2 | >133 |

[0583]

[0584] **5.1.3 세포-기반 리간드 결합 분석**

[0585] 리간드 경쟁을 평가하기 위해, 확인된 6개의 항체 클론을 평가하기 위해 세포 결합 분석을 실시했다. 간략하게 설명하자면, 100 nM 내지 100 pM의 세미-로그 농도에서 개별 항체 클론은 10 nM DyL650-PD-L1와 사전-혼합시

킨 후, 얼음위에서 45분 동안 인간 PD-1-CHO 세포 (2 x $10^5$ 세포)에 추가하였다. DyL650-PD-L1 결합을 BD FACSArray™에서 분석하기 전에 세포를 세척한 후, 아이소타입 (isotype) 대조군 항체에 대한 중앙 형광 강도를 각 농도에서 나타내었다. **도 1a-1b**에서 나타낸 바와 같이, PD1AB-6, 뿐만 아니라 부모 클론 PD1AB-1을 포함하여 5개의 다른 클론은 DyL650-PD-L1 결합에 대하여 최대 100 nM까지 유의적인 경쟁을 나타내지 않았다. 대조적으로, MDX 4H1 (AnaptysBio, San Diego, CA), 길항제, 리간드-차단, PD-1 항체는 용량-의존적으로 라벨된 PD-L1 결합을 차단하였고, 결합 $EC_{50}$ ~ 5-10 nM을 나타낸다.

[0586] **5.1.4에피토프 맵핑(Epitope mapping)**

[0587] 상기 PD-1에피토프는 인간 PD-1 세포외 도메인과의 복합체인 PD1AB-6 Fab의 결정 구조를 1.8Å 해상도로 분석함으로써 결정되었다. 상기 PD-1:PD1AB-6 Fab 상호작용 부위가 PD-1:PD-L1 상호 작용 부위와 비교하여, PD-1의 원위(distal) 측면에 있음을 나타내고 (**도 2**), 이것은 PD-L1 및 PD1AB-6이 PD-1 결합에 있어서 경쟁하지 않는다는 관찰과 일치된다. PD1AB-6 Fab는 잔기 100-105로 구성된 PD-1 루프로 형성된 실질적인 상호작용과 함께, PD-1 β 쉬트에 결합한다는 것을 나타낸다(**도 3**). PD-1상의 R104는 Fab CDR H1상의 잔기와 다중 극성 상호 작용을 한다. 인접한 잔기 G103은 또한 Fab와의 극성이 강한 상호작용을 일으 킨다. R104와 G103은 마우스 PD-1 (각각 히스티딘과 아르기닌)에서 돌연변이가 일어나고, 뮤린 PD-1에 대한 PD1AB-6의 결핍에 대한 구조적 근거를 제공한다. PD-1과 상호 작용하는 PD1AB-6 Fab 영역은 CDR H1, H2, H3, L1 및 L2이다. PD-1:PD1AB-6 Fab 상호작용의 세부 사항은 **표 12**에 설명되어 있다. PD-1에피토프와 상호 작용하는 HC 및 LC 잔기가 기재되어 있다. 약어는 다음과 같다: HB-수소 결합, HYD-소수성 상호 작용, ION-이온 상호 작용.

*표 12*

**표 12. PD1AB-6:PD-1 상호작용의 핵심 세부사항**

| 유형 | 쇄 | Pos | 쇄 | Pos |
|---|---|---|---|---|
| HB | PD-1 | ASN33.Nδ2 | H | ALA71.O |
| HB | PD-1 | THR51.Oγ1 | L | SER50.O |
| HB | PD-1 | SER57.Oγ | H | ASP69.Oδ2 |
| HYD | PD-1 | LEU100.Cδ1 | L | PHE55.Cζ |
| HYD | PD-1 | LEU100.Cδ1 | L | LEU115.CD1 |
| HB | PD-1 | ASN102.Nδ2 | L | TYR114.O |
| HB | PD-1 | ASN102.Oδ1 | L | SER117.N |
| HB | PD-1 | ASN102.O | H | TYR50.Oη |
| HB | PD-1 | GLY103.O | H | TYR126.Oη |
| HB | PD-1 | ARG104.Nη2 | H | LYS47.O |
| HB | PD-1 | ARG104.Nη1 | H | ASP48.O |
| HB | PD-1 | ARG104.Nη2 | H | ASP69.Oδ1 |
| ION | PD-1 | ARG104.Nη2 | H | ASP69.Oδ1 |
| HB | PD-1 | ASP105.Oδ1 | H | SER125.Oγ |
| HB | PD-1 | HIS107.Nδ1 | L | SER50.Oγ |
| HB | PD-1 | SER109.Oγ | L | SER50.O |

[0588]

[0589] **5.1.5 PD1AB-6의 변이체 생성**

[0590] PD1AB-6 IgG1 항체 (PD1AB-6-IgG1) 및 Fc 변형된 IgG4PE 항체 (PD1AB-6-4PE) 들이 생성되었다. PD1AB-6-4PE는 Fc-매개된 작동체 기능이 상당히 낮도록 설계되었다. CH 영역, γ4는 2개의 비-표준 아미노산 치환, S228P 및 L235E을 포함한다 (EU 번호매김 체계, Kabat and Wu 1991). IgG4 힌지의 공통 아미노산 유형인 세린 228은 IgG4 힌지에서 다소 덜 관찰되는 아미노산이며, IgG1에서는 매우 보존된 아미노산인 아미노산 유형인 프롤린으로 바뀌었다. 이 변화는 IgG4-서브클래스 항체의 생산에서 일반적으로 관찰되는"절반(half)-항체"의 수준을 상당히 감소시켰다. FcγR 수용체와의 중쇄 상호 작용에 관여하는 중요한 아미노산 중 하나인 루신 235는 글루탐산으로 바뀌었다. L235E 치환은 γ4 사슬의 FcγR에 대한 상호 작용을 현저하게 감소시켜, ADCC 및 Fc-수용체 매개된 PD-1 발현시키는 정상 세포의 제거를 없애버렸다. 또한, γ4 중쇄에 의한 보체 결합의 태생적

결여는 CDC 기능이 없는 PD1AB-6-4PE 분자를 만든다. 감소된 CDC에 대한 C1q에 대한 결합 친화력을 최소화하기 위해 두개의 다른 변이체가 생성되었다 (**도 4).** PD1AB-6-K3을 생성하기 위해, PD1AB-6-IgG1에서 라이신 322를 알라닌으로 치환하였다. K322A 치환은 인간 IgG1 Fc를 갖는 키메라 항체인 리툭시마브의 C1q 결합을 억제하는 것으로 보고되었다(Idusogie *등 외*, 2000, J. Immunol. 164(8):4178-84). PD1AB-6-4P는 PD1AB-6-IgG1의 Fc-기본골격을 S228P 치환으로 IgG4의 Fc-기본골격으로 전환시킴으로써 생성되었다. IgG4 힌지의 공통 아미노산 유형인 세린 228은 IgG4 힌지에서 다소 덜 관찰되는 아미노산이며, IgG1에서는 매우 보존된 아미노산인 아미노산 유형인 프롤린으로 바뀌었다. 이 변화는 IgG4-서브클래스 항체의 생산에서 빈번하게 관찰되는"절반(half)-항체"의 수준을 상당히 감소시킨다. IgG4 항체는 감쇠된 ADCC 및 CDC 기능을 가지는 것으로 보고되었다 (Overdijk *등 외*, 2012, J. Immunol. 189(7):3430-38). 모든 변경 사항은 CH 영역에 만들어지며, 가변 영역은 변경되지 않았다. PD1AB-6-IgG1의 중쇄 및 경제의 아미노산 서열은 차례로 LC_PD1AB-6-IgG1 및 HC_PD1AB-6-IgG1로 라벨되었다(**도 4).** 상기 2개 중쇄 변이체는 HC_PD1AB-6-IgG1-K322A 및 HC_PD1AB-6-IgG4P를 포함한다. 경쇄 LC_PD1AB-6-IgG1는 상기 3개의 개별 중쇄들과 쌍을 이루어 각각 PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3, 및 PD1AB-6-4P를 만들었다.

[0591] **5.1.6 세포주 발생 및 일시적 형질감염으로부터 항체 제작**

[0592] **5.1.6.1** 중쇄 및 경쇄의 분자 클로닝

[0593] IgG LC 발현 벡터 pFUSE2ss-CLIg-hk 및 IgG HC 발현 벡터 pFUSEss-CHIg-hG1은 InvivoGen (San Diego, CA)에서 구입하였다.

[0594] LC_PD1AB-6-IgG1 (**도 4)을** 코딩하는 아미노산 서열을 포유류 세포에서 단백질 발현을 위한 코돈 최적화 유전자 서열로 전환시켰다. 제한 효소 부위 5'-말단의 EcoRI 및 3'-말단의 NheI를 최적화된 유전자에 첨가하였다. EcoRI 및 NheI 부위를 갖는 최적화된 LC 유전자를 합성하여 삽입 단편을 제조하였다. 상기 IgG LC 발현 벡터 pFUSE2ss-CLIg-hk는 EcoRI 및 NheI으로 절단하여, 대략적으로 3.5 kb의 pFUSE2ss-CLIg-hk-EcoRI/NheI 단편을 만들었다. 상기 삽입 단편을 pFUSE2ss-CLIg-hk-EcoRI/NheI 단편에 결찰시켜, pFUSE2ss-CLIg-hk-LC_PD1AB-6-IgG1인, pJS-1을 만들었다.

[0595] HC_PD1AB-6-IgG1, HC_PD1AB-6-IgG1-K322A, 또는 HC_PD1AB-6-IgG4P (**도 4)을** 인코딩하는 아미노산 서열을 포유류 세포에서 단백질 발현을 위하여 코돈-최적화된 유전자 서열로 전환시켰다. 5'-말단의 제한 효소 부위 EcoRI, 중단 코돈으로부터 3 '말단의 HpaI까지 불변 영역 (pFUSEss-CHIg-hG1의 HC 서열의 3'-말단 다음)이 첨가되었다. EcoRI 및 HpaI 부위를 갖는 최적화된 유전자는 각각 HC_PD1AB-6-IgG1, HC_PD1AB-6-IgG1-K322A, 및 HC_PD1AB-6-IgG4P를 인코딩하는 유전자를 함유하는 삽입 단편을 만들도록 합성되었다. 상기 IgG HC 발현 벡터 pFUSEss-CHIg-hG1은 EcoRI 및 HpaI으로 절단되어, 대략적으로 3.4 kb의 pFUSEss-CHIg-hG1-EcoRI/HpaI 단편이 생성되었다. 상기 삽입 단편은 pFUSEss-CHIg-hG1-EcoRI/HpaI 단편에 결찰되어, pJS-2, pJS-3, 및 pJS-12를 만들었는데, 이들은 차례로, pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG1, pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG1-K322A, 및 pFUSEss-CHIg-hG1-HC_PD1AB-6-IgG4P이다.

[0596] **5.1.6.2** 단백질 생산

[0597] PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3, 및 PD1AB-6-4P의 3가지 변이체 모두 *시험관내* 및 *생체내* 효과 연구를 위하여, 교반-플라스크 안에서 실험실 규모로 제작되었다. 비-GLP 독성 연구 및 추가 특징화를 위하여 PD1AB-6-4P 및 PD1AB-6-K3 항체는 FreeStyle™ MAX CHO 발현 시스템, 뿐만 아니라 Expi293™ 발현 시스템(Life Technologies (Carlsbad, CA))를 이용하여 50L 생물반응기(50 L 교반 탱크 및 50 L 웨이브백)에서 제작되었다. FreeStyle™ MAX CHO 발현 시스템은 제작자의 표준 프로토콜을 이용한 CHO-S 세포의 일시적 형질감염에 이용되었다. Expi293™ 발현 시스템은 제작자의 표준 프로토콜을 이용한 Expi293 세포의 일시적 형질감염에 이용되었다. 형질감염 동안 배양물 1L 당 1mg의 DNA 혼합물에 경쇄 대 중쇄의 비율이 3 : 2로 사용되었다. 세포를 50L 생물반응기에서 37℃에서 오십만 세포/mL로 씨딩하고, 하룻밤동안 1 백만 세포/mL에 도달하도록 성장시켰다. 이어서 세포를 제조자의 표준 프로토콜을 사용하여 형질 감염시켰다. 형질감염 후 1일차에, 1 mM 부티르산 나트륨+ 1% v/v의 공급 배지 (Yeastolate, CHO CD EfficientFeed™ A, Glutamax 및 포도당)를 생물반응기에 첨가하였고, 온도를 32℃로 떨어뜨렸다. 50L 교반 탱크에 40L의 세포 및 첨가물을 씨딩하고, 25 L의 세포 및 첨가제를 50 L 웨이브 생물반응기에 씨딩하였다. 세포 생존력과 역가를 매일 모니터링하고, 세포 생존률이 50% 이하로 떨어지면 배치(batches)를 수확했다. Vi-Cell™ 기기는 생존력 분석에 사용되었고, 및 항-인간 IgG 센서가 장착된

Octet RED를 표준 곡선에 대해 정제된 항체를 사용하여 역가(titer) 분석에 사용했다. GE Life Sciences 심층 여과(depth filtration) 및 살균 칼럼을 사용하여 세포 및 상청액을 수집하였고, ULTA Prime GF 5 μm 캡슐을 심층 여과에 사용하고, 이어서 ULTA Pure HC 0.6/0.2 μm 멸균 캡슐을 사용했다. 정화된 상층액을 교차 흐름(cross flow) 여과를 사용하여 5 내지 8 배 농축시키고, TFF를 위해 GE Life Science의 50Kd 컷오프(cut off) Kvick ™ Lab SCU를 이용하였다. 수확시의 각 아이소타입에 대해 얻은 역가 및 세포 최대 밀도는 **표 13**에 나와 있다.

*표 13*

**표 13. Fed-배치 생물반응기(50 L)에서 생산성**

[0598]

| 아이소타입 세포 풀 | 세포 계통/용적 | 역가(mg/l) | 수확시 세포 밀도 ($1 \times 10^6$ 세포/mL) |
|---|---|---|---|
| PD1AB-6-4P | Expi293/25L | 22 | 3.2 |
| PD1AB-6-4P | CHO-S/50L | 9 | 3 |
| PD1AB-6-K3 | Expi293/50L | 31 | 4.5 |
| PD1AB-6-K3 | CHO-S/50L | 15 | 2 |

[0599] 5.1.6.3 단백질 정제

[0600] 생성된 물질의 정제는 단백질 A 친화력 크로마토그래피 및 낮은 pH 바이러스 불활성화, 이어서 IEX 상호 작용(Capto™ Adhere & Capto™ SP ImpRes) 크로마토그래피 단계에 의해 수행을 포함하는 일련의 하류 정제 단계에 의해 실행되었다. 정제 항체는 (10 mM 숙시네이트 pH 5.5, 9% 슈크로스, 0.05% PS20) 완충액으로 교환된 완충액에 의해 벌크 제형화되고, 0.2 μm 필터를 통해 여과되고, 분액된다.

[0601] 단백질 A 친화력 크로마토그래피는 생성물을 포획하고 공정 관련 불순물을 제거하도록 설계된 MabSelect SuRe™을 사용하여 수행되었다. 후속 바이러스 비활성화 단계는 산성 조건 (pH 3.4 ± 0.1, 45 분간) 후 불활성화 풀(poo)을 pH 5.5 ± 0.1로 조절하여 수행 하였다. 바이러스 비활성화 후, 음이온 교환기는 Capto™ Adhere를 사용하여 응집물, DNA, 숙주 세포 단백질 및 내독소(endotoxin)와 같은 불순물을 제거하기 위한 중간 연마 단계용으로 플로우-스루 드(flow-through)로 사용되었다. 생성물 풀(poo)을 pH 6.5 ± 0.1로 조절하고, 전도율을 다음 공정 단계 전에, 2 mS/cm로 감소시켰다. 양이온 교환기 Capto™ SP ImpRes를 연마 단계로 사용하고, 생성물을 10 mS/cm에서 분석했다. 이어서 항체를 원액 (10 mM 숙시네이트, 9% 슈크로스, 0.05% PS20, pH 5.5)에서 완충액 교환하고, 20 mg/mL로 농축시켰다. 이어서, 생성물 풀을 0.2μm 필터로 여과하고, 분액하였다.

[0602] **5.1.7 세포-기반 PD-1 결합 분석**

[0603] PD1AB-6-IgG1 결합은 인간 PD-1 및 시아노 PD-1을 발현시키는 CHO 세포 (**도 5a-5b**), 및 일차 인간 PBMC (**도 6**) 및 시아노 PBMC (**도 7**)에서 평가하였다.

[0604] 인간 PD-1 및 시아노 PD-1을 발현시키는 CHO 세포는 다양한 농도의 라벨안된 PD1AB-6-IgG1 항체와 함께 30분 동안 4℃에서 배양되었고, 세척되었고, 그리고 항-인간 IgG Fc (eBioscience, San Diego, CA)와 함께 30 분동안 4℃에서 착색되었다. 인간 IgG1 Fc는 음성 대조군으로 이용되었다. PD1AB-6-IgG1은 CHO 세포 상에서 발현된인간 PD-1에 $EC_{50}$ = 0.4 nM로 결합하였고, CHO 세포 상에서 시아노 PD-1에 $EC_{50}$ = 0.8 nM로 결합하였다 (**도 5a-5b**).

[0605] 인간 PBMCs는 T 세포 상에서 PD-1 발현을 유도하기 위하여 3일 동안 1 μg/mL의 항-CD3 결합된 플레이트로 활성화되었다. 세포는 다양한 농도의 라벨안된 PD1AB-6-IgG1 항체와 함께 30분 동안 4℃에서 배양되었고, 세척되었고, 그리고 항-인간 IgG Fc (eBioscience, San Diego, CA)와 함께 30 분동안 4℃에서 착색되었다. 인간 IgG1 Fc는 음성 대조군으로 이용되었다. 기하학적 MFI는 CD4+ T 세포에서 결정되었다. 2명의 건강한 인간 공여자 중 1 명으로부터의 데이터는 **도 6**에 도시되어 있다.

[0606] 시아노 PBMC는 T 세포 상에서 PD-1 발현을 유도하기 위하여 , 2일 동안 1 μg/mL 항-시아노 CD3/CD28로 활성화되었다. 세포는 다양한 농도의 라벨안된 PD1AB-6-IgG1 항체와 함께 30분 동안 4℃에서 배양되었고,

세척되었고, 그리고 항-인간 IgG Fc (eBioscience)와 함께 30 분동안 4℃에서 착색되었다. 인간 IgG1 Fc는 음성 대조군으로 이용되었다. 기하학적 MFI는 CD4+ T 세포에서 결정되었다. 2명의 시아노 공여자중 하나로부터 데이터는 **도 7**에 나타낸다.

[0607] **5.1.8 Fc 수용체 결합 분석**

[0608] 변이체 생성, *가령*, 감소된 FcγR-매개된 작동체 기능의 목적을 확인하기 위하여, 상기 PD1AB-6-K3 및 PD1AB-6-4P 변이체에 대한 FcγR 결합을 2개 방법으로 분석하였다. 먼저, Cisbio Tag-lite® 검출을 사용한 변위(displacement) FcγR 분석으로 결합을 시험하였다(**도 8a-8d**). 테르븀(Tb) 공여 염료로 사전-라벨된 특정 FcγR (FcγRI, FcγRIIIa 또는 FcγRIIb)을 발현하도록 조작된 HEK293 세포를 로그 농도는 10000 nM 내지 0.1 pM 범위에 걸쳐 기준 대조군 또는 PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-K3 및 PD1AB-6-4P 항체와 혼합하였다. 이어서, 수용체 결합을 위한 경쟁을 하기 위해 두 번째 인간 hIgG-d2 (수용체)를 첨가 하였다. Tb-d2 근접성(proximity)에 의해 생성된 형광 공명에너지 전달 (FRET) 신호의 검출은 PD1AB-6 변이체-결합된 FcγR에 반비례한다. **도 8a-8d**에서 나타낸 바와 같이, 상기 PD1AB-6-K3 변이체는 (ADCC 활성을 담당하는 NK 세포상의 낮은 친화력 수용체인 FcγRIIIa (CD16)에 대하여 감소된 결합을 나타냈다. FcγRI (과립구, 수상 세포(DCs) 또는 단구세포에서 발현됨)에 대한 결합은 부모 PD1AB-6-IgG1 분자와 유사하였다.

[0609] 둘째로, PD1AB-6-K3 및 PD1AB-6-4P 변이체 모두를 FACS-기반 결합 검정법으로 시험하였다 (도 9a-9c). 간략하게 설명하자면, FcγRI-CHO 또는 FcγRIIIaV158-CHO 발현 세포주를 분리하고, PD1AB-6-K3 및 PD1AB-6-4P 변이체와 혼합하기 전, 상이한 농도로 얼음에서 1 시간 동안 세척하였다. PD1AB-6 변이체 결합된 세포를 얼음으로 1 시간 동안 라벨된 PE-접합된 $F(ab')_2$ 염소 항-인간 이차 항체로 검출하고, 세척하고, FACS에 의해 분석하기 전에 고정시키고, 각 농도에서 평균 형광 강도를 플로팅했다. PD1AB-6-4P 변이체는 각각 FcγRI 및 FcγRIIIa 계통에 대해 유의하게 더 높은 결합 $EC_{50}$s (> 15X 및> 21X)을 나타냈다(도 9a-9c).

[0610] **5.1.9 *시험관내* ADCC 분석**

[0611] ADCC를 유도하는 PD1AB-6 변이체의 능력을 건강한 공여자 및 PD-1 발현 표적 세포의 자연 살해(NK) 세포를 포함하는 공-배양 검정으로 평가하였다. PD1AB-6 변이체로 전-처리된 표적 세포 (NCI-OCI-Ly3)를 활성화된 NK 세포와 4 시간 동안 공-배양하였다. 상청액 LDH 농도를 사용하여 특이적 용해를 계산하였다. $EC_{50}$ (nM)은 Prism을 사용하여 계산되었다. 오류 막대는 실험 삼중항을 나타낸다. 데이터는 4 명의 건강한 공여자 2 명을 대표한다. **도 10a-10b**에서, PD1AB-6-IgG1의 적정은 투여량 의존적 ADCC를 유도하는 반면, PD1AB-6-K3는 감소된 ADCC 활성을 나타냈다.

[0612] **5.1.10 *시험관내* CDC 분석**

[0613] CDC를 유도하는 PD1AB-6 변이체의 능력을 PD-1 발현 $CD20^+$ NCI-OCI-Ly3 세포를 사용하여 평가하였다. 항체로 전처리된 표적 세포 (NCI-OCI-Ly3)를 5% 토끼 보체가 보충된 무-혈청 배지에서 4 시간 동안 배양하였다. 세포 용해는 FACS에 의해 $7\text{-AAD}^+$ 세포에 의해 결정되었다. 데이터는 3 독립적 실험의 대표를 나타낸다: (i) PD1AB-6-IgG1 및 항-CD20 IgG1의 CDC 활성; (ii) PD1AB-6-IgG1 및 PD1AB-6-K3의 CDC 활성; (iii) PD1AB-6-4P 및 시판되는 마우스 항-PD-1 IgG1 항체의 CDC 활성. **도 11**에서 도시된 바와 같이, PD1AB-6-K3은 CDC를 일관되게 유도하지 않았다 (n = 3). 부모 PD1AB-6-IgG1 및 PD1AB-6-4P는 또한 CDC를 유도하지 않았다. 이는 항-CD20 IgG1이 5% 토끼 보체의 존재 하에 NCI-OCI-Ly3 세포에서 반복적으로 용량 의존적인 CDC를 유도했기 때문에, 표적 세포주가 보체 살상에 대한 표적 세포의 저항에 기인한 것이 아니었다.

[0614] **5.2 실시예 2: 활성 분석**

[0615] **5.2.1 인간 T 세포 활성화 분석**

[0616] T 세포 작동체 기능 억제에 대한 PD1AB-6 변이체의 기능적 평가는 두 가지 방법으로 수행되었다. 한 가지 분석에서, 말초 혈액 단핵 세포는 PD-1을 발현하도록 사전활성화되었고, 용해성 PD1AB-6-K3의 존재 하에 재자극되었다 (**도 12**). 강한 공여자의 말초 혈액 단핵 세포 (PBMCs)를 미토겐 PHA로 48 시간 동안 예비활성화시켜 PD-1 발현을 증가시켰다. 이어서, 100 nM 내지 0.1 nM 최종 농도의 범위에서 희석된 PD1AB-6 변이종의 존재 하에 항-CD3 접합된 Dynabeads® (Life Technologies, Carlsbad, CA)를 사용하여 상기 세포를 재합성 하였다. 자극 후 24 시간에 배양 상청액에서 IL-2 수준을 사용하여 T 세포 활성화를 측정 하였다. **도 12**에 도시된 바와 같이,

이 분석에서 PD1AB-6-K3 및 2개의 다른 변이체는 5-25nM의 $EC_{50}$으로 강력한 T 세포 억제 활성을 나타냈다.

[0617] 두 번째 분석법은 T 세포 기능 억제에서 PD1AB-6-K3의 *생체외* 직접 측정에 사용되었다 (**도 13**). 이것은 항-CD3+/-PD1AB-6-K3으로 함께 코팅된 96-웰 플레이트에서 신선한 인간 전혈을 직접 플레이팅하고, T 세포 활성화의 판독값으로서 IL-17 및 IFN-γ 수준을 측정하는 것으로써 행해졌다. 이들 분석에서 CTLA4Ig (Orencia®)를 양성 대조군으로 사용하였고, 인간 IgG Fc 단편을 음성 대조군으로 사용 하였다. **도 13**에 도시된 바와 같이, 전반적으로, PD1AB-6-K3은 PD1AB-6-4P보다 효능이 더 나았다. 음성 대조군인 hIgG Fc는 $EC_{50}$> 100 nM에서 활성을 나타내지 않았다.

[0618] **5.2.2 시노몰구스 원숭이 교차활성 분석**

[0619] 지시된 바와 같이 항-시아노 CD3, CD28 및 PD1AB-6 변이체로 활성화된 새로 단리된 시노몰구스 PBMC를 사용하여, 인간 시료와 유사하게, 리드 PD1AB-6-K3과의 시노몰거스 원숭이 교차 반응성의 결정을 유사하게 수행 하였다. 이들 분석에서 CTLA4Ig를 양성 대조군으로 사용하였고, hIgG1 Fc를 음성 대조군으로 사용하였다. 사이토킨 측정을 위해, 시노몰거스 IL-2 MSD 분석을 사용하여 48 시간 후에 배양 상등처액을 제거하였다. **표 14**에 나타낸 바와 같이, 이들 분석은 PD1AB-6-K3이 시아노 T 세포 사이토킨 분비를 양성 대조군 CTLA4Ig에 필적하는 수준으로 감쇠시켰으며, 활성은 인간 분석에서 볼 수 있는 것과 유사 함을 입증하였다.

*표 14*

**표 14. 시아노 PBMC 분석에서 PD1AB-6-K3 활성**

[0620]

| | PD1AB-6-IgG1 | PD1AB-6-K3 | PD1AB-6-4P | CTLA4Ig |
|---|---|---|---|---|
| | IL-2 EC50 (nM) | | | |
| NHP1 | 0.28 | 0.24 | <0.1 | 실시안됨 |
| NHP2 | 4.9 | 2.5 | 1.24 | 실시안됨 |
| NHP3 | N.D. | 9.24 | 16.5 | 14 |
| NHP4 | N.D. | 1.22 | 1.23 | 6 |

[0621] **5.2.3 *시험관내* 작용 기전**

[0622] CD3 및 CD4와 같은 T 세포 표면 분자에 결합하는 여러 항체는 신호전달을 유도하여, 후속적으로 이들 분자의 표면 발현을 하향조절한다. PD1AB-6 항체는 PD-1을 통해 작용제 신호를 제공하도록 설계 되었기 때문에, PD1AB-6 치료 후 PD-1 발현을 시험관내에서 평가하는 것이 중요했다.

[0623] **5.2.3.1** PD1AB-6 처리 후 감소된 PD-1 발현

[0624] 상이한 공여자로부터 인간 PBMC는 다양한 농도의 가용성 대조군 IgG1 또는 PD1AB-6-IgG1과 함께 1μg/mL 플레이트 결합된 항CD3+ 0.25 g/mL 플레이트 결합된 항-CD28로 활성화되었다. 4 시간 내지 72 시간 배양 후, T 세포에서 PD-1 발현을 평가하기 위해 CD3, CD45RO 및 PD-1에 대해 세포를 착색하였다. 또한, **도 14a-14c**는 PD1AB-6-IgG1 처리 48 시간 후, 인간 CD3+T 세포에서 PD-1의 발현 감소를 나타낸다. PD-1 발현의 분석에서 PD1AB-6-IgG1 처리가 T 세포의 표면에서 PD-1 발현의 하향 조절을 유도한다는 것을 보여 주었다(**도 14a-14b에**서 한 공여자로부터 대표 히스토그램 및 **도 14c**에서 다양한 항체 농도와 3명의 공여자로부터 48시간에 평균 형광 강도 분석). PD-1 하향조절은 PD1AB-6-IgG1과 함께 배양 초기 4 시간째 볼 수 있었다. 표면 PD-1 발현의 하향 조절은 PD1AB-6이 PD-1을 통한 신호 전달에 기인한 것 같았으며, T 세포 수용체 신호 전달에서 관찰된 것과 유사한 기전을 통해 일어났다 (San Jose *등 외*, 2000, Immunity 12(2):161-70).

[0625] **5.3 실시예 3: PD1AB-6 변이체의 물리화학적 특징화**

[0626] **5.3.1 Biacore® 결합 분석**

[0627] 정제된 PD1AB-6 변이체 항체를 캡처 방법을 사용하여 hPD1 항원에 결합하는 Biacore® T200에서 분석했다. Fc 특이적인 항-인간 IgG를 Fc2에 고정화시키고, Fc1을 기준 채널로 남겨두었다. 정제된 PD1 항체를 항-인간 IgG에 포획하고, 내부적으로 생산된 hPD1 항원 (PD1_002)을 100 nM 내지 200 pM의 2 배 연속 희석을 사용하여 양 채널에 흘려서 결합 동역학을 결정하였다. 사용된 PD-1은 대장균(*E.coli*)에서 봉입체(inclusion bodies)로서

리폴딩된 인간 PD-1 (잔기 32-160)의 세포외 도메인이었다. 표면은 3M 염화마그네슘을 사용하여 각 항원 농도 사이에서 재생되었다. PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-4P, 및 PD1AB-6-K3에 대한 결합 역학 뿐만 아니라 $k_{on}$, $k_{off}$, 및 $K_D$의 예들은 **도 15a-15c**에 나타낸다. 3 가지 변이체 모두 PD-1 항원과 19-22nM의 비슷한 $K_D$ 값으로 유사한 결합 및 해리율을 보였다.

[0628] **5.4 실시예 4: *시험관내* 약리학**

[0629] **5.4.1 파상풍 톡소이드 항원 (TTX) 소환 분석**

[0630] 항원 특이적 CD4+T 세포 기능에 대한 PD1AB-6의 효과를 건강한 공여자의 PBMC로 수행한 TTX 리콜(recall) 분석에서 가용성 PD1AB-6을 사용하여 시험하였다(AllCells, LLC, Alameda, CA; San Diego Blood Bank, San Diego, CA; Astarte Biologics LLC, Redmond, WA). PBMCs를 파상풍 톡소이드 클로스트리듐 TE (EMD Millipore, San Diego, CA 58223125UG) 1 μg/mL로 자극하기 전에, 1 시간 동안 PD1AB-6와 사전-배양하여 파상풍 특이적 CD4+T 세포 활성화를 유도하였다. TTX 배양 7 일 후, PBMCs는 유동 세포 계측법에 의해 CellTrace™ Violet 낮은 세포에 의해 표시된 세포 분획에 의해 측정된 바와 같이 CD4+T 세포 증식에 대해 평가되었다. LIVE/DEAD® 염료 (LIVE/DEAD® Fixable Blue Dead Cell Stain, Molecular Probes™ L23105)는 이 분석에서 죽은 세포를 배제하기 위해 사용되었다. 3 명의 공여자 모두에서 PD1AB-6은 CD4 리콜 반응을 0.01-0.02 μg/mL의 $IC_{50}$으로 억제하였다 (**도 16**).

[0631] 별도의 실험에서, PD1AB-6-K3으로 전처리한 PBMC를 다양한 혈청 농도에서 7 일 동안 TTX와 함께 배양하였고, CD25 상향-조절에 의해 나타난 바와 같이, 항원-의존성 증식 및 활성화에 대해 평가하였다. 건강한 공여자 PBMCs는 세포 증식 염료 (CellTrace™ Violet, Thermo Fisher C34571) (37℃, 20분)로 라벨되었다. CellTrace Violet 염료-라벨된 PBMCs ($5x10^6$ 세포/mL)는 다양한 농도 (0.01 nM 내지 100 nM)에서 1 시간 동안 PD1AB-6-K3 또는 PD1AB-6-IgG1로 사전-배양하였고, 그 다음 파상풍-특이적 CD4+T 세포 활성화를 유도하기 위하여, 1 μg/mL의 파상풍 톡소이드로 자극되었다. 이소 형 정합 항-RSV IgG1-K322A를 음성 대조군으로 포함시켰고, PD-1 Fc를 단독으로 활성화시키는 것이 T 세포를 억제하는지를 결정하기 위한 치료 대조군으로서 PD-L1 Fc를 첨가 하였다. PBMCs는 표면 표지로 착색하여, CD4+/CD8-T 세포를 식별해내고, T 세포 증식은 유동 세포 계측법에 의해 CellTrace ™ TM 바이올렛 낮은 세포에 의해 검출된 세포 분열에 의해 측정되었다. LIVE/DEAD® 염료 (LIVE/DEAD® Fixable Blue Dead Cell Stain, Molecular Probes™ L23105)는 이 분석에서 죽은 세포를 배제하기 위해 사용되었다. FACS 분석 (BD FACS Canto 유동 세포측정기, Flowjo®소프트웨어 (Tree Star, Inc))에서 파상풍 톡소이드 의존성 증식을 겪는 모든 CD4+세포가 CD25 발현에 대해 양성이며, 대다수가 PD-1을 발현한다는 것을 보여 주었다.

[0632] **5.4.2 *생체외(ex vivo)* 전혈 사이토킨 분비**

[0633] PD1AB-6-K3은 건강한 공여자 및 자가면역 질환 환자(아토피성 피부염 [AD], 류마티스성 관절염 [RA], 건선 [PS], 크론 질환 [CD], 건선 관절염 [PsA], 및 전신 홍반성 루푸스[SLE])의 전혈을 이용한 기능 분석에서 더 특성화되었다. 건강한 공여자와 사전-선별된 자가 면역 질환 환자로부터 전혈을 채취하여 헤파린처리되었다 (Sanguine Biosciences, Sherman Oaks, CA). 헤파린처리된 혈액을 RPMI-1640 배지로 희석하고, 항-CD3 항체로 미리 코팅된 Covalink ™ 배양 플레이트에 200 μL 를 넣고, 플레이트를 항체(PD1AB-6-K3, CTLA-4Ig (양성 대조군), 또는 hIgG1 Fc (음성 대조군))로 적정한다(100nM에서 0.1nM). 37℃에서 48 시간 후, 혈장을 제거하고 IFN-γ 및/또는 IL-17 방출에 대해 평가하였다. IFN-γ 또는 IL-17에 대한 계산된 $EC_{50}$은 주어진 자가면역 질환에 대해 각 공여자에 플롯되었다

[0634] 전반적으로, 정상 및 질환 전혈에 대하여 고정된 PD1AB-6-K3은 T 세포 특이적 IFN-γ (**도 17a**) 및 IL-17 (**도 17b**) 방출을 차단하는 활성을 나타냈다. 정상 공여자 전혈에서, PD1AB-6-K3 (n = 4)에 의한 IFN-γ 억제의 평균 $EC_{50}$는 6.18 ± 10.9 nM으로 계산되었으며, 반면 이분석에서 양성 대조군인 CTLA4-Ig는 $EC_{50}$ 22.5 ± 39.2 nM (데이터 나타내지 않음)을 갖는다. 코팅된 hIgG1 Fc (음성 대조군)는 억제 활성을 나타내지 않았다(데이터는 나타내지 않음).

[0635] **5.4.3 T 세포 억제 수용체의 세포 표면 발현에서의 효과**

[0636] T 세포 억제 수용체는 T 세포 활성화 및 기능을 부정적으로 방해하는 보조 억제 분자이다. T 세포에 대한 면역 검사점 단백질의 발현에 대한 PD1AB-6-K3의 영향을 무-자극 및 자극 배양 조건 하에서 LAG-3, CTLA-4 및 PD-1의 세포 표면 발현을 측정하기 위해 유동 세포 계측법을 사용하여 평가 하였다. 인간의 PBMC를 신선한 버피-코팅된 전혈로부터 분리하였다(Blood Center of New Jersey, NJ; New York Blood Center, NY; Biological Specialty Corp., Colmar, PA). PMBCs ($2x10^6$ 세포)는 37℃에서 24 시간 동안 PD1AB-6-K3-, 대조군 인간 IgG1-또는 PD-L1Fc-접합된 비드 (Dynabead™ M-450 Epoxy, Invitrogen)로 사전-처리되었다. 그 다음 세포는 항-CD3 (0.3 g/mL, R&D 시스템, MAB100 ARH1113091) 또는 스타필로코커스 엔테로톡신 B (SEB) 용액 (2 μg/μL Millipore, 11100-45-1)으로 2 일간 37℃ (1차 자극)에서 자극하였다. 자극안된 조건 (가령, PD1AB-6-K3 단독 처리) 하에서, LAG-3 발현은 CD4+기억 T 세포에서 유의하게 억제되었으며, CD8+ 기억 T 세포에서 LAG-3 발현의 농도 의존적인 감소 경향이 있었지만, PD-1 표면 발현은 CD4+기억 T 세포와 CD8+기억 T 세포 모두에서 유의하게 감소하였다(**표 15 및 16**). 항-CD3 및 SEB-자극된 세포 모두 CD4+기억 T 세포에서 LAG-3 발현의 유의한 감소를 보였다 (**표 15**). PD1AB-6-K3은 1 차 자극 조건 하에서 LAG-3 또는 CTLA-4의 CD8+ T 세포 발현에 영향을 미치지 않았다 (**표 16**). 아래에 논의된 생체 내 연구와 유사하게, PD1AB-6-K3는 자극된 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 지속적으로 PD-1 발현을 하향조절 하였다 (**표 15 및 16 참고**). 괄호안의 숫자는 공여자의 수를 나타낸다; "Tet."는 파상풍으로 처리된 집단이며; "시간(Time)"은 "No stim."집단에서 PD1AB-6-K3으로 처리된 시간이거나 또는 다른 모든 집단에서 자극-후 시간이며; "NE"는 효과가 없음이고; "n/s"는 유의적이지 않으며; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$, **** $p \leq 0.0001$ 대 평균 대조군, 일원(one-way) ANOVA에 이어서 Dunnett's 다중 비교 후 테스트.

*표 15*

**표 15. PD1AB-6-K3 의 1 차 자극시 CD4+T 세포의 억제 수용체 발현에 미치는 영향**

| 집단 | 시간 (일) | 변화 % (N) (증가 (+), 감소 (-)) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PD1AB-6-K3 (nM) | | | | | | | | |
| | | 0.5 | 5 | 50 | 0.5 | 5 | 50 | 0.5 | 5 | 50 |
| | | LAG-3 | | | CTLA-4 | | | PD-1 | | |
| No stim. | 3 | n/s | -22(5) * | -21(5) * | NE | NE | NE | -45(5) **** | -55(5) **** | -46(5) **** |
| | 8 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -18(6) * | -27(6) ** | n/s |
| 항-CD3 mAb | 2 | -23(5) ** | -23(5) ** | -20(5) ** | +9(6) ** | +10(6) ** | +9(6) *** | -71(6) **** | -76(6) **** | -68(6) **** |
| | 7 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -56(6) *** | -58(6) *** | -55(5) *** |
| SEB | 2 | -23(5) **** | -26(5) **** | -23(5) **** | NE | NE | NE | -65(5) **** | -71(5) **** | -63(5) **** |
| | 7 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -43(6) *** | -46(6) ** | -39(6) ** |
| Tet. | 2 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -43(3) ** | -52(3) ** | -40(3) |
| | 7 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | n/s | -26(5) ** | -20(5) * |

[0637]

표 16

**표 16. PD1AB-6-K3 의 1 차 자극시 CD8+T 세포의 억제 수용체 발현에 미치는 영향**

| 집단 | 시간 (일) | 변화 % (N) (증가 (+), 감소 (-)) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | PD1AB-6-K3 (nM) | | | | | | | | |
| | | 0.5 | 5 | 50 | 0.5 | 5 | 50 | 0.5 | 5 | 50 |
| | | LAG-3 | | | CTLA-4 | | | PD-1 | | |
| No stim. | 3 | n/s | n/s | n/s | NE | NE | NE | -45(5) *** | -55(5) **** | -45(5) ** |
| | 8 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -16(6) * | NE |
| 항-CD3 mAb | 2 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -59(6) **** | -62(6) **** | -50(6) **** |
| | 7 | n/s | +27(5) *** | n/s | NE | NE | NE | -30(6) *** | -35(6) *** | -33(6) *** |
| SEB | 2 | n/s | n/s | n/s | NE | NE | NE | -48(5) **** | -55(5) **** | -38(5) **** |
| | 7 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -25(6) ** | -30(6) ** | -21(6) * |
| Tet. | 2 | NE | NE | NE | NE | NE | NE | -41(3) ** | -57(3) ** | n/s |
| | 7 | NE | NE | NE | NE | 20(5) ** | NE | NE | -17(5) * | NE |

[0638]

[0639] 제 2 차 자극을 얻기 위하여, 상기 설명된 인간 PBMCs는 항-CD3 (3 μg/mL) 및 항-CD28 (1 μg/mL)로 24-48 시간 동안 37℃에서 사전-자극되었고, 그 다음 PD1AB-6-K3 또는 인간 IgG1 아이소타입 대조군으로 37℃에서 24 시간 동안 처리되었다. 그 다음 이 세포는 6-24시간 동안 항-CD3 (3 μg/mL) 및 항-CD28 (1 μg/mL)으로 다시 자극되었다. LAG-3 및 CTLA-4 발현은 유동 세포측정 (BD LSRFortessa™ 유동세포측정기, FACSDiva™ 분석 소프트웨어 (BD Bioscience) 및 Flow Jo 분석 소프트웨어)에 의해 평가되었다. 제 2 차 자극 조건하에, LAG-3 발현은 CD4+ 및 CD8+ 메모리 T 세포 모두에서 증가되었고, CTLA-4는 CD4+ 메모리 T 세포 (데이터 나타내지 않음)에서 증가되었다.

[0640] CD8+ T 세포에서 T 세포 고갈은 메모리 표지, 이를 테면, 인터루킨-7 수용체 (IL-7R)의 하향-조절, 뿐만 아니라 억제성 수용체의 상향-조절에 의해 특징화된다 (Blackburn *등 외*, 2009, Nat. Immunol. U.S. 10(1):29-37). 만성 염증 상태에서, PD-1 활성은 예를 들어, CD8+ T 세포에서 IL-7R과 같은 메모리 표지의 하향조절과 관련된, 고갈된 T 세포 상태를 유도함으로써 T 세포 염증 기능을 감쇠화시키기 위해 제안된다. CD8+ T 세포 고갈에서 PD1AB-6-K3의 효과를 평가하기 위하여, 활성화된 T 세포에서 IL-7Rα(CD127) 발현은 CD8+ T 세포에서 측정되었다. 6 일 동안 CD2를 통한 공동-자극 신호와 함께, 항-CD3 (R & D 시스템, MAB100 ARH1113091) 및 항-CD28 (eBiosciences, 16-0289) 항체로 CD8+ T 세포를 활성화시켰다. PD1AB-6-K3은 시험 관내 분석에서 소진된 IL-$7R^{hi}$ CD8+ T 세포를 감소시키고, 고갈된 IL-$7R^{lo}$ CD8+ T 세포를 증가시켰다 (도 18). **도 18**에서, IgG1은 비-특이적인간 IgG1 아이소타입 대조군을 나타내고; IgGFc는 비-특이적인간 IgG1 Fc 단편 대조군을 나타내며; *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001, t 시험 대(versus) Ab 없는 대조군 (N=8); 단검(dagger) 기호는 Students t-시험에 의한 아이소타입 대조군과 비교하여 p 값을 나타낸다; † p < 0.05; †† p <0.01; ††† p <0.001. 이러한 결과는 PD1AB-6-K3 처리가 LAG-3 또는 CTLA-4 발현 상향-조절 또는 IL-7R 발현 하향-조절에 의해 정의된 고갈 CD8+ T 세포의 비율을 증가 시킨다는 것을 나타낸다.

[0641] **5.4.4 T 세포 증식의 억제**

[0642] 다른 세포로부터의 영향 없이, T 세포 증식에 대한 PD1AB-6-K3의 효과를 평가하기 위해, 단리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포는 시스(cis) (동일한 비드 표면에서 자극과 PD1AB-6-K3) 또는 트란스(trans) (별도의 비드 표면상에 자극 및 PD1AB-6-K3)에서 비드에 결합된 PD1AB-6-K3으로 항온처리되었다. 이 효과는 삼중수소-티미딘 혼입 분석에 의해 측정되었다.

[0643] CD4+ 및 CD8+ T 세포는 새로운 버피-코트(백혈구 풍부한 단위, Blood Center of New Jersey, NJ, New York Blood Center, NY and Biological Specialty Corp. Colmar, PA) by Ficoll-Hypaque 밀도 구배 원심분리에 이어서 EasySep™ 음성 선택으로 항온처리에 의해 농축되었다. 간략하게 설명하자면, 2 x $10^8$ 세포/ml PBMCs는 4 ml의 Robosep™ 완충액으로 혼합하고, 14-ml 폴리스티렌 밑 둥근 튜브로 이동시킨다. EasySep™ 인간 농축 칵테일 (200 μl)이 각 튜브당 추가되고, 볼텍스되고, 그리고 10분간 시온에서 항온처리되었다. EasySep™ 자석 입자가 추가되었고(튜브당 300 μl), 볼텍스되고, 그리고 5분간 시온에서 항온처리되었다. Robosep™ 완충액(5 ml)을 각 튜브에 추가하였고, 피펫팅을 상하로 진행시켜, 잘 혼합하였다. 튜브는 실버(silver) 자석에 넣고, 5 분 동안 실온에서 배양하였다. 자석 및 튜브를 픽업하고, 하나의 연속 움직임으로 뒤집고, 원하는 분량을 50 mL 원추형 관에 쏟아 붓는다. 세포를 1200rpm에서 5 분간 회전시켰다. 상청액을 쏟아 내고, 5ml의 새로운 배지를 첨가하였다. 세포를 계수한 후, FACS 분석을 위해 분취액을 제거하고, 나머지 세포를 배양에 사용하였다. 세포는 유동 세포 계측법으로 측정했을 때 ~ 95% 순도로 분리되었다. 정제된 세포를 무균 96-웰 플레이트에 웰당 100 μl의 적합한 배지에서 웰당 1 x $10^5$ 세포/웰로 도말하였다.

[0644] PD1AB-6-K3은 제조자 (Invitrogen)의 프로토콜에 따라 Dynabeads M-450에폭시 비드에 공유결합시켰다. 간략하게 설명하자면, $10^7$ 비드는 5 μg의 항체로 코팅되었다."시스(cis)" 구성의 경우, $10^{7개의}$ 비드를 1μg의 항-CD3 항체와 2μg의 PD1AB-6-K3을 혼합하여 결합시켰다."트란스(trans)" 구성의 경우, $10^{7개의}$ 비드를 1μg의 항-CD3 항체 또는 2μg의 PD1AB-6-K3을 혼합하여 결합시켰다. 단백질을 비드에 공유-결합시키는 것은 0.1 mol/L 인산 나트륨 완충액에서 24 시간 동안 완만한 틸팅(tilting) 및 회전으로 실온에서 수행하였다. Dynabeads를 0.1% 소 혈청 알부민 (BSA) (pH 7.4)과 함께 1 ml 인산 완충 식염수 (PBS)에 재현탁시켜 4 x $10^8$ 비드/ml를 얻었다.

[0645] 단리된 CD4+ 또는 CD8+ T 세포 ($10^6$ 세포)는 96-웰 플레이트에서 웰당 100 μL의 배양 배지에서 재현탁되었다. 100 μL의 PD1AB-6-K3-접합된 비드는 세포에 대한 비드 비율 2:1 또는 8:1로 추가되었다. 세포는 37℃, 5% $CO_2$에서 가습 배양기에서 항온처리되었다. T 세포 치료 2 일째 및 수확 24 시간 전에, 3H 티미딘 (Amersham)의 마이크로커리(microcurie) 1 개를 각 웰에 첨가하고, 세포를 5% $CO_2$의 가습된 배양기에서 37℃에서 다시 항온처리하였다. 3H-티미딘과 함께 24 시간 배양 한 후, 셀 수확기 (Tomtec)를 사용하여 UniFilter™ GF/C 필터 플레이트 (Perkin Elmer) 상에 세포를 수확하고, 플레이트를 밤새 건조시켰다. Microscint™ 20 (Packard) (20 μL/웰)을 첨가하고, 플레이트를 TopCount™ NXT (Packard) 마이크로플레이트 신틸레이션 및 발광 계수기를 사용하여 분석했다. 각 웰을 1 분 동안 계수하고, 분당 카운트 (cpm) 값을 GraphPad™ Prism을 사용하여 플롯팅하였다.

[0646] CD4+ T 세포에서: 1:2 및 1:8의 세포 대 비드 비율에서, 트란스의 경우 항-CD3 처리된 세포와 비교하였을 때, 항-CD3/PD1AB-6-K3 처리된 세포에 대한 상당한 증식 억제가 있었고(차례로 57 ± 12 및 55 ± 9 억제%[$p < 0.0001$, $N = 4$], 시스 형태에서는 유의적인 억제가 없었다 (**도 19a**).

[0647] CD8+ T 세포에서: 1:2 및 1:8의 세포 대 비드 비율에서, 트란스의 경우 항-CD3 처리된 세포와 비교하였을 때, 항-CD3/PD1AB-6-K3 처리된 세포에 대한 상당한 증식 억제가 있었고(각각 차례로 42 ± 17 및 37 ± 14 억제%[$p \leq 0.05$, $N = 4$]), 시스 형태에서는 유의적인 억제가 없었다 (**도 19b**).

[0648] 이러한 결과는 PD1AB-6-K3이 다른 세포로부터의 영향 없이, 항-CD3 처리된 CD4+ 및 CD8+ T 세포의 증식을 억제한다는 것 그리고 T 세포 증식에 대한 PD1AB-6-K3의 저해 효과는 PD1AB-6-K3 및 항-CD3이 트랜스 배열일 때만 발생한다는 것을 입증한다.

[0649] **5.4.5 CD25+Foxp3+ 유도된 조절성 T 세포의 증가**

[0650] 조절성 T 세포 (Treg 세포) 생성에 대한 항-PD-1 항체의 효과를 평가하기 위해, PBMC로부터 분리된 순수 CD4+

T 세포는 유도된 Treg 세포로 분화하도록 유도되었다. 상기 순수 CD4 T 세포는 제조업자의 지시에 따라 순수 CD4+ T 세포 격리 키트 (Miltenyi Biotec, Germany)를 사용하여 PBMC에서 부정적으로 선택하였다. 순수한 CD4+ T 세포를 0 내지 2.5 ng/mL의 TGF-β, 10 ng/mL IL-2, 0.25 μg/mL 가용성 항-CD28 및 1 μg/mL 고정화된 항-CD3으로 배양하였다. 가용성 PD1AB-6-IgG1 및 IgG1 Fc 아이소타입이 1 nM로 추가되었다. 배양 5 일 후, 세포를 수집하고 Foxp3에 대해 착색하였다.

[0651] 세포를 희석된 표면 염색 항체 (CD4 PerCP, CD25 PE, PD-1 BV421)로 30 분 동안 4℃에서 착색하였고, 300 μL의 FBS로 세척하였다. 세포를 침투가능하도록(permeabilized) 하고, 실온에서 60 분 배양과 튜브당 1X Foxp3 고정(fix)/펌(perm) 완충액 500 μL로 고정시켰다. 세포를 펌(perm) 완충액 500 μL로 2 회 세척 하였다. 세포는 Foxp3에 대한 희석 Foxp3 항체 50 μL와 실내 온도에서 1 시간 동안 펌(perm) 완충액 500 μL로 세척하기 전에 세포 내에서 착색되었다. 세포를 FACS 완충액 500 μL로 1 회 세척하고, 175 μL의 FACS 완충액에 재현탁한다. 세포를 BD FACSCanto™ 유동 세포 계측기에서 샘플을 얻기 위해 96-웰 플레이트로 옮겼다.

[0652] **도 20**에서 나타낸 바와 같이, PD1AB-6-IgG1은 TGF-β 농도의 범위에 걸쳐 CD25+Foxp3+유도된 Treg 세포를 증가시켰다.

[0653] **5.4.6 정상 공여자 및 자가면역 질환 환자의 T 세포에 대한 면역 검사 점 단백질의 발현**

[0654] PD-1 세포 표면 발현을 정상 공여자 및 자가면역 질환 환자((AD, CD, PS, PsA, RA, 및 SLE)의 순수 세포와 자극 세포에서 비교 하였다. 건강한 공여자에서, 대다수의 메모리 T 세포는 PD-1을 발현하였고, 소수의 순수 T 세포만 PD-1을 발현 하였다 (데이터 나타내지 않음). 환자-유도된 T 세포는 10% 열 비활성화된 FBS와 배양하였을 때, 5μg/mL 피토헤마글루티닌(Sigma, 61764-1MG)으로 활성화시키기 전과 후, 건강한 공여자 PBMC와 비교하였을 때, 유사한 수준의 PD-1을 발현시켰다(데이터 나타내지 않음).

[0655] T 세포의 표면에 있는 PD-1과 다른 체크 포인트 억제제 단백질의 발현은 질병 상태에서 차별적으로 조절될 수 있고, 더 나아가, PD1AB-6-K3 활성에 영향을 미친다. 건강한 대조군과 자가면역 질환 환자 (AD, RA, PS)의 T 세포에 대한 PD-1 및 다른 면역 검사점 단백질의 발현을 PBMC의 *생체외(ex vivo)* 배양에서 평가하였다. 건강 및 자가면역 질환 공여자 (Conversant Biologics)의 PBMCs ($5x10^{5)를}$ 열 불활성화된 자가 혈청 (Conversant Biologics) 10%를 함유하는 RPMI (Invitrogen)에서 배양하였다. PBMCs는 자극되지 않은 상태(기저 상태)로 남겨두거나, 또는 37℃에서 24 시간 동안 항-CD3 (3μg/mL R&D 시스템, MAB100 ARH1113091) 및 항-CD28 (1μg/mL, eBiosciences, 16-0289) 항체와 함께 자극되었다. 세포는 LIVE/DEAD® 염료 (LIVE/DEAD® Fixable Blue Dead Cell Stain, Molecular Probes™ L23105)로 착색되었고, 그 다음 유동 세포계측기에 의한 탐지 (LSRFortessa 유동 세포계측기, FACSDiva 분석 소프트웨어, BD Biosciences; FlowJo™ 분석 소프트웨어)를 위하여, 항-CD4+ (APC-Cy7, BD Biosciences 557871), 항-CD8+ (PE-Cy5, BD Biosciences 555367), 항-PD-1 (BV650, BD Biosciences 564324), 항-PD-L1 (BV421, 563738), 항-PD-L2 (APC, BD Biosciences 557926), 항-LAG-3 (FITC eBiosciences 11-2239), 항-CTLA-4 (CD152) (BV786, BD Biosciences 563931) 및 항-TIM-3 (PE-Cy7, eBiosciences 25-3109) 항체에 형광-접합되었다.

[0656] 휴식 CD4+ T 세포에서, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, CTLA-4, 및 TIM-3의 발현은 질환 환자 및 건강한 대조군 (HC) 간에 유의적으로 상이하지는 않았다 (**표 17**). CD4+ T 세포와 대조적으로, AD 및 PS 환자의 CD8+ T 세포는 PD-1 및 TIM-3 발현이 유의적으로 더 낮았으며, 한편 RA 환자는 건강한 대조군과 비교하였을 때, 상이하지 않았다 (**표 17**).

[0657] 활성화된 CD4+ T 세포에서, PD-1 발현은 자극되지 않는 세포와 비교하여 HC 및 PS 환자에서 상향조절되었다. PS 환자의 CD4+ T 세포에서 PD-1 발현의 증가는 자극된 HC의 것보다 유의하게 높았다. T 세포 자극시 PD-L1의 유도는 PD-1과 유사한 패턴을 나타냈다. PS 환자 CD4+ T 세포는 또한 HC에 비해 LAG-3, CTLA-4 및 TIM-3 발현의 상향 조절 수준이 높았다. 모든 군에서 T 세포 자극 후에 PD-L2의 발현이 실질적으로 변화되지 않았고, AD 샘플에서 PD-1과 TIM-3의 발현에 유의적인한 차이를 나타내지 않았다 (**표 18**).

[0658] 활성화된 CD8+ T 세포에서, PD-1 발현은 휴지 상태에서 PD-1을 이미 발현하고 있는 자극되지 않은 CD8+ T 세포와 비교하여 더 높은 경향을 보였지만; 그러나, 상기 증가된 발현이 유의적이지는 못하였다. 모든 3 가지 질환군, AD, RA 및 PS는 기저 비자극 수준에서 건강한 대조군에 비해 PD-1 수준이 감소한 것으로 나타났고(**표 17**), 발현은 자극받지 않은 HC의 수준 또는 그 이하로 유지되었지만, 자극된 CD8+ T 세포에서 더 높은 수준의 PD-1을 나타냈다 (**표 18**). PD-L1은 HC, AD 및 PS 환자와 비교하여, 활성화된 CD8+ T 세포에서 유의적으로 유도되었다 (PD-L1은 RA 환자에서 유의미하지 않았다) (**표 18**). PD-L2 발현은 HC에서 CD8+ T 세포 자극 후에도 유

도되었지만, 질병 환자 (AD, RA, 또는 PS)에서는 유발되지 않았다(**표 18**).

[0659] AD, RA, 및 PS의 순환 CD4+ T 세포가 건강한 대조군과 비교하여 높은 수준의 PD-1 및 TIM-3을 발현시키기 위하여 프라임된 PS CD4+ T 세포로 활성화될 때, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, 및 TIM-3을 발현할 수 있다는 것을 이들 결과에서 나타내었다. 그러나, 질병에 따라 CD8+ T 세포는 질병에 따라 활성화 후, PD-1과 TIM-3를 발현할 수 있는 기저 능력 및 유도 능력 모두가 둔화되어 있다.

*표 17*

**표 17. 자가면역 질환 환자의 휴식 T 세포에서 면역 검사점 단백질의 기저 발현**

| CD4+ 및 CD8+T 세포 상에서 검사점(Checkpoint) 단백질 | 자가면역 질환 | | |
|---|---|---|---|
| | 아토피성 피부염 | 류마티스성 관절염 | 건선 |
| CD4+ T 세포 | 건강한 대조군 시료 백분율 | | |
| PD-1 | 102 ± 6 | 120 ± 11 | 112 ± 7 |
| PD-L1 | 94 ± 8 | 109 ± 13 | 116 ± 16 |
| PD-L2 | 116 ± 9 | 142 ± 19 | 157 ± 40 |
| LAG-3 | 107 ± 9 | 117 ± 8 | 115 ± 8 |
| CTLA-4 | 151 ± 62 | 115 ± 40 | 92 ± 27 |
| TIM-3 | 67 ± 17 | 90 ± 7 | 100 ± 16 |
| CD8+ T 세포 | 건강한 대조군 시료 백분율 | | |
| PD-1 | 51 ± 19* | 75 ± 17 | 61 ± 9** |
| PD-L1 | 111 ± 17 | 123 ± 24 | 156 ± 22 |
| PD-L2 | 115 ± 9 | 111 ± 35 | 101 ± 18 |
| LAG-3 | 117 ± 7 | 129 ± 14 | 121 ± 6 |
| CTLA-4 | 119 ± 5** | 103 ± 12 | 116 ± 4* |
| TIM-3 | 32 ± 18** | 78 ± 32 | 69 ± 9** |

[0660]

*표 18*

**표 18. 자극을 받은 건강한 대조군과 비교하여 자가면역 질환 환자의 자극된 T 세포 상에서 검사점 단백질의 기저 발현**

| CD4+ 및 CD8+T 세포 상에서 검사점(Checkpoint) 단백질 | 자가면역 질환 | | |
|---|---|---|---|
| | 아토피성 피부염 | 류마티스성 관절염 | 건선 |
| CD4+ T 세포 | 건강한 대조군 시료의 백분율 | | |
| PD-1 | 154 ± 26 | 130 ± 25 | 227 ± 21** |
| PD-L1 | 120 ± 27 | 83 ± 40 | 216 ± 21** |
| PD-L2 | 116 ± 11 | 113 ± 4 | 111 ± 6 |
| LAG-3 | 146 ± 28 | 109 ± 28 | 162 ± 13* |
| CTLA-4 | 102 ± 20 | 74 ± 18 | 216 ± 36** |
| TIM-3 | 96 ± 4 | 88 ± 11 | 153 ± 10* |
| CD8+ T 세포 | 건강한 대조군 시료 백분율 | | |
| PD-1 | 72 ± 28 | 59 ± 8 | 64 ± 8* |
| PD-L1 | 229 ± 58* | 150 ± 89 | 267 ± 46* |
| PD-L2 | 123 ± 34 | 76 ± 22 | 56 ± 10* |
| LAG-3 | 97 ± 21 | 87 ± 22 | 144 ± 16 |
| CTLA-4 | 99 ± 25 | 124 ± 13 | 138 ± 7* |
| TIM-3 | 85 ± 35 | 46 ± 12* | 52 ± 6* |

[0661]

[0662] **5.4.7 류마티스성 관절염, 크론 질환, 및 건선 질환 조직에서 PD-1 및 PD-L1의 발현**

[0663] PD-1 및 PD-L1의 발현은 류마티스성 관절염 환자 (n=5), 크론 질환 환자 (n=3), 및 건선 환자 (n=3)의 소집단에서 면역조직화학을 이용하여 이들의 정상적인 대응부(n=3)와 비교하여 조사하였다.

[0664] 조직화가 잘된 림프의 모낭 형성은 질환 및 류마티스성 관절염에서는 공통적이지만, 건선에서는 공통적이지 않았고, 질병 진행 동안의 PD-1 및 PD-L1의 발현, 반응 및 역동성은 이러한 만성 징후간에 다를 수 있음을 암시한다. PD-1 및 PD-L1 발현 점수 (**도 25a-25c)는** 크론에서 PD-1의 상당한 상향조절 (2-배 증가) 및 PD-L1 (6-배 증가)을 나타내었고 (**도 25a**), 건선에서는 미세한 변화를 나타내었다 (**도 25c**).

[0665] 일반적으로, PD-1은 조직화된 림프 모낭 내에 존재하는 림프구에서 발현되지만, 확산 침윤에서 림프구에는 나타나지 않는다 (**도 21-23, 좌측 패널**). PD-L1은 차례로 보다 광범위하게 발현되며 림프성 난포 내의 백혈구에서 발견되고(**도 22, 우측패널**), 또한 병든 조직에 분산되어 있다. (**도 23, 우측패널**). PD-L1은 강한 염증 부위에서 간질 섬유아세포 및 내피 세포와 같은 다른 세포 유형에서도 발현된다. **도 24, 우측패널은** 크론 환자에서 장 궤양의 영역에서 PD-L1 발현의 뚜렷한 상향 조절의 세부 사항을 보여준다. 큰 세포는 활성화된 대식세포의 형태와 양립할 수 있다.

[0666] 또한, **도 21** 및 **22**는 2 명의 RA 환자에서의 전형적인 IHC 착색을 나타낸다. **도 21**에 도시된 바와 같이, PD-1은 RA 환자의 활막에서 림프 성 응집체 내의 림프구의 세포질에서 강력하게 발현되고 (왼쪽 패널), PD-L1의 발현은 약하며 림프구 응집체 내의 몇개의 큰 세포 (대식세포/수지상 세포)로 제한된다 (우측패널). **도 22**에 도시된 바와 같이, 소수의 림프구는 RA 환자 (왼쪽 패널)의 림프성 응집체 내에서 세포질/막 PD-1을 발현한다. PD-L1은 유사한 위치에서 대식세포 및/또는 수지상 세포의 세포질 및 막에서 약하게 발현된다.

[0667] **도 23**은 크론 환자의 장내에서의 대표적인 IHC 착색을 나타낸다. **도 23**에 도시된 바와 같이, PD-1 (좌측 패널)의 발현은 크론 질환 환자의 점막 (좌측 상단)과 점막하 층 (하단 중앙)의 여포 응집체 내 림프구로 제한된다. 반면 PD-L1 (우측 패널)은 림프구 응집체 및 확산 점막의 염증 침윤에 있어서 대식세포/수지상 세포에 의해 보다 광범위하게 발현된다.

[0668] **도 24**는 크론 병의 장 샘플의 궤양화된 부위에서의 대표적인 IHC 착색을 나타낸다. **도 24**에서 볼 수 있듯이, 염증성 침윤이 난포 형성없이 확산되는 궤양의 영역에서는 PD-1+ 림프구 (왼쪽 패널)가 희소하지만, PD-L1+ 대식세포 (오른쪽 패널)는 풍부하다. PD-1의 발현은 주로 세포질인 반면, PD-L1은 상향조절되면 주로 막에 나타난다.

[0669] **도 25a-25c는** 크론, RA, 그리고 건선에서 PD-1 및 PD-L1 발현 점수를 보여준다. 크론 병에서 PD-L1의 현저한 상향 조절이 관찰되었지만 (**도 25a**), PD-L1 발현의 미세한 증가가 건선에서 관찰되었다 (**도 25c**).

[0670] **5.4.8 형질모세포로의 B 세포의 분화 억제**

[0671] StemCell Technologies (Vancouver, Canada)의 EasySep™ 인간 B 세포 농축 키트를 사용하여 정상 인간 PBMC에서 CD19+ B 세포를 정제했다. StemCell Technologies (Vancouver, Canada)의 EasySep™ 직접 인간 T 세포 농축 키트를 사용하여 정상 인간 전혈로부터 CD3+ T 세포를 정제했다.

[0672] 인간 항-CD3 항체 UCHT1 (BioLegend, San Diego, CA), PD1AB-6-K3, 또는 PD-L1 Fc 융합 단백질은 제조자 (Invitrogen, Carlsbad, CA)의 프로토콜에 따라 Dynabead M-450에폭시 비드에 공유결합시켰다. "트란스(trans)" 구성 결합된 비드의 경우, $10^7$ 비드는 1 μg의 항-CD3 항체, 또는 2 μg의 PD1AB-6-K3 또는 PD-L1 Fc 융합 단백질과 결합되어, 각 단백질은 단일 비드에 접합되는 오직 하나 단백질 유형을 가진 구별되는 비드를 나타낸다. 단백질을 비드에 공유-결합시키는 것은 0.1 mol/L 인산 나트륨 완충액에서 24 시간 동안 완만한 틸팅 (tilting) 및 회전으로 실온에서 수행하였다. 단백질-결합된 Dynabeads는 원심분리되고,1mL의 차단 완충액 (0.1% 소 혈청 알부민 (BSA) (pH 7.4)를 함유하는 인산 완충 식염수 (PBS))에 재현탁시켜 4 x $10^8$ 비드/ml를 얻었다. 아무것도 없는(null) 비드는 오직 차단 완충액으로만 비드를 항온처리하여 만들었다.

[0673] 농축된 정상 인간 CD19+ B 및 CD3+ T 세포를 시험관내 B 세포 분화 공동-배양 시스템에서 배양하였다. CD19+ B 세포를 96-웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가 하였다(최종 세포 수 = 2x$10^5$/웰). CD3+ T 세포를 96-웰 둥근 바닥 플레이트의 각 웰에 첨가 하였다 (최종 세포 수 = 1x$10^5$/웰). 비드-결합된 PD1AB-6-K3, PD-L1 Fc 융

합 단백질 또는 아무것도 없는 비드를 비드 대 세포 비가 4 대 1로 세포에 첨가하였다.

[0674] 1 시간 후, 비드-결합된 인간 항-CD3 항체 UCHT1 (비드 대 세포의 비율 2 : 1) 및 재조합 인간 IL-21 (100 ng/mL, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)을 각 웰에 첨가하고, 37℃에서 4 일 동안 항온처리하였다. 4 일째, 추가적으로 재조합 인간 IL-21 (100 ng/mL)을 각 웰에 첨가하고 37℃에서 2 일 동안 항온처리하였다.

[0675] 6 일째에 세포를 수확했다. 그런 다음, 세포를 LIVE/DEAD 고정가능한 파란색 죽은 세포 착색 (ThermoFisher Scientific)으로 착색하였다. 다음으로, 세포를 BD Pharmigen™ Fc 블록 (BD Bioscience, San Diego, CA)으로 차단시켰다. 블로킹 후에, 표면 표식 착색에 대한 실험 설계에 따라, BD Bioscience 유동 항체 (CD20-APC, CD38-BV510, IgM-BUV395, CD3-PERCP5.5, CD27-BV786)를 첨가하였다. 샘플을 즉시 분석하거나 4℃에 밤새 두었다. BD LSRFortessa™ 세포 분석기, FACSDiva™ 분석 소프트웨어 (BD Bioscience) 및 FlowJo® 분석 소프트웨어 (FlowJo LLC, Ashland, OR)를 사용하여 모든 샘플을 분석했다. 형질모세포는 전체 CD19+ B 세포 집단 내에서 CD20-CD38+ B 세포로 정의되었다.

[0676] 상청액을 6 일째에 수확하고, IgG 생산을 위해 인간 IgG ELISA 키트 (Abcam, Cambridge, UK)로 분석하였다.

[0677] **도 33**은 시험관내 T 세포/B 세포 공동-배양 시스템에서 CD20+ CD38- 활성화된 B-림프구가 CD20-CD38+ 형질모세포로 분화되었음을 입증하는 4 명의 공여자의 예시적인 유동 세포 계측 결과를 나타낸다.

[0678] 상기 T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B-Cell 공동-배양에서, 비드-결합된 PD1AB-6-K3은 비어있는 비드와 비교하였을 때, 형질모세포 수의 평균 25.0% 감소 (p = 0.15) (**도 34a**), IgG 분비의 평균 24.4% 감소 (p = 0.04) (**도 34b**)를 유도하였지만, IgM 표면 발현은 평균 11.5% 증가 (p = 0.15) (**도 34c**)를 유도하였다. 각 공여자 샘플의 백분율 변화는 아래의 **표 22**에 열거되어 있다.

*표 22*

**표 22.**

**T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B-세포 공동-배양에서 형질모세포 수, IgG 분비, 및 IgM 표면 발현의 PD1AB-6-K3-유도된 변화 백분율**

| 공여자 | 형질모세포 수의 변화 % | IgG 분비 변화 % | IgM 표면 발현 변화 % |
|---|---|---|---|
| 1 | -2.3 | 9.5 | -0.9 |
| 2 | 19.3 | -4.6 | 2.4 |
| 3 | -77.8 | -95.7 | 20.9 |
| 4 | -67.5 | -2.8 | -1.2 |
| 5 | -51.1 | -19.9 | -13.2 |
| 6 | 42.2 | -16.2 | 27.9 |
| 7 | -0.1 | -34.0 | 32.7 |
| 8 | -62.5 | -31.3 | 23.4 |

[0679]

[0680] 평행의 T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B-Cell 공동-배양물에서, 비드-결합된 PD-L1 Fc 융합 단백질은 비어있는 비드와 비교하였을 때, 형질모세포 수의 평균 43.8% 감소 (p = 0.02) (**도 35a**), IgG 분비의 평균 12.7% 감소 (p = 0.38) (**도 35b**)를 유도하지만, IgM 표면 발현은 평균 0% 증가 (정중 6.7% 증가, p = 0.55) (**도 35c**)를 유도하였다. 각 공여자 샘플의 백분율 변화는 아래의 **표 23**에 열거되어 있다.

*표 23*

**표 23. T 세포 수용체 활성화된 CD3+ T 세포/전체 B-세포 공동-배양물에서 형질모세포 수, IgG 분비, 및 IgM 표면 발현의 PD-L1 Fc 융합 단백질-유도된 변화 백분율**

| 공여자 | 형질모세포 수의 변화 % | IgG 분비 변화 % | IgM 표면 발현 변화 % |
|---|---|---|---|
| 1 | -18.9 | -3.6 | -0.5 |
| 2 | -13.2 | 18.4 | 9.1 |
| 3 | -93.4 | -69.2 | 4.4 |
| 4 | -98.8 | -25.5 | -58.2 |
| 5 | -72.3 | -17.1 | -17.5 |
| 6 | -2.8 | 37.2 | 17.8 |
| 7 | 12.7 | -15.6 | 21.6 |
| 8 | -63.5 | -25.6 | 23.4 |

[0681]

[0682] PD1AB-6-K3는 시험관내 CD3+ T 세포/총 B 세포 공동 배양 시스템에서 B 세포의 형질모세포로의 분화 및 IgG 분비를 억제하고, PD1AB-6-K3는 알레르기와 같은 B 세포 항체-매개 질환의 치료에 효과적일 수 있음을 이 결과는 암시하는 것이다.

[0683] **5.5 *생체내* 약리학**

[0684] **5.5.1 이식편 대 숙주 질환 (GvHD) 모델**

[0685] Xeno-GvHD 모델은 인간의 PBMC 또는 인간 T 세포 서브세트 (특정 T 세포 서브 세트의 정제 또는 고갈에 의해 단리됨)를 마우스의 면역불능 NSG 균주로 전이시키는 것을 포함한다. 인간 PBMC 또는 T 세포가 면역 결핍 NSG 마우스로 옮겨지면 림프관에 인간 T 세포가 접목되고, 사이토킨 분비로 측정 가능한 인간 T 세포가 활성화되고, 그리고 인간의 림프구가 여러 기관에 침투하게된다. 효과 연구에서, 혈장에서 T 세포 사이토킨 수준(IFN-γ, GM-CSF, IL-17, 및 TNF-α) 및 혈액 및/또는 비장에서 인간 세포 이식편 (% 인간 CD45+로 측정됨)이 1차 임상적 종점으로 이용되었다. 일부 연구에서는 비-림프성 기관으로의 림프구 침윤에 대한 추가 특성 분석을 수행하여, 시험 분자의 생물학적 특성을 보다 잘 이해했다. 이 모델은 마우스 PD-1에 대한 PD1AB-6-K3의 교차-반응성 결핍으로 인해 선택되었다. 이 연구들 모두에서, CTLA4Ig는 모델에 대한 양성 대조군으로 사용되었다.

[0686] **5.5.1.1** T 세포 활성화의 인간 PBMC 전이 모델에서 PD1AB-6-K3의 효과

[0687] 연구는 인간 T 세포 활성화에 대한 PD1AB-6-K3의 *생체내* 효능을 결정하기 위해 수행되었다. 인간 PBMCs는 NSG 녹아웃 마우스로 옮겨졌고, T 세포 활성화는 마우스의 혈액과 비장에서 혈장 및 인간 CD45+ 림프구 접목으로의 사이토킨 방출에 의해 결정되었다. 건강한 공여자 (AllCells Inc., Alameda, CA)의 2 천만개의 인간 PBMC (0.1 mL)를 0 일째에 NSG 마우스 (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME)의 꼬리에 주사하여 정맥내 투여하였다. 1일차에, 적절한 시험 대상 (PD1AB-6-K3, PD1AB-6-IgG1, PD1AB-6-4P, CTLA4Ig/아바타셉트(abatacept) 양성 대조군 (Bristol-Myers Squibb) 및 인간 IgG1 아이소타입 음성 대조군 (Eureka Therapeutics))은 연구 I 및 II에서 주당 3회(월, 수, 금요일) 2.5 mg/kg로, 복막내(IP)로 28 일간 투여되었고, 연구 III의 경우 16일간 투여되었다. 28 일 후, 혈장 및 세포 현탁액의 제조를 위해, 마우스의 혈액 및 비장을 수집하였다. 인간 사이토킨 GM-CSF, IFN-γ, TNF-α, IL-17의 수준은 주문제작 인간 Meso Scale™ 4 스팟 효소-연계된 면역흡착 분석 (ELISA) 키트 (Meso Scale Diagnostics, Rockville, MD)에서 Meso Scale™ Sector Imager 6000를 이용하여, 마우스 혈장에서 측정되었다. 상기 사이토킨인의 혈장 수준을 표준 곡선 (5.000 내지 0.3 pg/mL)에 따라 결정하였다. 효능은 비이클 대조군에 비해 저해율로 나타내었다. 유동 세포 계측법에 의한 인간 CD45+ 세포의 증가율을 측정하여 xeno-GvHD 마우스 모델에서 인간 CD45+ 세포의 성장을 평가 하였다. 각 비장 세포 현탁액 또는 전혈 샘플 100ul를 항 인간 CD45-PerCP로 유세포 분석을 위해 착색하였다(BD FACSCalibur™, FlowJo™ 소프트

웨어, BD Biosciences).

[0688] 마우스에서 탐지된 인간 림프구 이식편 (인간 CD45+ 세포) 및 인간 사이토킨, 이를 테면, GM-CSF, IFN-γ, TNF-α, IL-10, 및 IL-17의 수준은 공여자에 따라 다변화된다는 것을 이 연구는 증명하였다. PD1AB-6-K3은 인간 CD45+ 림프구 이식편에 최소한의 영향을 미치지만, CTLA4Ig는 이식편의 정도를 현저하게 감소시켰다 (**도 26b**). PD1AB-6-K3은 한 가지 연구에서 사이토킨을 억제하는 경향을 보였고, 상이한 공여자로 실시된 또다른 연구에서 사이토킨 (GM-CSF (**도 26a**), IFN-γ, TNF α, IL-10, 및 IL 17 [$p < 0.0001$ 내지 0.05])을 통계학적으로 유의적인 수준으로 억제하는 경향을 보였다. 예상과는 반대로, 높은 사이토킨 수준을 갖는 연구는 PD1AB-6-K3에 대한 더 많은 억제를 나타냈다. PD1AB-6-K3 처리는 두 연구에서 혈액 및 비장에서 CD4+ 및 CD8+ T 세포 모두에서 PD-1 발현을 유의하게 감소시켰다 (데이터 나타내지 않음). 비장에서 분리된 T 세포에서 탐색된 차등적 유전자 발현은 PD1AB-6-K3 (5mg/kg) 대 비이클 처리된 CD4+ 또는 CD8+ T 세포간에 통계적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 가설화된 약물 작용 및 경로 분석 접근법과 관련된 특정 유전자의 분석은 PD1AB-6-K3 처리에 의해 유의적으로 변형된 다수의 경로 및 기능 유전자 군을 나타내었다 (데이터 나타내지 않음). **표 19**는 연구 I과 연구 II의 대표적인 데이터를 나타낸다.

*표 19*

**표 19. 인간 PBMC 전이 모델에서 PD1AB-6 변이체 테스트 결과 요약**

| | | | 비이클 데이터-사이토킨 (pg/ml); 처리 데이터-비이클에 대한 억제 % | | | | 인간 세포 이식편 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | * = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001; ****=p<0.0001 | | | | | |
| 투여 빈도 | 처리 | 투여량/마우스 (~mpk) | 인간 IFN | 인간 TNF | 인간 GM-CSF | 인간 IL-17 | 비장 - %hu CD45 | 비장 - %hu CD4 |
| 연구 I M, W, F | 비이클 | | 1228 | <10 | 397.3 | 25.2 | 64% | 24% |
| | PD1AB-6-IgG1 | 50 ug (~2.5mpk) | 54%, * | 사이토킨 수준이 10 pg/ml 미만인 경우, 억제%는 계산되지 않음 | 53% | 25% | 52% | 27% |
| | PD1AB-6-K3 | 50 ug (~2.5mpk) | 25% | | 27% | 58% | 59% | 24% |
| | PD1AB-6-4P | 50 ug (~2.5mpk) | 50% | | 47% | 50% | 49% | 25% |
| | CTLA4Ig | 50 ug (~2.5mpk) | 100%, **** | | 100%, *** | 98%, ** | 7% | 21% |
| | | | | | | | | |
| 연구 II M, W, F | 비이클 | | 3288 | 28.7 | 1787 | 152 | 72% | 52% |
| | 인간 IgG1 아이소타입 | 50 ug (~2.5mpk) | 억제 없음 | 28 | 억제 없음 | 억제 없음 | 69% | 50% |
| | PD1AB-6-IgG1 | 50 ug (~2.5mpk) | 30% | 44% | 54%, ** | 57%, * | 63% | 40%, * |
| | PD1AB-6-K3 | 50 ug (~2.5mpk) | 41% | 64%, ** | 66%, *** | 62%, * | 62.00% | 41%, * |
| | PD1AB-6-4P | 50 ug (~2.5mpk) | 11% | 50%, * | 52%, ** | 41% | 56%, * | 47% |
| | CTLA4Ig | 50 ug (~2.5mpk) | 100%, *** | 99%,**** | 100%, **** | 81%, *** | 13%, **** | 44% |

[0689]

[0690] PD1AB-6-K3은 T 세포 사이토킨 생성을 억제하였으며, 이것은 다른 두 변이체인 PD1AB-6-IgG1 및 PD1AB-6-4P에서 관찰된 사이토킨 수준의 저해에 필적했고, 이것은 PD1AB-6 활성은 보체 매개된 T-작동체 세포의 고갈로 인한 것이 아님을 나타낸다(**표 19**). 또한, 시험된 임의의 PD1AB-6 항체로 접목된 인간 CD45+ 세포의 백분율에는 영향이 없었고, 더욱이 C1q (보체) 의존성 세포 고갈은 일어나지 않았음을 더 뒷받침한다(이 연구에서 나타난 PD1AB-6-4P로 CD45+ 세포 이식편의 작지만 통계적으로 유의적인 억제는 연구들에서 일관되게 보이지 않는다). 동등한 용량에서 양성 대조군 CTLA4Ig는 인간 세포의 접목을 방해하여, 검출가능한 사이토킨 생산을 일으키지 않았다.

[0691] **5.5.1.2** T 세포 활성화의 인간 CD4+ T 세포 전이 모델에서 PD1AB-6-K3의 효과

[0692] 다수의 자가면역 질환의 주요 중재자인 CD4+ T 세포에 대한 PD1AB-6-K3의 효과를 구체적으로 시험하기 위해, 혈청 사이토 킨 수준 및 혈액 및 비장에서 인간 CD45+ 세포의 비율을 결정하기 위해 정제된 인간 CD4+ T 세포를 NSG 녹아웃 마우스로 옮김으로써 연구가 수행되었다. CD4+ 세포는 미코박테리움 아비움 복합체(mycobacterium

avium complex) (MACS) 자석 분리 시스템 (Miltenyi, Auburn, CA)을 이용하여 인간 PBMCs(AllCells)로 부터 정제되었다. 5백만개의 정제된 인간 CD4+ T 세포를 0 일째에 NSG 암컷 마우스에게 정맥 내 주사 (IV) 하고, 그 다음 날, PD1AB-6-K3는 2.5 mg/kg, IP, 주 3 회 투여되었다. 28 일 후, 혈장 및 세포 현탁액의 제조를 위해 마우스의 혈액 및 비장을 수집하였다. 혈장 사이토킨 수준 및 CD45+ 세포 접목 분석은 이전에 논의된 바와 같이 수행되었다(단락 5.5.1.1 참고).

[0693] PD1AB-6-K3은 비이클 대조군 또는 인간 IgG1 아이소타입 대조군과 비교하였을 때, 인간 CD45+ 림프구 이식편 (> 75%)을 유의적으로 억제하였다. CD45+ 세포 이식편의 이러한 억제는 PBMC 전달 모델에서 보이지 않았고, 비-CD4+ T 세포로부터의 신호는 인간 CD45+ 림프구 생장의 PD1AB-6-K3 매개 저해에 영향을 미쳤다는 점을 나타낸다. 비이클 대조군 집단과 비교하였을 때, PD1AB-6-K3은 주당 3회 2.5 mg/kg에서 인간 GM-CSF (98%), IFN γ (99%), 및 IL-17 (98%) 생산을 억제하였다 ($p < 0.0001$). 2.5 mg/kg의 단일 IP 투여분량 후 4시간 시점 $C_{max}$에서 , PD1AB-6-K3의 수준은 투여 후 72시간에서 5 μg/mL이었으며, 최대 168시간 까지 탐지가능하였다. **표 20**은 이들 연구의 대표적인 데이터를 보여준다.

*표 20*

**표 20. 인간 CD4+ T 세포 전이 모델에서 PD1AB-6 변이체 테스트 결과 요약**

| | | | 비이클 데이터-사이토킨 (pg/ml); 처리 데이터-비이클에 대한 억제 % | | | | 인간 세포 이식편 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | * = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001; ****=p<0.0001 | | | | | |
| 투여 빈도 | 처리 | 투여분량/마우스 (~mpk) | 인간 IFN | 인간 TNF | 인간 GM-CSF | 인간 IL-17 | 비장-%hu CD45 | 비장-%hu CD4 |
| 연구 IV M, W, F | 비이클 | | 1364 | < 10 | 355 | 146.7 | 45% | 49% |
| | 인간 IgG1 아이소타입 | 50 ug (~2.5mpk) | 28% | 사이토킨 수준이 10 pg/ml 미만인 경우, 억제%는 계산되지 않음 | 17% | 32% | 35% | 48% |
| | PD1AB-6-IgG1 | 50 ug (~2.5mpk) | 99%, **** | | 98%, **** | 99%, **** | 20%, *** | 41% |
| | PD1AB-6-K3 | 50 ug (~2.5mpk) | 99%, **** | | 98%, **** | 99%, * | 11%, **** | 50% |
| | PD1AB-6-4P | 50 ug (~2.5mpk) | 95%, **** | | 93%, **** | 98%, *** | 24%, ** | 43% |
| | CTLA4Ig | 50 ug (~2.5mpk) | 100%, **** | | 100%, **** | 100%, **** | 1%, **** | 59% |
| | | | | | | | | |
| 연구 V M, W, F | 비이클 | | 95431 (*V-plex MSD와 함께 훨씬 더 높은 값*) | 51.2 | 961.9 | 146.4 | 39% | 산출되지 않음 |
| | PD1AB-6-K3 | 25 ug (~1.25mpk) | 산출되지 않음 | 86% | 89%, **** | 98%, **** | 11%, **** | 산출되지 않음 |
| | PD1AB-6-K3 | 12.5 ug (~0.6mpk) | 산출되지 않음 | 93%, **** | 95%, **** | 98%, **** | 11%, **** | 산출되지 않음 |
| | PD1AB-6-4P | 25 ug (~1.25mpk) | 산출되지 않음 | 85%, **** | 87%, **** | 93%, **** | 12%, **** | 산출되지 않음 |
| | PD1AB-6-4P | 12.5 ug (~0.6mpk) | 산출되지 않음 | 87%, **** | 88%, **** | 97%, **** | 9%, **** | 산출되지 않음 |
| | CTLA4Ig | 25 ug (~1.25mpk) | 산출되지 않음 | 99%, **** | 99%, **** | 99%, **** | 3%, **** | 산출되지 않음 |
| | CTLA4Ig | 12.5 ug (~0.6mpk) | 산출되지 않음 | 98%, **** | 98%, **** | 97%, **** | 5%, **** | 산출되지 않음 |

[0694]

[0695] **도 27a-27b 및 28a-28c**는 연구 V의 대표적인 데이터를 나타낸다. PD1AB-6-K3은 주당 3회 IP, 0.63 mg/kg의 낮은 투여분량에서 혈액 (84%, $p < 0.0001$, **도 27a**) 및 비장 (73%, $p < 0.0001$, **도 27b**) 모두에서 CD45+ 이식편을 유의적으로 억제하였으며, 비이클 처리와 비교하였을 때, GM-CSF, TNF-α, 및 IL-17의 혈장 수준(86% 내지 98% 감소, $p < 0.0001$) (**도 28a-28c**). 이것은 CD4+ T 세포 전달 모델에서 PD1AB-6-K3의 최소 유효 투여량은 주당 3 회, <0.63 mg/kg 일 가능성이 높다는 것을 나타내었다.

[0696] **5.5.1.3** T 세포 활성화의 CD8+ T-세포 고갈된 인간 PBMC 전이 모델에서 PD1AB-6-K3의 효과

[0697] 연구는 또한 CD8+ T 세포가 고갈된 PBMCs의 전달에 의해 확립된 변형된 xeno-GvHD 모델에서 수행되었고, 이로써 비-T 세포로부터의 동시-자극 및 생존 신호의 존재 하에 CD4+ T 세포에 대한 PD1AB-6-K3의 효과 평가를할 수

있었다. CD8+ 세포는 BSL2 실험실에서 MACS CD8 Microbeads를 사용하여 신선한 인간 PBMCs (AllCells)에서 자기적으로 라벨되었다. 일단 라벨이 붙은 세포 현탁액은 CD8+ 세포를 유지하는 자장에서 MACS 분리 컬럼에 로드하거나, QuaroMACS ™ 분리기 (Miltenyi)를 사용하여 정제되었다. CD8 음성인 라벨안된 않은 세포를 수집하고 풀링(pooled) 하였다. 실험 시작 (0 일) 시, 0.1mL의 세포 현탁액 (동물 당 2 천만개의 CD8+ T 세포가 고갈된 PBMC)을 NSG 암컷 마우스의 꼬리 정맥 내로 IV 주사하였다. 연구 VI, VII, VIII 예방 적 투약 및 IX 예방 적 투약에서, PD1AB-6-K3, PD1AB-6-4P, CTLA4Ig, 또는 PD-L1 Fc는 1일차에 투여가 시작되었고, 이 연구는 16차에 종료되었다. 연구, VIII 치료적 투약에서, PD1AB-6-K3, PD1AB-6-4P, CTLA4Ig 또는 PD-L1 Fc는 15일차에 투여가 시작되었고, 이 연구는 28차에 종료되었다. 혈장 사이토킨 수준 및 CD45+ 세포 접목 분석은 이전에 논의된 바와 같이 수행되었다(단락 5.5.1.1 참고).

[0698] 일주일에 3 회 투여된 0.63 mg/kg의 시작 투여량은 CD4+ T 세포 전달 모델에서 시험된 최저 투여량을 기준으로 선택되었다. PD1AB-6-K3 처리로 16 일째 (연구 종료) 혈액 또는 비장에서 사람 CD45+ 세포 이식의 억제는 없었다. 연구 VI에서, 두 가지 투여량(0.63 mg/kg 및 0.3 mg/kg)의 PD1AB-6-K3은 GM-CSF (0.63 mg/kg에서 79%; 0.3 mg/kg에서 71%; $p < 0.0001$), IFN-γ (0.63 mg/kg에서 60%; 0.3 mg/kg에서 51%; $p < 0.05$), 및 IL-17 (0.63 mg/kg에서 87%; 0.3 mg/kg에서 66% ; $p < 0.01$ 내지 0.05)의 유의적인 억제를 나타내었다. 상이한 공여자를 이용한 또다른 연구 VII에서, 주당 3회로 제공된 더 낮은 투여량 0.3 및 0.15 mg/kg이 테스트되었다(데이터 나타내지 않음). 일부 사이토킨 (두 투여량 모두에서 GM-CSF 및 IL-17, TNF-α는 오직 0.15 mg/kg에서)의 억제가 있었지만, 임의의 투여량에서 IFN-γ의 억제는 없었다. 그러나, CTLA4-Ig을 이용한 처리는 T 세포 이식편을 억제하였고, 0.15 mg/kg와 같은 낮은 투여량에서 사이토킨 방출을 억제하였다. 연구 VI 및 VII 모두에서, PD1AB-6-K3는 시험된 모든 용량에서 CD4+ T 세포에 대한 PD-1 발현을 유의적으로 하향조절하였다.

[0699] 매주 0.63 mg/kg로 투여된 PD1AB-6-K3은 GM-CSF ($p < 0.05$) 및 IL-17 ($p < 0.01$) (연구 VIII 예방적 투여량)의 억제를 나타내었지만, 상이한 공여자 PBMC (연구 IX 예방적 투여량)를 이용한 연구에서는 오직 IL-17 억제 ($p < 0.05$) 만 나타내었다. PD1AB-6-K3를 주 1 회 투여한 결과, 1 주일에 3 회 투여한 결과와 유사하게, 인간 CD45+ 세포의 이식편에 영향을 주지 않았다. 연구 VIII 치료요법적 투여량에서, PD1AB-6-K3 또는 CTLA4-Ig 질환-후 개시(세포 전이 후 15일차, 치료요법적 투여량으로 간주됨)에서 주당 3회 1.25 mg/kg 투여량에서는 오직 GM-CSF를 억제하였고, CD8+ T 세포가 고갈된 인간 PBMC 전달 모델에서 치료 적 투약에 효과적이지 않은 것으로 간주되었다. PD1AB-6-K3 처리로 비장에서 CD4+ T 세포에서 인간 PD-1 발현이 46% 감소했다($p < 0.05$, 데이터 나타내지 않음). 상기 모든 연구의 사이토킨 저해 결과에 기초하여, 0.63 mg/kg, IP, 주 3 회 PD1AB-6-K3은 CD8+ T 세포가 고갈된 인간 PBMC 전달 모델에서 최소 유효 투여량으로 확인되었다. **표 21**은 연구 VII-IX의 대표적인 데이터를 보여준다.

표 21

**표 21. 인간 CD8+ T 세포-고갈된 PBMC 전이 모델에서 PD1AB-6 변이체 테스트 결과 요약**

| | | | 비이클 데이터-사이토킨 수준 pg/ml; 처리 데이터- 비이클에 대한 억제 % | | | | 인간 세포 이식편 (전체 백혈구의 %로) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | * = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p<0.001; ****=p<0.0001 | | | | | |
| 투여 빈도 | 처리 | 투여분량/ 마우스 (~mpk) | 인간 IFN | 인간 TNF | 인간 GM-CSF | 인간 IL-17 | 비장- %hu CD45 | 비장- %hu CD4 |
| 연구 VI M, W, F | 비이클 | | 5452 | < 10 | 124.3 | 28 | 53% | 37% |
| | PD-L1 Fc 단백질 | 50 ug (~2.5mpk) | | 사이토킨 수준이 10 pg/ml 미만인 경우, 억제%는 계산되지 않음 | 30% | 3% | 57% | 39% |
| | PD-L1 Fc 단백질 | 25 ug (~1.25mpk) | 17% | | 28% | | 61% | 42% |
| | PD-L1 Fc 단백질 | 12.5 ug (~0.6mpk) | | | 17% | 4% | 62% | 42% |
| | PD1AB-6-K3 | 12.5 ug (~0.6mpk) | 60%, * | | 79%, **** | 87%, ** | 61% | 35% |
| | PD1AB-6-K3 | 6.25 ug (~0.3mpk) | 51%, * | | 71%, **** | 66%, * | 59% | 40% |
| | CTLA4Ig | 12.5 ug (~0.6mpk) | 99%, *** | | 99%, **** | 98%, ** | 31% | 64% |
| | | | | | | | | |
| 연구 VIII Q7D, 예방적 투여량 | 비이클 | | 464 | < 10 | 290.5 | 74.9pg/ml | 58% | 48% |
| | PD1AB-6-K3 | 12.5 ug (~0.6mpk) | 32% | 억제 %는 산출되지 않음 | 43%, * | 55%, ** | 59% | 47% |
| | PD1AB-6-4P | 12.5 ug (~0.6mpk) | | | | 41%, * | 57% | 47% |
| | CTLA4Ig | 12.5 ug (~0.6mpk) | 79%, ** | | 83%, **** | 87%, **** | 45% | 41% |
| | | | | | | | | |
| 연구 VIII M, W, F; 치료요법적 투여량 | 비이클 | 25 ug (~1.25mpk) | 4418 | 44 | 1776 | 233 | 70% | 67% |
| | PD1AB-6-K3 | 25 ug (~1.25mpk) | 2% | 17% | 24%, * | 18% | 76% | 74% |
| | PD1AB-6-4P | 25 ug (~1.25mpk) | 0% | 0% | 2% | 0 | 66% | 69% |
| | CTLA4Ig | 25 ug (~1.25mpk) | 6% | 24% | 35%, ** | 0 | 73% | 68% |
| | | | | | | | | |
| 연구 IX Q7D, 예방적 투여량 | 비이클 | | 409 | < 10 | 332 | 15.7 pg/ml | 54% | 82% |
| | PD1AB-6-K3 | 12.5 ug (~0.6mpk) | 3% | 억제 %는 산출되지 않음 | 28% | 61%, * | 56% | 80% |
| | PD1AB-6-4P | 12.5 ug (~0.6mpk) | | | | 30% | 57% | 79% |
| | CTLA4Ig | 12.5 ug (~0.6mpk) | 84%, * | | 89%, * | 85%, ** | 41% | 82% |

[0700]

[0701] 위에서 보인 바와 같이, PD1AB-6-K3 처리는 정제된 CD4+ T 세포가 NSG 마우스로 옮겨질 때, 전체적인 생식 효율을 감소시켰지만, PBMC 또는 CD8+ T 세포 고갈된 PBMC가 이식되었을 때, 인간 CD45+ 림프성 세포의 접목에 영향을 주지 않거나, 접목된 세포 내의 CD4:CD8 비율을 변경하지 않았다(**표 19-21**). 이것은 다른 세포 유형 (주로 CD8+ T 세포가 고갈된 PBMC의 단핵 세포)에있는 수용체와의 상호작용은 PD1AB-6-K3의 억제 신호에 영향을 미친다는 것을 나타내었다.

[0702] **5.5.1.4** PD-1 발현의 하향조절은 사이토킨 억제를 능가한다

[0703] 5 백만개의 정제된 인간 CD4+ T 세포를 0일째에 NSG 암컷 마우스에 IV 주사하였다. 생쥐는 T 세포 전이 후 21 일차 TAPA 항체 50㎍/마우스을 투여 받았다. PK 샘플은 최대 7 일까지 수집되었다. 마지막 투여 후 24 시간 후에, 사이토킨 수준과 PD-1 발현을 측정 하였다. 세포는 PD-1 발현을 측정하기 위하여, 항-인간 CD45 및 항-인간 CD4 (인간 CD4+ T 세포와 구별하기 위하여) 및 항-PD-1 (eBioscience 항체는 PD1AB-6 변이체 존재하에 PD-1에 결합하는 것으로 나타났다)으로 착색되었다. 그래프는 CD4+ T 세포 표면에서 PD-1의 평균 형광 강도 착

색을 나타낸다. **도 29a-29b**에 나타낸 것과 같이, 상기 PD-1 하향조절은 PD-1 항체의 단일 투여 후 24 시간 내에 초기에 관찰되었고(**도 29a**), 그리고 사이토킨 억제가 탐지되기 전에 관찰되었다(**도 29b**).

[0704] **5.5.1.5** PD-1 하향조절과의 효과 관련성(사이토킨 억제)

[0705] PD-1 하향조절과 사이토킨 억제 (효과)의 상관관계는 다양한 연구에서 플롯되었다(**도 30a-30b**). PD1AB-6-K3는 PD1AB-6-4P와 비교하여 PD-1 발현의 더 강화된 하향 조절뿐만 아니라 더 많은 사이토킨 억제에 대한 추세를 보였다. 이것은 특히 IL-17 억제에 있어서 사실이었다 (**도 30a**). 사이토킨인의 억제를 나타내지 않는 PD-L1.Fc는 또한 PD-1을 하향 조절하지 않았다 (**도 30a-30b**).

[0706] **5.5.2 인간 PD-1 녹-인(knock-in) (hPD-1 KI) 마우스에서 실험적 자가면역 뇌척수염 (EAE) 모델**

[0707] PD1AB-6-K3의 뮤린 대용물을 사용하여, PD1AB-6-K3의 생체내 효능을 EAE 마우스 모델에서 추가로 시험하였다. C57BL/6 배경에 있는 인간 PD-1 녹-인 동형 접합 마우스 (hPD-1 KI) 마우스를 이들 연구에 사용하였다. PD1AB-6-K3은 K322A와 유사한 돌연변이를 갖는 뮤린 IgG2a로 전환된 Fc 영역을 갖는 PD-1 결합 가변 영역을 보유하도록 변형되었다. 이 분자는 PD1AB-6-K3 muFc로 지칭되고, hPD-1 KI 마우스에서 PD1AB-6-K3 활성을 시험하기 위한 대리 분자로 사용된다. 부모 PD1AB-6-IgG1 및 PD1AB-6-K3 muFc는 hPD-1 KI 암컷 마우스 (MOG-EAE)에서 백일해 독소(PTX) 또는 항-CD25 투여와 함께, 미엘린 핍지신경교(oligodentrocyte) 당단백질(MOG) 펩티드에 의해 유도된 EAE 마우스 모델의 2가지 형태에서 효과가 평가되었다.

[0708] PTX 투여 형태를 위하여, 마우스는 흡입된 이소플루안으로 마취시키고, 0일차에 총 200μL MOG/CFA 주사를 위하여 Hooke Laboratories (Lawrence, MA)의 컴플리트 Freund's 어쥬번트 (CFA)에 유화된 각 MOG 펩티드 35-55 (MOG) 100μL를 2회 피하(SC) 주사하였다. 1 회의 주사가 등부위의 상부에 주어졌고, 2 회 주사가 하부에 주어졌다(주사 부위당 100μL). 면역화 후 2시간 시점에, PTX (0.1mL 중 200ng) (Hooke Laboratories)의 첫 복강내 (IP) 투여가 각 동물에게 주어졌다. PTX의 두 번째 IP 투여 (0.1 mL에서 200 ng)를 24 시간 후에 투여했다.

[0709] 항 CD25 투여 버전의 경우, 마우스를 흡입한 이소플루란으로 마취시키고, 0 일째에 마우스의 등 하부에 100μL의 MOG/CFA를 1 회 SC 주사하였다. 6일차에, 각 마우스에 200μL의 용적에 1 mg의 항-마우스 CD25 항체 (Bio X Cell, West Lebanon, NH)를 IP 주입 하였다. 100μL MOG/CFA의 두번째 주사는 7일차 상부 등에 제공되었다.

[0710] 부모 PD1AB-6-IgG1은 연구 시작 5 일째에 시작하여 월요일, 수요일, 금요일에 10 mg/kg의 투여량으로 IP 투여되었다. PD1AB-6-K3 muFc는 연구 개시 후 5일차 (예방적 처리) 또는 12일차 (치료요법적 처리)에 1.25 mg/kg, 5 mg/kg, 또는 10 mg/kg의 투여량으로 월요일, 수요일, 금요일에 IP 투여되었다.

[0711] 마우스에게 MOG/CFA를 주사한 후 만성적인 EAE를 유발하고, 이어서 PTX를 2 회 주사하는 EAE 모델에서, PD1AB-6-K3-IgG1 또는 PD1AB-6-K3 muFc를 투여한 처리군에서 비이클 군에 비교하여 유의적인 사망률이 나타났다. 사망률은 더 높은 질병 점수와 관련이 없었고, 항체 주사 후 몇 시간 내에 발생했다.

[0712] PTX를 이용한 MOG-EAE 모델의 사망이 표적-관련이 있는지 판단하기 위해, 문헌(Ji *등 외,* 2011, J Immunol 186(5):2750-56)에 기초하여 추가 연구가 계획되었다. 렛 항-마우스 인테그린 알파 (매우 늦은 항원 [VLA])-4 항체 (EMD Millipore, Billerica, MA) 및 상응하는 렛 아이소타입 대조군 항체를 PTX가있는 MOG-EAE 모델에 사용 하였다. 이 문헌과 같이, 5 일째부터 항-VLA-4 및 렛 아이소타입 대조 항체로 처리하면, 비이클 대조군에 비해 현저한 사망률을 나타내었고, 항체 주사 후 몇 시간 내에 사망이 발생하고, 사망률과 질병 점수 사이에는 상관관계는 없었다. 이러한 관찰은 PD1AB-6-K3 muFc로 만든 관찰과 유사하여 사망률이 표적과 관련이 없음을 시사한다. MOG-EAE 모델은 문헌에 기초하여, PTX를 항원으로서 고갈되는 항-CD25로 대체하도록 변형되었다 (Montero *등 외,* 2004, J Autoimmun. 23(1):1-7).

[0713] 마우스에게 MOG/CFA 및 항-CD25를 주사한 후, 만성 EAE를 생성하도록 유도된 변형된 항-CD25 EAE 모델에서, 임상적 EAE (체중 변화 및 질병 점수에 의해 평가된 바와 같이)는 11 일에서 16 일까지 명백하였고, 비이클 군에서는 20 일경 정점에 이르렀다. 비이클 염수 집단의 2 마리의 동물은 발 및 꼬리 부위의 과도한 상처로 인해 24 일 및 27 일에 안락사시켰다. 아이소타입 대조군 (마우스 IgG2a, Bio X Cell) 5 mg/kg 집단 및 PD1AB-6-K3 muFc 5 mg/kg 집단의 각 한 마리 동물은 33일차에 죽었다. 이 두 마우스는 모두 질병 점수가 4 였고, 사망은 EAE 질병과 관련이 있을 가능성이 크다. 마우스 IgG2a 및 PD1AB-6-K3 muFc 군 모두에서 사망이 관찰 되었기 때문에, EAE 모델에서 PD1AB-6-K3의 투여와 관련된 특이적인 해로운 효과는 아닌 것으로 보인다.

[0714] 5 mg/kg의 PD1AB-6-K3 muFc는 20 일에서 31 일까지 질병 점수를 유의적으로 억제하였고($p < 0.001$-$0.05$; **도 31**), 및 투여량-일치된 대조군과 비교하여 질병의 AUC는 40% ($p < 0.05$)로 나타났다. 1.25 mg/kg의 PD1AB-6-K3

muFc 또는 뮤린 IgG2a는 질병 점수 또는 AUC에 영향을 미치지 않았다. 양성 대조군 FTY720 (fingerolimod, Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI)은 20일차부터 연구 득점 최종일 (31일차; p < 0.0001) 까지 유의적으로 억제하는 것으로 나타냈다. 질병에 대한 효과와 PD1AB-6-K3 muFc의 혈청 농도를 상관시키기 위해, 연구 종료시 혈청을 수확하고, PD1AB-6-K3 muFc의 수준을 측정하였다. 검출 수준 이상으로 PD1AB-6-K3 muFc의 수준을 갖는 동물은 극히 드물다 (5 mg/kg에서 10 마리 중 4 마리, 그리고 1.25mg/kg 투여군 중에서 10 마리 중 1 마리 만). 모든 동물은 측정가능한 수준의 항-약물 항체를 보유하였다. 5 mg/kg의 PD1AB-6-K3 muFc로 처리한 후, 비장과 혈액의 CD4+ 및 CD8+ T 세포에서 사람의 PD-1 발현 수준은 투여량 정합 아이소타입 대조군에 비해 감소하는 경향이 있었다. MOG-EAE 실험 종료시 (23일 및 34일차), 비장 세포는 *생체외(ex vivo)* 분석에서 테스트되었다. 치료제 PD1AB-6-K3 muFc 집단(23일차 종료)의 비장세포는 IFN-γ 분비의 유의적인(p < 0.0001) 억제를 나타내었고 (66%), 높은 가변성 (40%)을 갖는 IL-17을 억제하는 경향과, 그리고 소환 분석에서 MOG의 최고 투여량에 대한 반응으로 CD4+ T 세포의 증식을 유의적으로 낮춘다 (42%, **도 32a)**. 34 일차의 비장세포는 PD1AB-6-K3 muFc 처리 후 사이토킨 분비 또는 증식에 어떠한 영향도 나타내지 않았다.

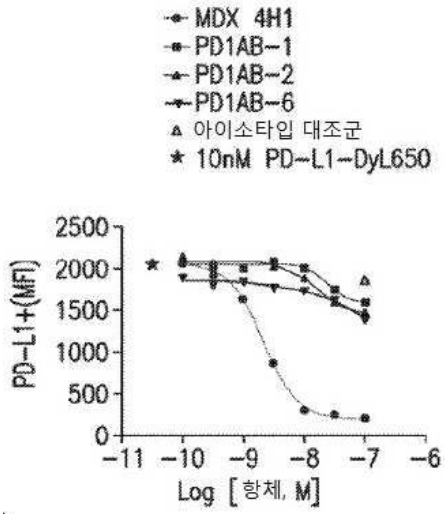
[0715] 요약하면, *시험관내* 및 *생체내* 연구에서 PD1AB-6-K3은 전-염증성 사이토킨의 분비를 억제하고, T 세포상의 억제성 수용체의 발현을 증가시키는 능력으로 측정된 T 세포 활성을 감쇠시키는 고친화력 PD-1 결합 항체라는 것이 증명되었다. PD1AB-6-K3의 특이성 및 활성 프로파일은 자가면역 질환 설정에서 유익한 치료제가 될 잠재성을 보여준다.

[0716] **6. 서열 목록**

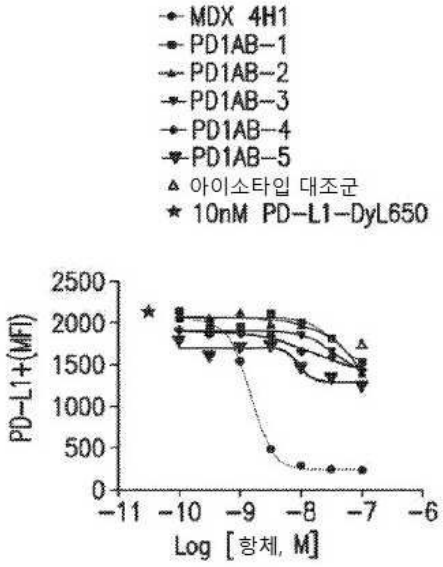
[0717] 본 명세서는 서열 목록의 컴퓨터 판독 가능 형식 (CRF) 사본으로 제출된다. 2017년 9월 11일자로 만들어진, 50,882 바이트의 크기를 가진, 10624-385-228_SEQLIST.txt 제목의 CRF는 종이로된 서열 목록과 동일하며, 그 전체가 본원에 참고로 편입된다.

## *도면*

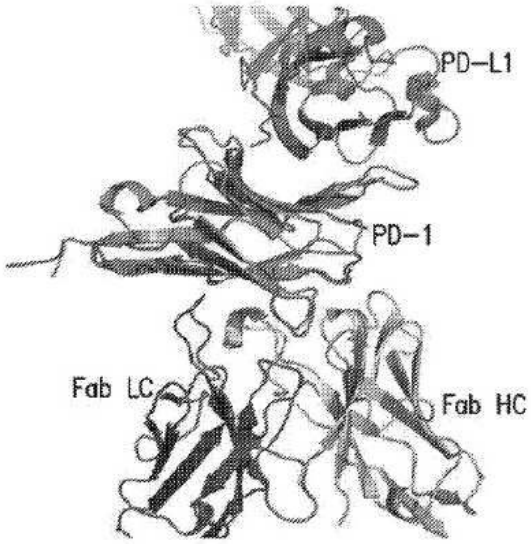
### *도면1a*



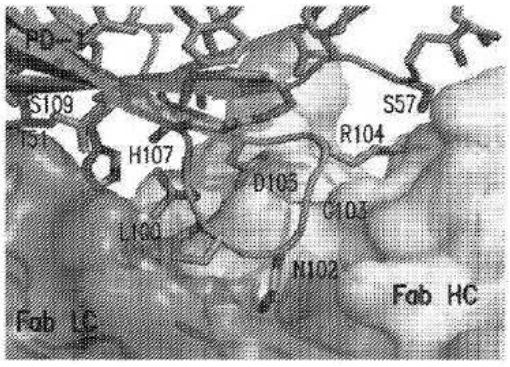
도면1b


MDX 4H1
PD1AB-1
PD1AB-2
PD1AB-3
PD1AB-4
PD1AB-5
아이소타입 대조군
10nM PD-L1-DyL650
PD-L1+(MFI)
2500
2000
1500
1000
500
0
-11 -10 -9 -8 -7 -6
Log [항체, M]

도면2


PD-L1
PD-1
Fab LC
Fab HC

도면3


PD-1
S109
S57
R104
H107
D105
C104
N102
Fab HC
Fab LC

도면4

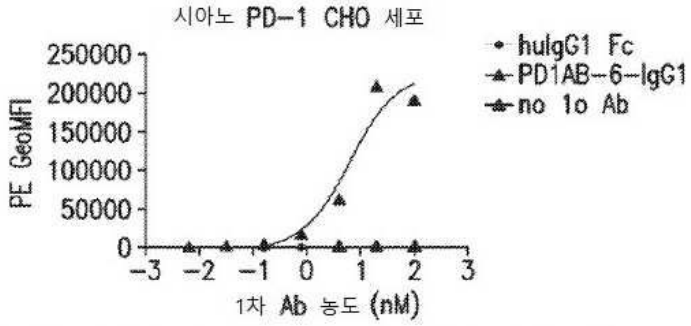
>LC_PD1AB-6-IgG1
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSGQSVLYSSNQKNFLA**WYQQKPGQPPKLLIY**WASTRES**GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE
DVAVYYC**HQYLYSWT**FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQD
SKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

>HC_PD1AB-6-IgG1
EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS**GFNIKDTYMH**WVQQAPGKGLEWMG**RIDPANGDRKYDPKFQG**RVTITADTSTDTAYMELS
SLRSEDTAVYYCAR**SGPVYYYGSSYVMDY**WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>HC_PD1AB-6-IgG1-K322A
EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS**GFNIKDTYMH**WVQQAPGKGLEWMG**RIDPANGDRKYDPKFQG**RVTITADTSTDTAYMELS
SLRSEDTAVYYCAR**SGPVYYYGSSYVMDY**WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC**A**VSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

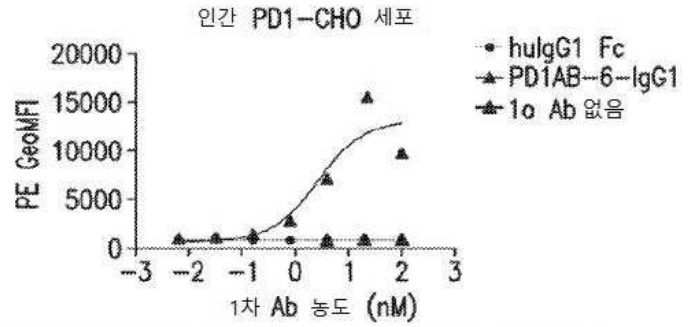
>HC_PD1AB-6-IgG4P
EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKAS**GFNIKDTYMH**WVQQAPGKGLEWMG**RIDPANGDRKYDPKFQG**RVTITADTSTDTAYMELS
SLRSEDTAVYYCAR**SGPVYYYGSSYVMDY**WGQGTTVTVSS*ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSLGK*

도면5a



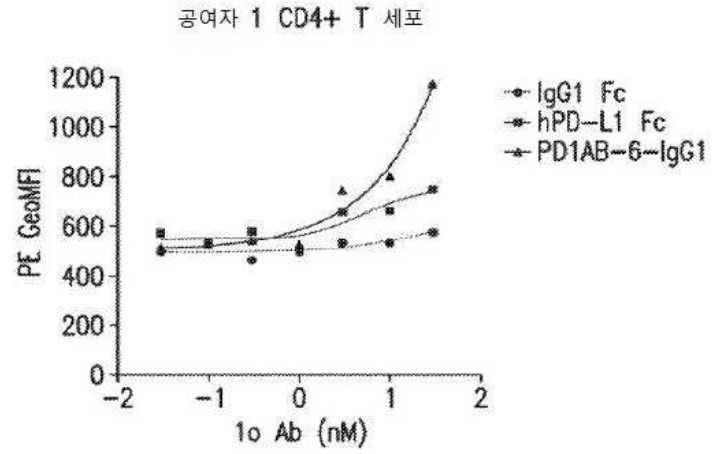

| | huIgG1 Fc | PD1AB-6-IgG1 | 1o Ab 없음 |
|---|---|---|---|
| LogEC50 | -6.890 | 0.8059 | |

도면5b

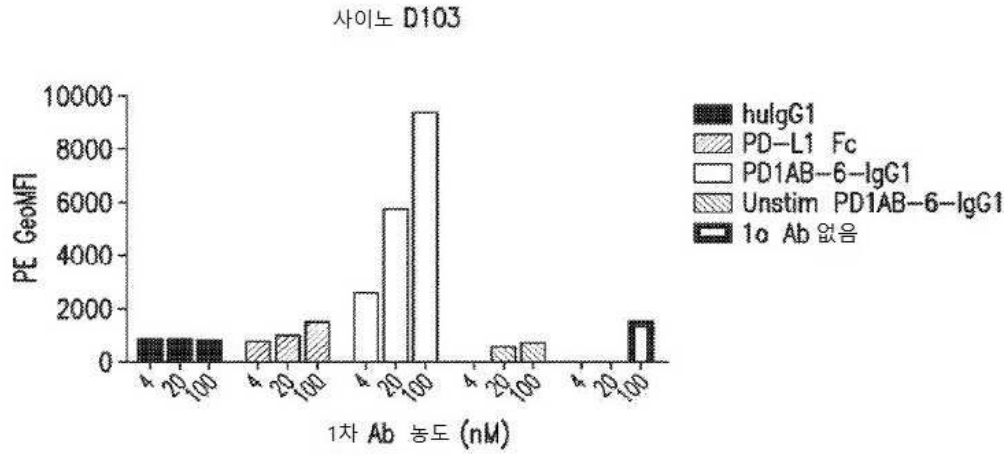



| | huIgG1 Fc | PD1AB-6-IgG1 | 1o Ab 없음 |
|---|---|---|---|
| LogEC50 | ~-7.751 | 0.4314 | |

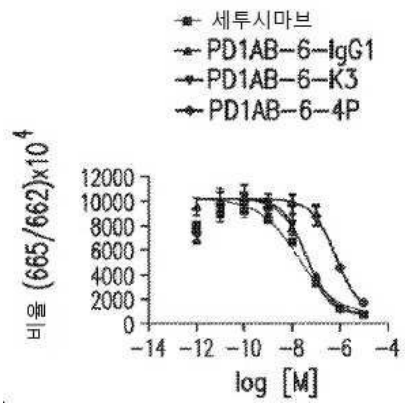
도면6


공여자 1 CD4+ T 세포
PE GeoMFI
1200
1000
800
600
400
200
0
-2
-1
0
1
2
1o Ab (nM)
IgG1 Fc
hPD-L1 Fc
PD1AB-6-IgG1

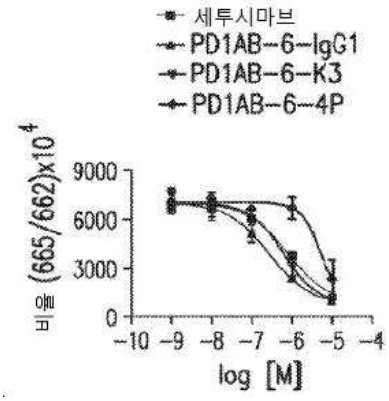
도면7


사이노 D103
PE GeoMFI
10000
8000
6000
4000
2000
0
4
20
100
1차 Ab 농도 (nM)
huIgG1
PD-L1 Fc
PD1AB-6-IgG1
Unstim PD1AB-6-IgG1
1o Ab 없음

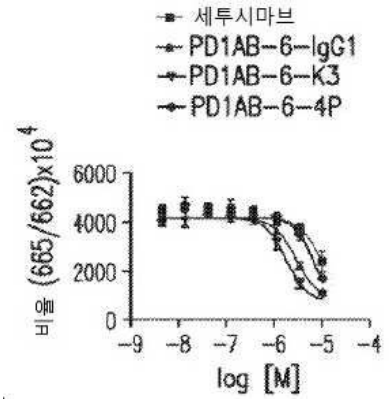
도면8a


세투시마브
PD1AB-6-IgG1
PD1AB-6-K3
PD1AB-6-4P
비율 (665/662)x10^4
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
-14
-12
-10
-8
-6
-4
log [M]

도면8b



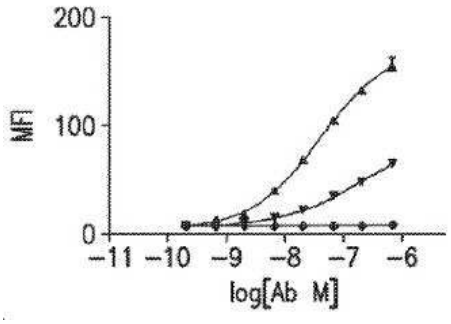

도면8c



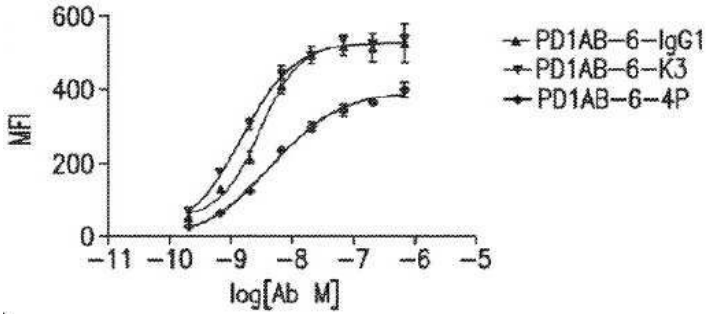

도면8d

| $EC_{50}$ nM | $Fc_{\gamma}$ RI | $Fc_{\gamma}$ RIIIa (V158) | $Fc_{\gamma}$ RIIb |
|---|---|---|---|
| 세투시마브 | 33.1 | 915.7 | 9749.7 |
| PD1AB-6-IgG1 | 54.7 | 293.9 | 2804.5 |
| PD1AB-6-K3 | 56.0 | 622.6 | 1652.9 |
| PD1AB-6-4P | 868.9 | 6325.8 | 7179.1 |

도면9a



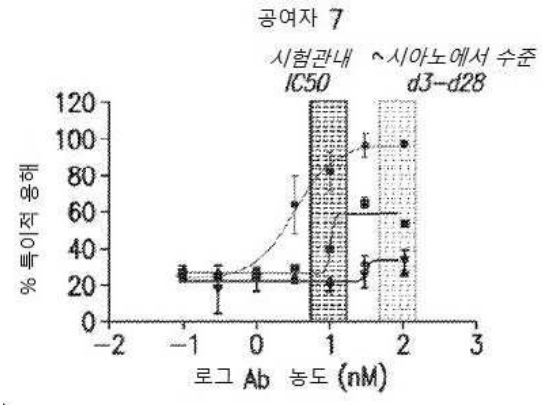
도면9b



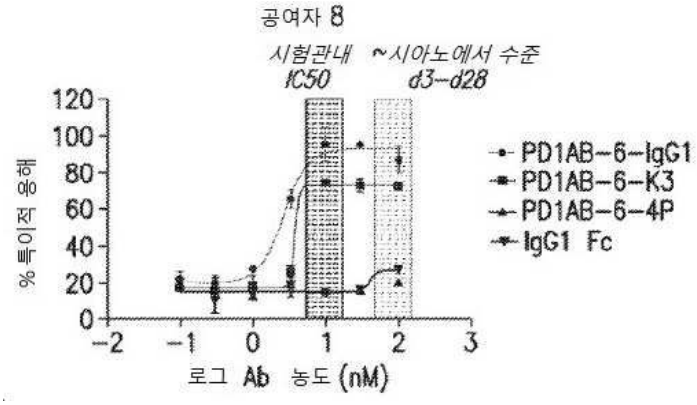

도면9c

| $EC_{50}$ nM | PD1AB-6-IgG1 | PD1AB-6-K3 | PD1AB-6-4P |
|---|---|---|---|
| FcgR1 | 2.6 | 1.5 | 12.4 |
| FcgRIII | 31.4 | >666 | NB |

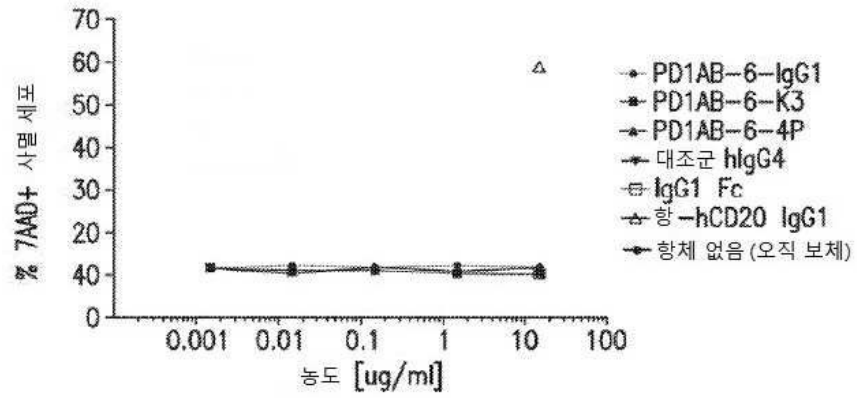
도면10a



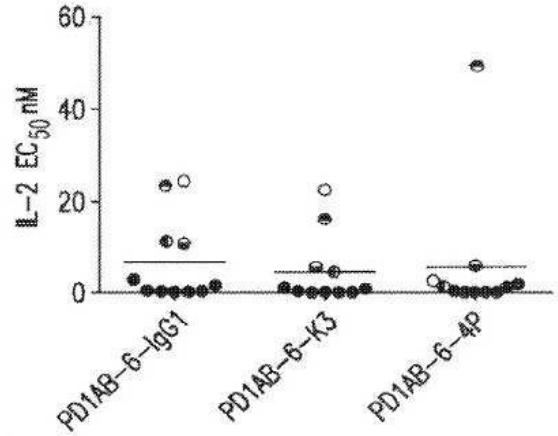

도면10b



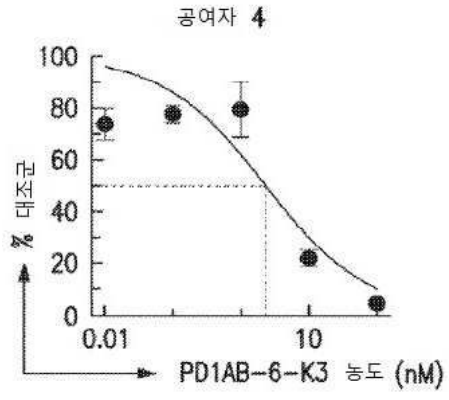
도면11




도면12

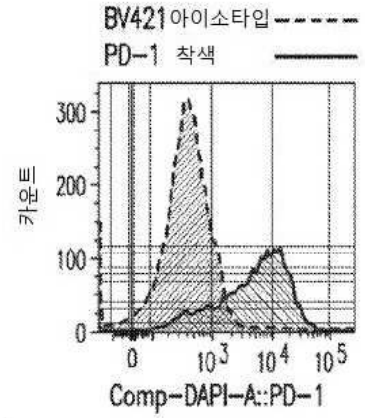



도면13

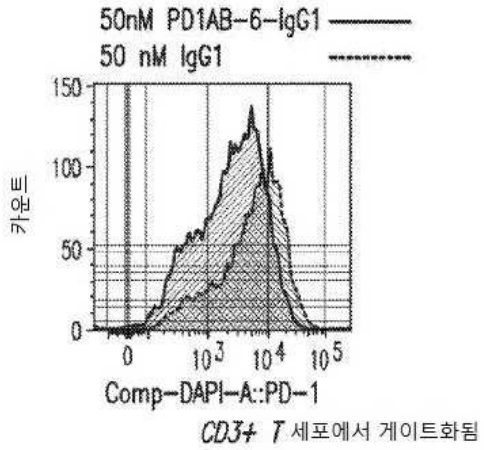



| | PD1AB-6-K3 | PD1AB-6-4P | CTLA4Ig |
|---|---|---|---|
| | IFN-γ EC50 (nM) | | |
| 공여자 1 | <0.01 | <0.01 | 0.02 |
| 공여자 2 | <0.01 | 0.02 | <0.01 |
| 공여자 3 | 22.4 | 51 | 81 |
| 공여자 4 | 2.3 | >100 | 9 |

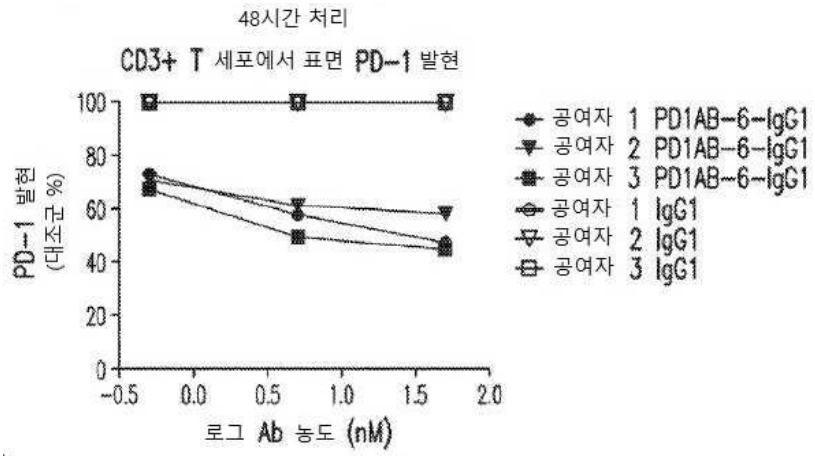
도면14a



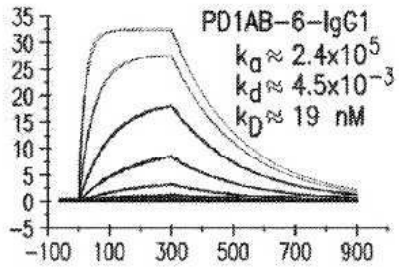

도면14b



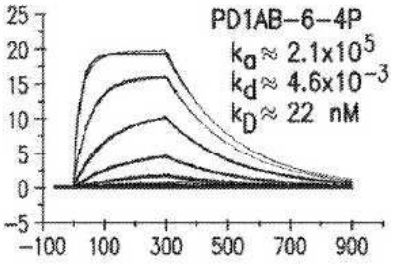

도면14c



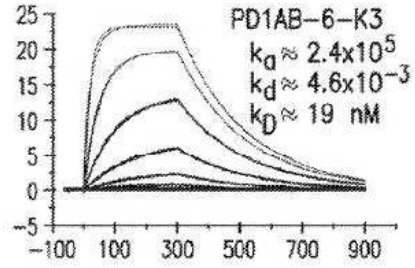
도면15a



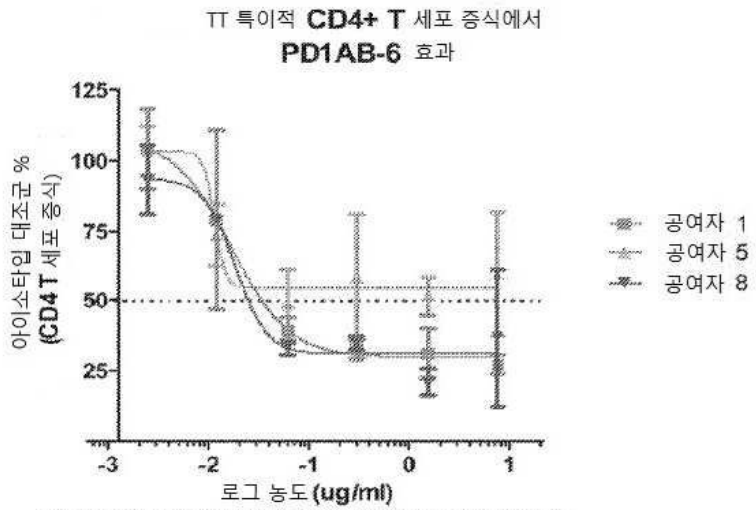

도면15b




도면15c

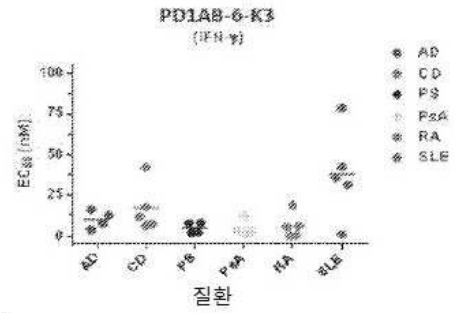



도면16

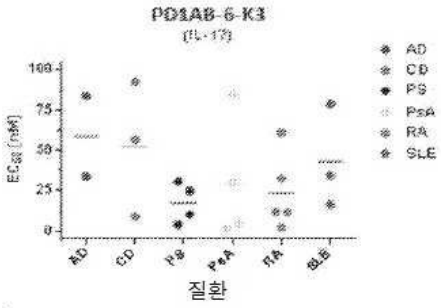



| | 공여자 1 | 공여자 5 | 공여자 8 |
|---|---|---|---|
| EC50 | 0.01683 | ~0.01131 | 0.01833 |

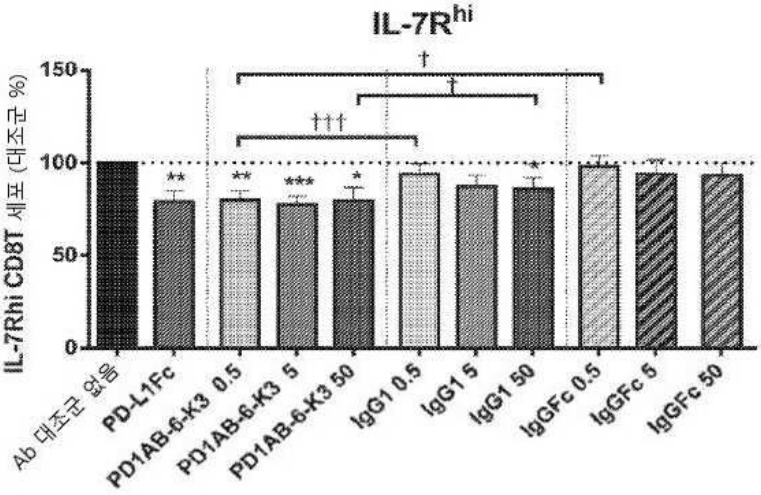
도면17a



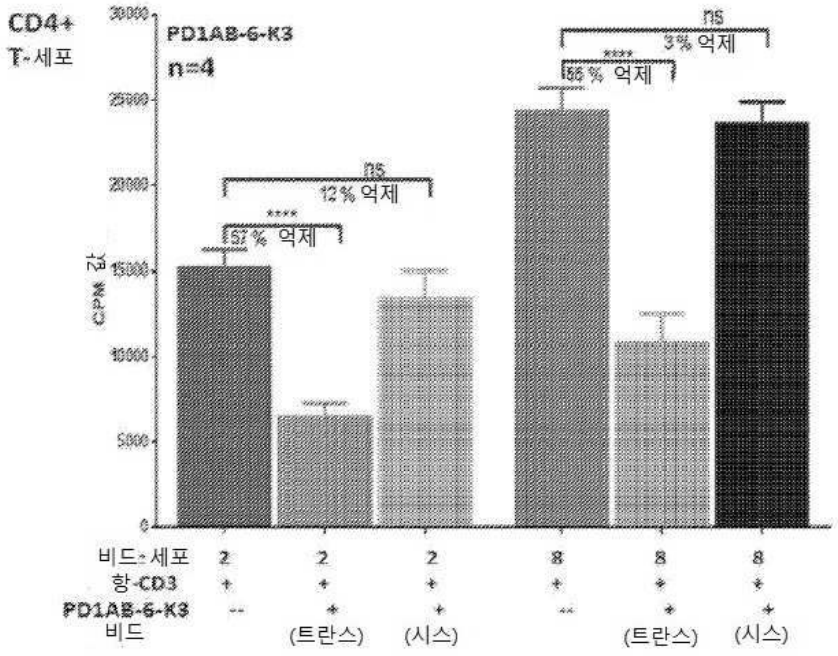

도면17b



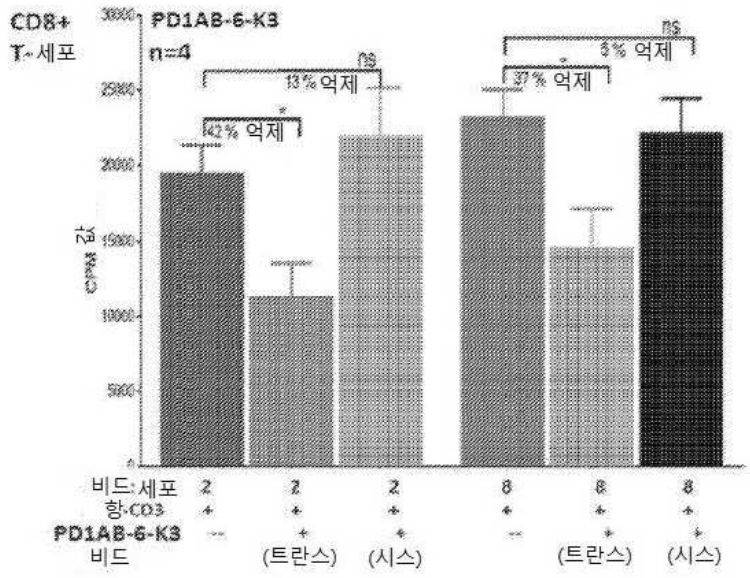

도면18



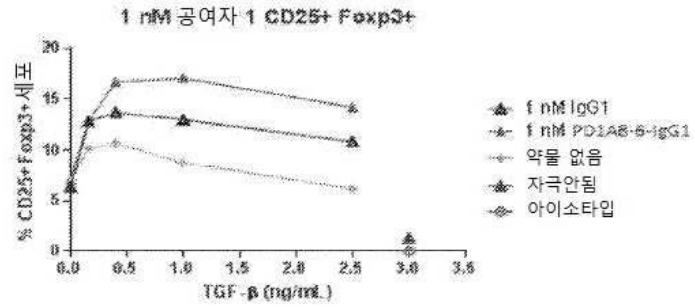
도면19a


CD4+
T-세포
PD1AB-6-K3
n=4
57 % 억제
12 % 억제
56 % 억제
3 % 억제
ns
CPM
비드:세포
항-CD3
PD1AB-6-K3
비드
(트란스)
(시스)
(트란스)
(시스)

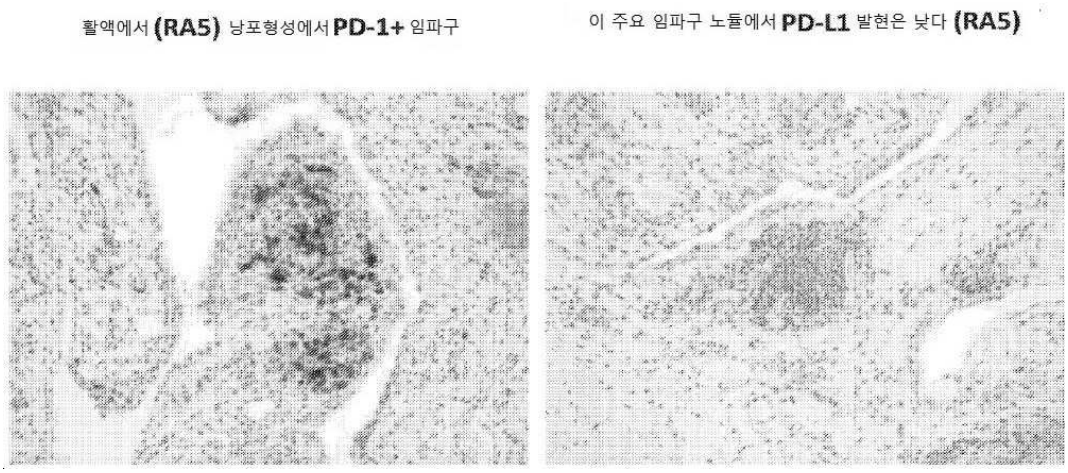
도면19b


CD8+
T-세포
PD1AB-6-K3
n=4
42 % 억제
13 % 억제
37 % 억제
3 % 억제
ns
CPM
비드:세포
항-CD3
PD1AB-6-K3
비드
(트란스)
(시스)
(트란스)
(시스)

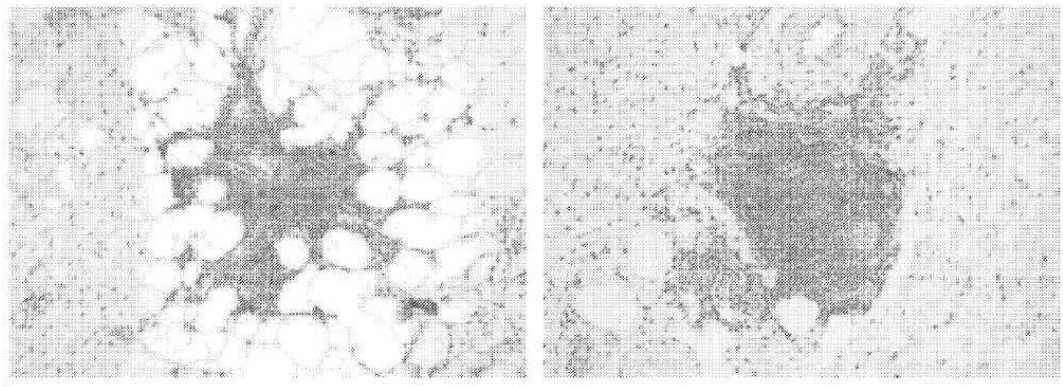
도면20




도면21

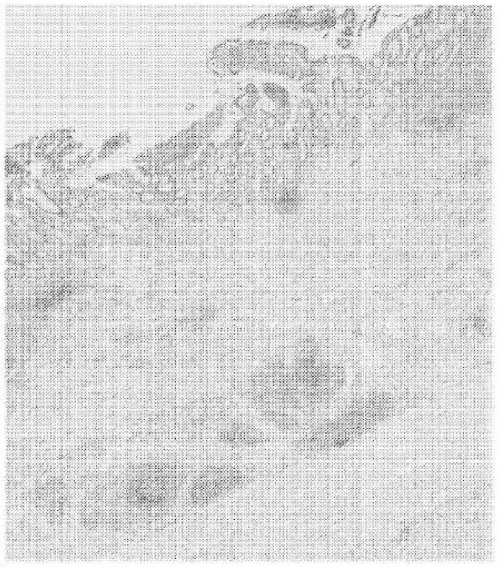



도면22



도면23

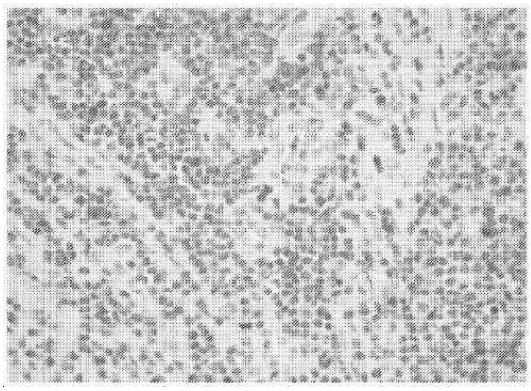
모낭에서 우세한 PD-1+세포는 심부고유판에서 희귀하다



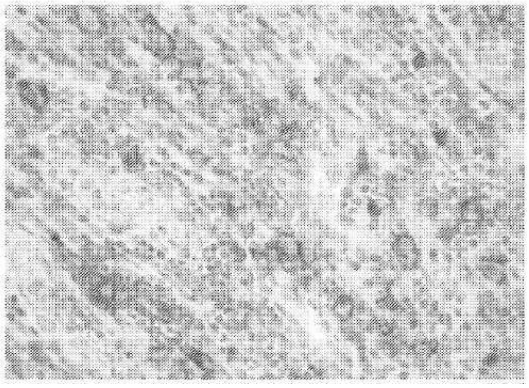
모낭 및 대식세포에서 PD-L1과 고유판에서 림프구

도면24

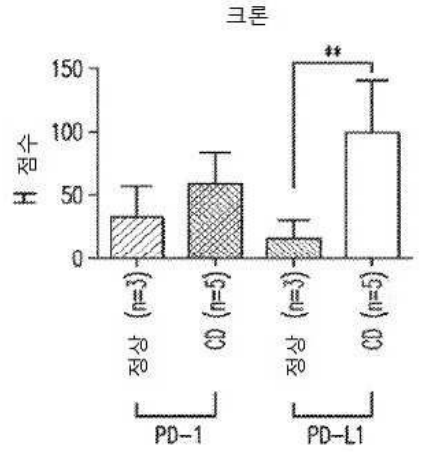
궤양이 형성된 영역 부근 고유판을 따라
희귀한 PD-1+ 림프구



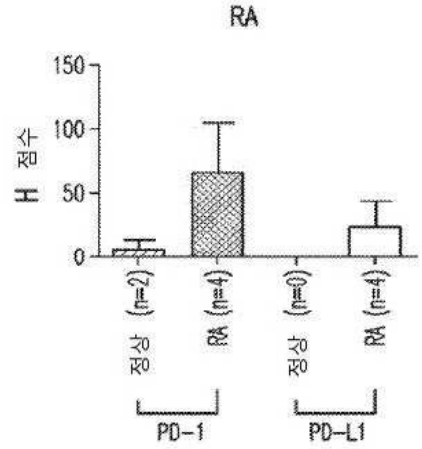
동일영역에서 다수의 PD-L1+대식세포



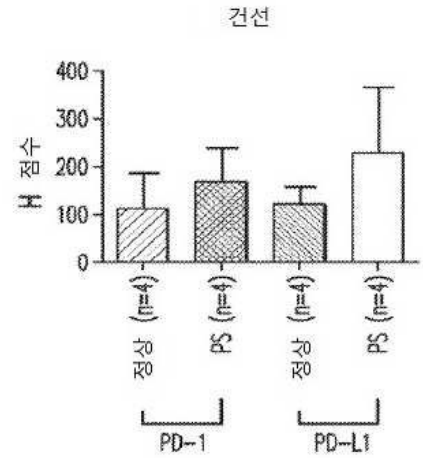
도면25a



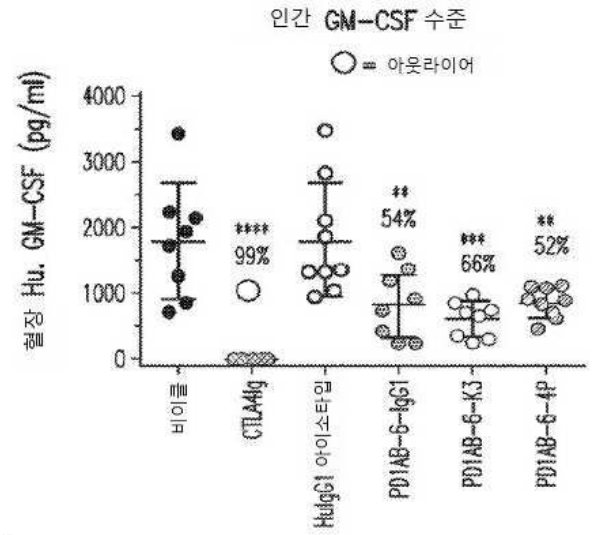

도면25b



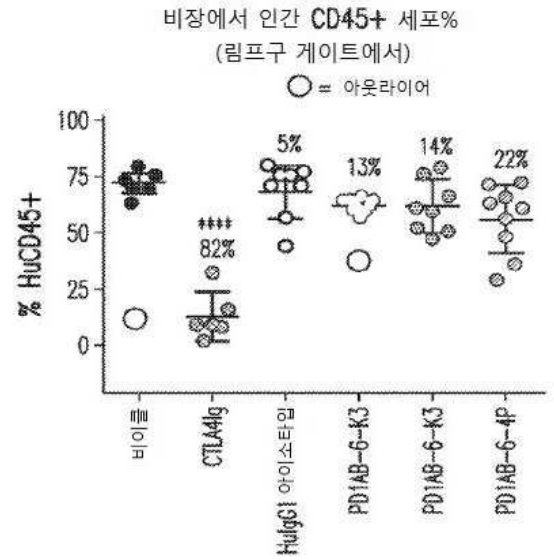

도면25c



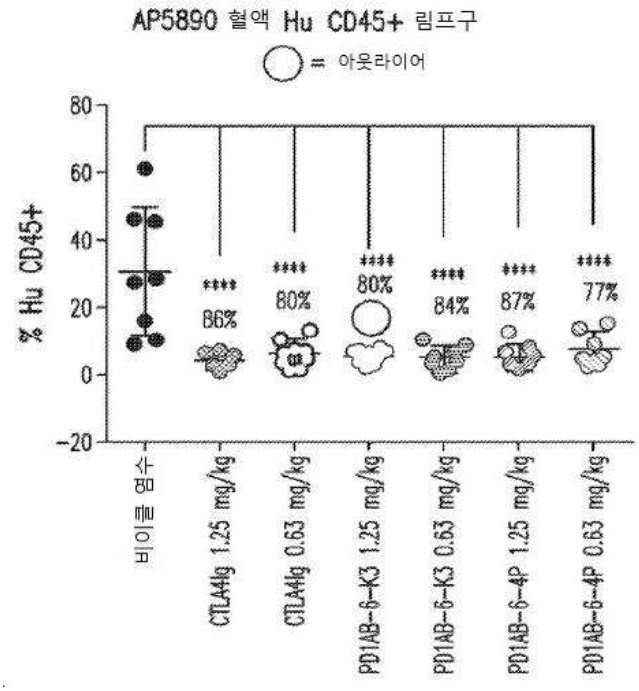
도면26a


인간 GM-CSF 수준
= 아웃라이어
혈장 Hu. GM-CSF (pg/ml)
4000
3000
2000
1000
0
****
99%
**
54%
***
66%
**
52%
비이클
CTLA4Ig
HulgG1 아이소타입
PD1AB-6-IgG1
PD1AB-6-K3
PD1AB-6-4P

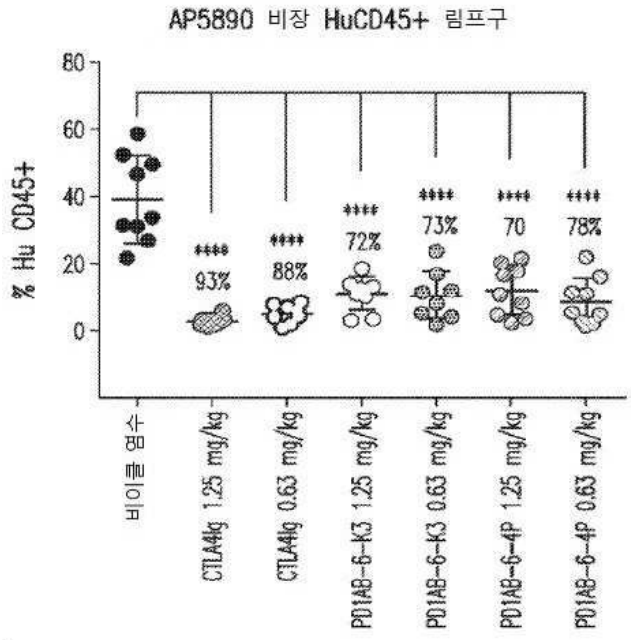
도면26b


비장에서 인간 CD45+ 세포%
(림프구 게이트에서)
= 아웃라이어
% HuCD45+
100
75
50
25
0
****
82%
5%
13%
14%
22%
비이클
CTLA4Ig
HulgG1 아이소타입
PD1AB-6-K3
PD1AB-6-K3
PD1AB-6-4P

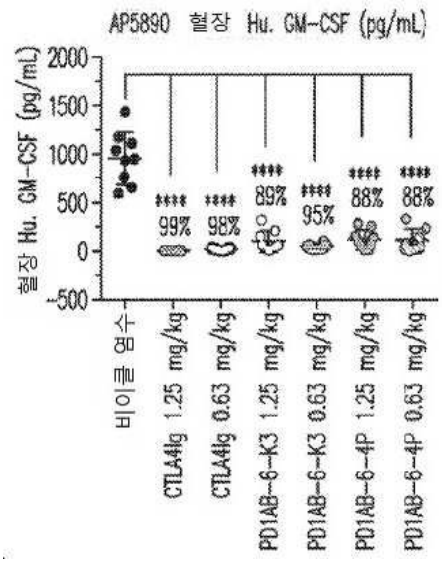
도면27a


AP5890 혈액 Hu CD45+ 림프구
= 아웃라이어
% Hu CD45+
80
60
40
20
0
-20
****
86%
80%
80%
84%
87%
77%
비이클 염수
CTLA4Ig 1.25 mg/kg
CTLA4Ig 0.63 mg/kg
PD1AB-6-K3 1.25 mg/kg
PD1AB-6-K3 0.63 mg/kg
PD1AB-6-4P 1.25 mg/kg
PD1AB-6-4P 0.63 mg/kg

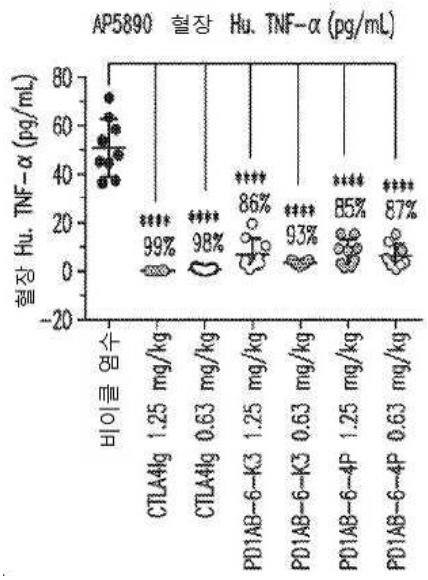
도면27b


AP5890 비장 HuCD45+ 림프구
% Hu CD45+
80
60
40
20
0
****
93%
88%
72%
73%
70
78%
비이클 염수
CTLA4Ig 1.25 mg/kg
CTLA4Ig 0.63 mg/kg
PD1AB-6-K3 1.25 mg/kg
PD1AB-6-K3 0.63 mg/kg
PD1AB-6-4P 1.25 mg/kg
PD1AB-6-4P 0.63 mg/kg

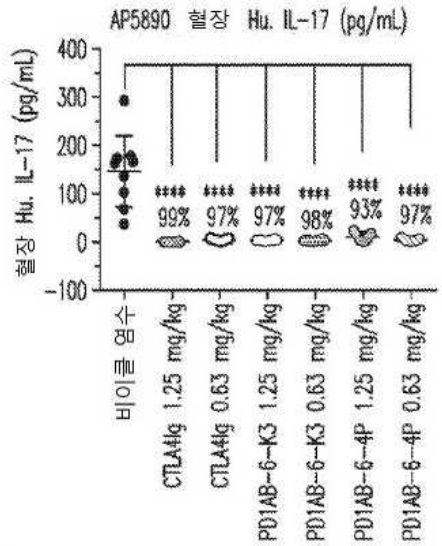
도면28a


AP5890 혈장 Hu. GM-CSF (pg/mL)
혈장 Hu. GM-CSF (pg/mL)
2000
1500
1000
500
0
-500
****
99%
98%
89%
95%
88%
88%
비이클 염수
CTLA4Ig 1.25 mg/kg
CTLA4Ig 0.63 mg/kg
PD1AB-6-K3 1.25 mg/kg
PD1AB-6-K3 0.63 mg/kg
PD1AB-6-4P 1.25 mg/kg
PD1AB-6-4P 0.63 mg/kg

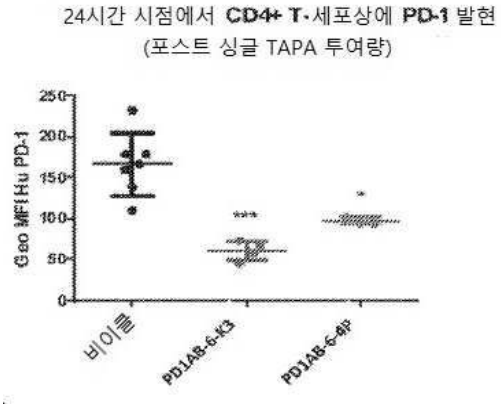
도면28b


AP5890 혈장 Hu. TNF-α (pg/mL)
혈장 Hu. TNF-α (pg/mL)
80
60
40
20
0
-20
****
99%
98%
86%
93%
85%
87%
비이클 염수
CTLA4Ig 1.25 mg/kg
CTLA4Ig 0.63 mg/kg
PD1AB-6-K3 1.25 mg/kg
PD1AB-6-K3 0.63 mg/kg
PD1AB-6-4P 1.25 mg/kg
PD1AB-6-4P 0.63 mg/kg

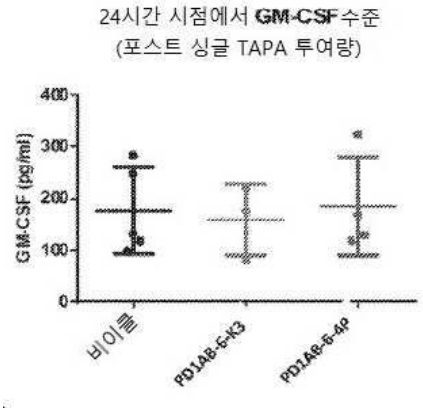
도면28c



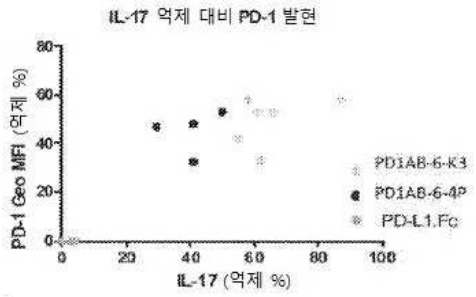

도면29a



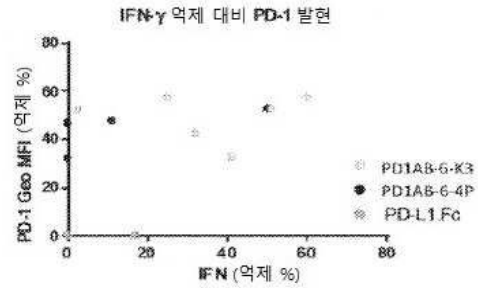

도면29b



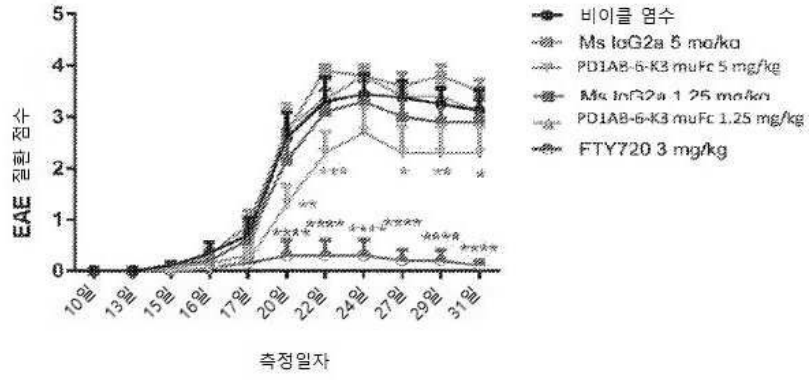
도면30a



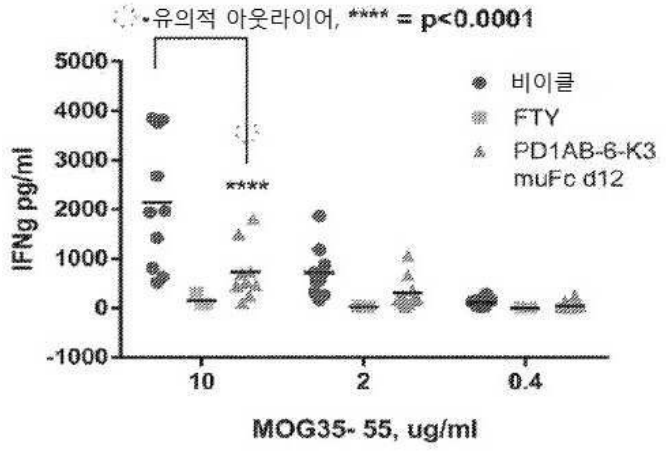

도면30b



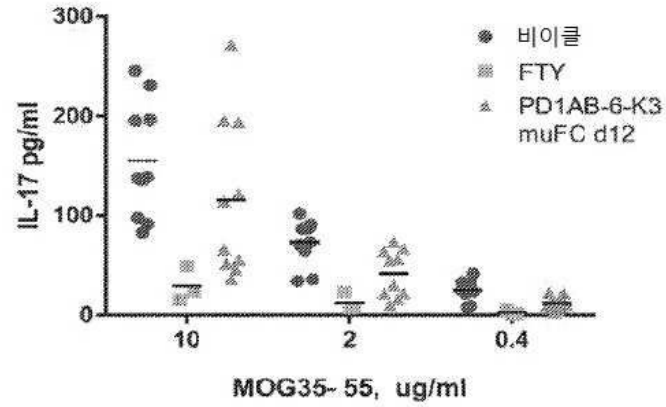

도면31



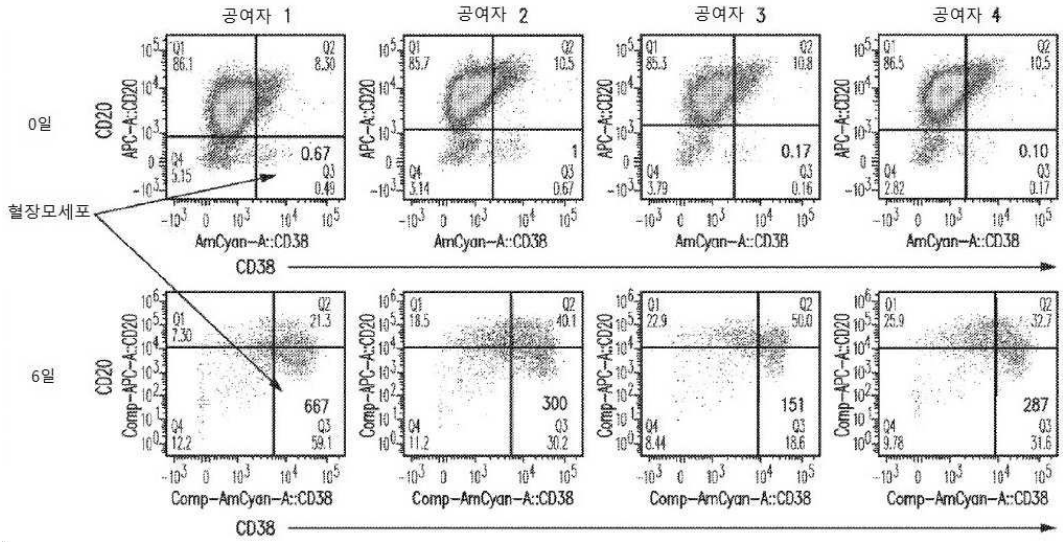

도면32a



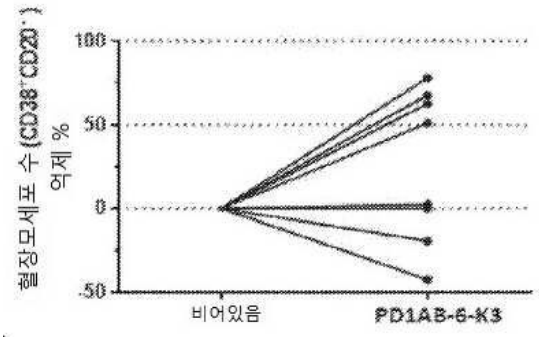
도면32b



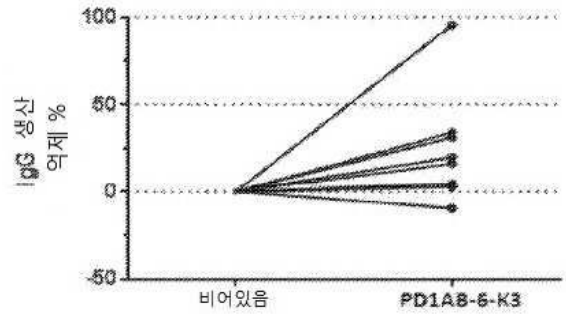

도면33



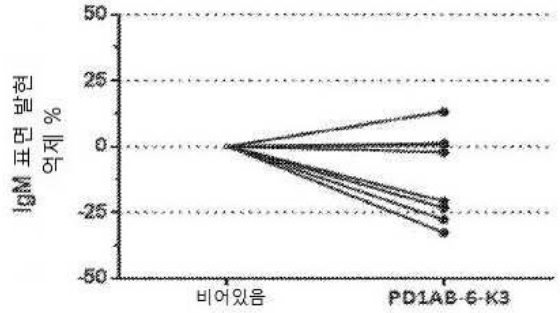

도면34a



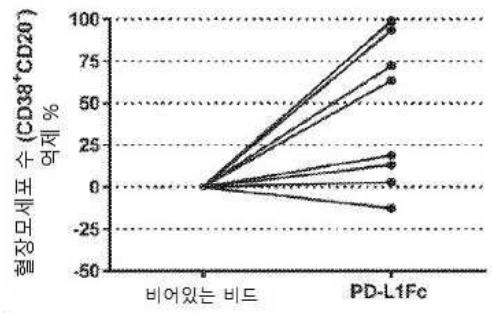
도면34b



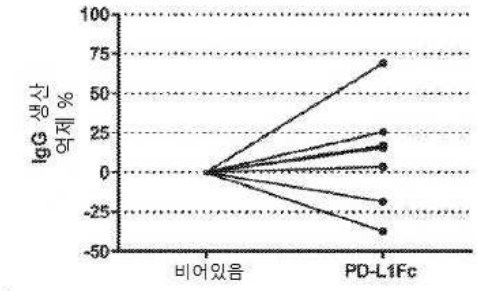

도면34c



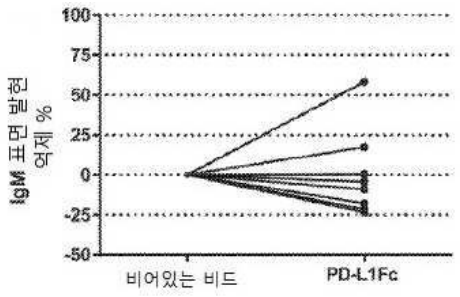

도면35a




도면35b



도면35c




## 서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Celgene Corporation

<120> METHODS OF TREATING IMMUNE DISORDERS USING PD-1 BINDING PROTEINS

<130> 10624-385-228

<140> TBA

<141> On even date herewith

<150> US 62/396,736

<151> 2016-09-19

<160> 44

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR1 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-3 and PD1AB-6

<400> 1

Lys Ser Gly Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR2 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4,

PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 2

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR3 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4,

PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 3

His Gln Tyr Leu Tyr Ser Trp Thr

1 5

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220>

<223> VH CDR1 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4,

PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 4

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 5

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH CDR2 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4,

PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 5

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Arg Lys

1 5 10

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH CDR3 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 6

Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL CDR1 of Antibodies PD1AB-2, PD1AB-4, and PD1AB-5

<400> 7

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 8

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL domain of Antibodies PD1AB-1 and PD1AB-6

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 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 His Gln

85 90 95

Tyr Leu Tyr Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 9

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL domain of Antibodies PD1AB-2, PD1AB-4 and PD1AB-5

<400> 9

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 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 His Gln

85 90 95

Tyr Leu Tyr Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 10
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> VL domain of Antibody PD1AB-3
<400> 10
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Gly Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30
Ser Asn Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 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 Asn Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Leu Tyr Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 11
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> VH domain of Antibodies PD1AB-1 and PD1AB-2

<400> 11

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Arg Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH domain of Antibodies PD1AB-3 and PD1AB-4

<400> 12

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Arg Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> VH domain of Antibodies PD1AB-5 and PD1AB-6
<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL FR1 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 14

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 15

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL FR2 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 15

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 16

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL FR3 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 16

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL FR4 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 17

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 18

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL FR3 of Antibody PD1AB-3

<400> 18

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 19

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR1 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3 and PD1AB-4

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser
20 25

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR2 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 20

Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR3 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 21

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
1 5 10 15

Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr
20 25 30

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
35

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR4 of Antibodies PD1AB-1, PD1AB-2, PD1AB-3, PD1AB-4, PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 22

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR3 of Antibodies PD1AB-3 and PD1AB-4

<400> 23

Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser
 1               5                  10                  15
Thr Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr

            20                  25                  30
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
        35

<210> 24

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH FR1 of Antibodies PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 24

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
            20                  25

<210> 25

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of Antibodies PD1AB-1 and PD1AB-6

<400> 25

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccggtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa cttcttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaagctga agatgtggca gtttattact gtcatcaata cctctactcg 300

tggacgtttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga c 341

<210> 26

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of Antibodies PD1AB-2, PD1AB-4 and PD1AB-5

<400> 26

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagctcca acaataagaa ctacttagct 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaagctga agatgtggca gtttattact gtcatcaata cctctactcg 300

tggacgtttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga c 341

<210> 27

<211> 341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VL of Antibody PD1AB-3

<400> 27

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60

atcaactgca agtccggtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa cttcttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcaacc tgcaagctga agatgtggca gtttattact gtcatcaata cctctactcg 300

tggacgtttg gccaggggac caagctggag atcaaacgga c 341

<210> 28

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of Antibodies PD1AB-1 and PD1AB-2

<400> 28

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt caacattaaa gacacgtata tgcactgggt gcaacaggcc 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaagg attgatcctg cgaatggtga taggaaatat 180

gacccgaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc tagatcaggc 300

cctgtttatt actacggtag tagctacgtt atggactact ggggtcaagg aaccacagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 29

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of Antibodies PD1AB-3 and PD1AB-4

<400> 29

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg tttctggatt caacattaaa gacacgtata tgcactgggt gcaacaggcc 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaagg attgatcctg cgaatggtga taggaaatat 180

gacccgaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaaa cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc tagatcaggc 300

cctgtttatt actacggtag tagctacgtt atggactact ggggtcaagg aaccacagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 30

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VH of Antibodies PD1AB-5 and PD1AB-6

<400> 30

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60

tcctgcaagg cttctggatt caacattaaa gacacgtata tgcactgggt gcaacaggcc 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaagg attgatcctg cgaatggtga taggaaatat 180

gacccgaagt tccagggcag agtcaccata accgcggaca cgtctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc tagatcaggc 300

cctgtttatt actacggtag tagctacgtt atggactact ggggtcaagg aaccacagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 31

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> light chain of Antibody PD1AB-6-IgG1

<400> 31

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Asn Gln Lys Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys 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 His Gln

85 90 95

Tyr Leu Tyr Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 32

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain of Antibody PD1AB-6-IgG1

<400> 32

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Arg Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

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

355 360 365

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

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 33
<211> 454
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> heavy chain of Antibody PD1AB-6-K3
<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

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

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

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

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
355 360 365
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

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

<210> 34
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> heavy chain of Antibody PD1AB-6-4P
<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Gly Pro Val Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Val Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
130 135 140

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

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205

Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220

Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335

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

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

<210> 35
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> heavy chain of Antibody PD1AB-6-4PE

<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asp Arg Lys Tyr Asp Pro Lys Phe

50 55 60

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

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

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
195 200 205
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
210 215 220
Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Fc region of a human IgG1
<400> 36
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 37
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Fc region of a human IgG1 with K322A substitution, also named as IgG1-K322A Fc region
<400> 37
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

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

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

<210> 38

<211> 327

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Fc region of a human IgG4

<400> 38

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
```

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 39

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fc region of a human IgG4 with S228P substitution, also named as IgG4P Fc region

<400> 39

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

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

<210> 40

<211> 327

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fc region of a human IgG4 with S228P and L235E substitutions, also named as IgG4PE Fc region

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325

<210> 41

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> constant region of the light chain of Antibody PD1AB-6-IgG1

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 42

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> human PD-1

<400> 42

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln

1 5 10 15

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp

35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val

50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala

65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg

100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu

115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val

130 135 140

Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro

145 150 155 160

Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly

165 170 175

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

180 185 190

Ser Arg Ala Ala Arg Gly

195

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid 100-109 of human PD-1 encoding an epitope for anti-PD-1 antibody binding

<400> 43

Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser

1 5 10

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> amino acid 100-105 of human PD-1 encoding an epitope for anti-PD-1 antibody binding

<400> 44

Leu Pro Asn Gly Arg Asp

1 5