



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096223  
(43) 공개일자 2020년08월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/337 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)  
C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 39/3955 (2013.01)  
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7015214
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월28일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년05월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/082779
- (87) 국제공개번호 WO 2019/105972  
국제공개일자 2019년06월06일
- (30) 우선권주장  
62/592,913 2017년11월30일 미국(US)

- (71) 출원인  
바이엘 악티엔게젤샤프트  
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1  
컴퓨터 센터.  
이스라엘 5885849 홀론 하로크림 스트리트 26 빌  
딩 디  
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트  
독일 베를린 몰레르스트라쎄 178 (우편번호 :  
데-13353)
- (72) 발명자  
뢰제, 라르스  
독일 13465 베를린 폭스링 82  
그리찬, 우베  
미국 50823 쉐론 슈르머슈트라쎄 20  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
장덕순, 이윤기

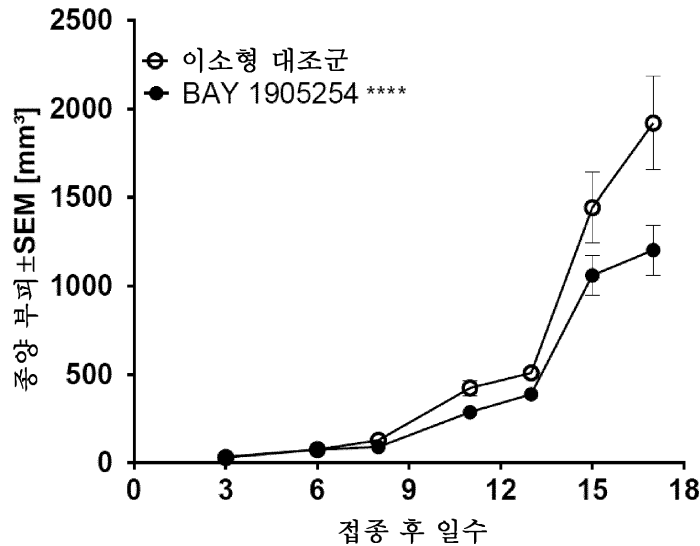
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 ILDR2 길항제 및 그의 조합물

(57) 요약

본 발명은 상기 언급된 청구범위 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 길항제와 1종 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함하는 신규 제약 조합물, 및 신규한 특이적 ILDR2 길항제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*A61P 37/04* (2018.01)  
*C07K 16/2803* (2013.01)  
*C07K 16/2818* (2013.01)  
*C07K 16/2827* (2013.01)  
*A61K 2039/507* (2013.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)  
*C07K 2317/76* (2013.01)

(72) 발명자

**휘터, 율리아**

독일 10249 베를린 에벨링슈트라쎄 4

**리양, 스펜서**

미국 94403 캘리포니아주 샌 마테오 컨트리사이드  
드라이브 3315

**파우, 앤드류**

미국 01803 매사추세츠주 버링턴 리틀즈 브룩 코트  
3 아파트먼트 69

**헌터, 존**

미국 94618 캘리포니아주 퍼드몬트 맥스웰튼 로드  
51

**레비, 오퍼**

이스라엘 도아르 나 심슨 99770 모샤브 메실라트  
지온 하르 엘라 스트리트 182

**마크닌, 일란**

이스라엘 7172602 모디인-마카빔-레우트 레우벤 스  
트리트 19/2

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

ILDR2 길항제와 임의적으로 1종 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함하는 제약 조합물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 다른 치료적으로 활성인 화합물이

- PD-L1 길항제
- 타산 또는 타산 유도체
- 백신
- CpG 올리고데옥시뉴클레오티드 및/또는
- c4.4A를 표적으로 하는 화합물

로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 조합물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, ILDR2 길항제 및 다른 치료적으로 활성인 화합물이

- 동일 투약 단위로 제공되거나, 또는
- 개별 투약 단위로 제공되는

것인 조합물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, ILDR2 길항제 및 다른 치료적으로 활성인 화합물이

- 동시에 투여되거나, 또는
- 순차적으로, 즉 하나씩 차례로 투여되는

것인 조합물.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, ILDR2 길항제가 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항체, 그의 단편 또는 유도체, 변형된 항체 포맷, 또는 항체 모방체인 조합물.

#### 청구항 6

적어도 3개의 하기 CDR 중쇄 서열을 포함하는:

서열식별번호: 1            CDR1 HC

서열식별번호: 2            CDR2 HC

서열식별번호: 3            CDR3 HC

모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

#### 청구항 7

적어도 3개의 하기 CDR 경쇄 서열을 포함하는:

서열식별번호: 4            CDR1 LC  
 서열식별번호: 5            CDR2 LC  
 서열식별번호: 6            CDR3 LC

모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서,

서열식별번호: 7            HC VD  
 서열식별번호: 8            LC VD

로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는 항-ILDR2 항체, 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 9**

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

서열식별번호: 42            HC  
 서열식별번호: 43            LC

로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함하는 항-ILDR2 항체, 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 10**

서열식별번호: 18-20,  
 서열식별번호: 24-26,  
 서열식별번호: 30-32, 및/또는  
 서열식별번호: 36-38

로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 3개 CDR 중쇄 서열 조합을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 11**

서열식별번호: 21-23,  
 서열식별번호: 27-29,  
 서열식별번호: 33-35 및/또는  
 서열식별번호: 39-41

로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 3개 CDR 경쇄 서열 조합을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 12**

서열식별번호: 9,  
 서열식별번호: 10,  
 서열식별번호: 11,

서열식별번호: 12,

서열식별번호: 13,

서열식별번호: 14,

서열식별번호: 15, 및/또는

서열식별번호: 16

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 13**

서열식별번호: 44

서열식별번호: 45

서열식별번호: 46

서열식별번호: 47

서열식별번호: 48

서열식별번호: 49

서열식별번호: 50, 및/또는

서열식별번호: 51

로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항-ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 14**

제6항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 61-02.C05, 56-02.E08, 74-15.G09 및 59-08.B02로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-ILDR2 항체 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 15**

제6항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 형광-활성화 세포 스키타닝 (FACS)에 의해 결정된 25 nM ( $2.5 \times 10^{-8}$  M) 이하의  $K_d$ 로 인간 ILDR2로부터 해리되는 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 16**

제6항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 항체와 ILDR2에의 결합에 대해 경쟁하는 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷.

**청구항 17**

제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 항체-약물 집합체.

**청구항 18**

제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 코딩하는 단리된 핵산 서열 또는 그의 세트.

**청구항 19**

제18항에 따른 적어도 1종의 핵산 서열을 포함하는 벡터.

**청구항 20**

제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 발현하고/거나, 제18항에 따른 핵산 서열 또는 그의 세트, 또는 제19항에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포.

**청구항 21**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 제6항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 포함하는 제약 조합물.

**청구항 22**

제1항 내지 제16항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 조합물.

**청구항 23**

제1항 내지 제16항, 제21항 및 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

신생물 질환, 예컨대 암, 또는 면역 질환 또는 장애

- 에 걸려있고/거나,
- 가 발병할 위험성이 있고/거나,
- 로 진단된

환자의 치료에 사용하기 위한 것이며, 여기서 ILDR2 길항제, 또는 ILDR2 길항제 또는 항체를 포함하는 조합물은 하나 이상의 치료적으로 효율적인 투약분으로 투여되는 것인,

ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 조합물.

**청구항 24**

신생물 질환, 예컨대 암, 또는 면역 질환 또는 장애

- 에 걸려있고/거나,
- 가 발병할 위험성이 있고/거나,
- 로 진단된

환자에게 제1항 내지 제16항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 조합물을 하나 이상의 치료적으로 효율적인 투약분으로 투여하는 것

을 포함하는, 상기 환자를 치료하는 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 ILDR2 길항제와 1종 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함하는 신규 제약 조합물은 물론, 신규한 특이적 ILDR2 길항제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] B7 패밀리의 면역-조절 리간드는 면역 반응을 조절하는 림프구상 수용체에 결합하는 구조적으로 관련되어 있는 세포-표면 단백질 리간드들로 이루어진다.

[0003] T 및 B 림프구의 활성화는 세포-표면의 항원-특이적 T 세포 수용체 또는 B 세포 수용체의 관여에 의해 개시되지

만, 동시에 B7 리간드에 의해 전달되는 추가적인 신호가 궁극적인 면역 반응을 결정한다. 이러한 '공동자극' 또는 '공동억제' 신호는 B7 리간드에 의해 림프구상 CD28 패밀리의 수용체를 통하여 전달된다.

- [0004] B7 단백질 패밀리에 포함되는 하기가 포함된다: B7.1 (CD80), B7.2 (CD86), 유도성 공동자극인자 리간드 (ICOS-L), 프로그래밍된 사멸-1 리간드 (PD-L1, B7-1로도 지칭됨), 프로그래밍된 사멸-2 리간드 (PD-L2), B7-H3 및 B7-H4. 상기 패밀리의 구성원들은 주로 인간 및 마우스에서 특성화되어 있으나, 일부 구성원은 조류에서 발견되기도 한다. 그들은 20-40 %의 아미노-산 동일성을 공유하며 구조적으로 관련되어 있는데, 세포외 도메인이 가변 및 불변 이뮤노글로불린 도메인과 관련된 일렬 도메인들을 함유하고 있다. B7 리간드는 림프 및 비-림프 조직에서 발견된다. 면역 반응을 조절함에 있어서의 상기 패밀리의 중요성은 B7-패밀리 유전자에 돌연변이를 갖는 마우스에서의 면역결핍 및 자가면역 질환의 발생으로 밝혀진다. B7 리간드에 의해 전달되는 신호의 조작은 자가면역성인 염증성 질환 및 암의 치료에 효능이 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0005] B7-패밀리 구성원의 보통 CD28-관련 패밀리의 구성원인 그의 각 공동자극 수용체와의 상호작용은 면역 반응을 증대시키는 반면, CTLA4와 같은 공동-억제 수용체와의 상호작용은 면역 반응을 감소시킨다.
- [0006] 명확하게, 각 B7 분자는 면역 시스템에서 그의 독자적인 지위를 차지하고 있다. B7 패밀리 구성원의 특정 지위가 계속 분석되면서, 그의 진단 및 치료상 잠재력은 그 어느 때보다 분명해지고 있다. B7 슈퍼패밀리 구성원들 중 많은 것이 처음에는 T 세포 공동-자극 분자로 특성화되었었다. 그러나 더 최근에, 그것이 T 세포 반응을 공동-억제할 수도 있다는 것이 명확해졌다. 따라서, B7 패밀리 구성원들은 면역 반응에 대해 반대 효과를 가질 수 있다.
- [0007] B7 패밀리의 구성원들은 면역 체크포인트 억제제 치료법을 위한 표적이 되었다.
- [0008] PD-L1 억제제인 아테졸리주맙 (MPDL3280)은 흑색종, 폐암, 방광암 및 신장암을 포함한 수많은 상이한 암들의 치료에 효능을 가지는 완전히 인간화된 조작된 IgG1 항체이다. 아벨루맙 (MSB0010718C)은 전이성이거나 국소적으로 진행성인 고형 종양에서 효능을 나타낸 완전한 인간 IgG1 항체이다. 두르발루맙은 대안적인 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 전이성 요로상피 방광암에서 효능을 나타낸 항-PD-L1 항체이다.
- [0009] PD1 억제제인 니볼루맙 및 펌브롤리주맙은 PD-L1 수용체인 PD-1에 결합하여, PD-1에의 PD-L1의 결합을 억제한다.
- [0010] 트레멜리무맙 (구 티실리무맙, CP-675,206)은 CTLA-4에 대한 완전 인간 모노클로날 항체 (IgG2)이다. 그것은 항원-제시 세포 리간드인 B7.1 및 B7.2의 CTLA-4에의 결합을 차단하여, T 세포 활성화의 B7-CTLA-4 매개 하향조절 억제를 초래한다. 이필리무맙은 IgG1 이소형과 아직 유사한 작용 양식을 가지는 유사 항체이다.
- [0011] 에노블리투주맙 (MGA271로도 지칭됨)은 B7-H3을 표적으로 하는 항체이며, 종양 세포 및 암 줄기-유사 세포에서는 물론, 지지 종양 혈관구조 및 기저 조직 또는 기질에서 과-발현된다.
- [0012] 그러나, 상기에서 확인된 접근법들의 대단한 성공에도 불구하고, 그들 중 일부가 그의 효능이 지속적이지 않고/거나, 즉 질환의 재발이 발생하고/거나 주어진 질환 유형과 관련하여 효능이 없다는 것이 드러났다.
- [0013] 이에 따라, 면역 체크포인트 억제제 치료법 분야에는, 새롭고 개선된 치료법을 제공하는 것은 물론, 기존의 치료법들을 개선하는 것에 대한 커다란 요구가 존재한다.
- [0014] C10RF32로도 알려져 있는 최근에 식별된 ILDR2 (이뮤노글로불린 유사 도메인 함유 수용체 2)는 B7/CD28 패밀리의 새로운 구성원이다. 다른 공지된 B7 구성원들과 마찬가지로, ILDR2는 IgV 도메인을 포함하는데; 그것이 유형 I 멤브레인 단백질이라는 것에 더하여 - 이는 궁극적으로 그것이 B7 패밀리로 해석되도록 한다. 또한, 처음 5개의 엑손만을 야생형 C10RF32와 공유하는 ILDR2의 두 가지 대안적인 스플라이싱된 변이체들 (H19011-1-P8 및 H19011-1-P9)은 그의 엑손 크기, 및 이러한 엑손 내에서의 IgV 및 막형단 도메인의 위치에 있어서 공지된 B7 패밀리 구성원들과 유사하다. ILDR2의 철저한 특성화를 위해서는, 그의 내용이 본원에 참조로 포함되는 WO2009032845호를 참조한다.
- [0015] 지금까지, 이와 같이 최근에 식별된 수용체를 표적으로 하는 치료법은 개발된 바가 없다. 따라서, ILDR2를 표적으로 하는 새롭고 개선된 면역 체크포인트 억제제 치료법을 제공하는 것이 본 발명의 한 목적이다.

**발명의 내용**

- [0016] **[발명의 개요]**

[0017] 본 발명은 ILDR2 길항제와 1종 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함하는 신규 제약 조합물은 물론, 신규한 특이적 ILDR2 길항제를 제공한다. 본 발명, 및 그 특징의 일반적인 장점들은 이하에서 상세하게 논의될 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0018] "mIgG"라는 용어는 무린 이뮤노글로불린 G를 지칭한다. "hIgG"라는 용어는 인간 이뮤노글로불린 G를 지칭한다. "aPD-L1", "aPDL1", "aILDR2" 및 "BAY1905254"라는 용어에 대해서는 본원의 다른 곳에 정의되어 있다.

"이소형 대조군"이라는 용어는 동일 이소형의 동일 종이나 무관한 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체의 사용을 지칭한다. 이소형 대조군은 비-특이적 배경과 양성 형광 염색 사이의 차별적인 수준을 설정하는 데에 광범위하게 사용되고 있다.

"이소형 ADC"라는 용어는 동일 독소, 및 동일 이소형의 동일 종이나 무관한 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체를 포함하는 항체 약물 접합체 (ADC)의 사용을 지칭한다.

도 1: 2원 아노바(ANOVA) 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군과 비교한 BAY1905254 치료의 유의성. B16F10 종양의 성장은 BAY1905254를 사용한 치료에 의해 이소형 대조군에 비해 유의하게 지연되었다. 치료의 개시 (d0). 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	20 mg/kg	i.p.	5 ml/kg
aILDR2	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg

도 2: E10 항체를 사용한 치료는 B16F10 종양 모델의 성장에 영향을 주지 않았다. 치료의 개시 (d0). 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg
		이소형 mIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg
E10	12	E10 mIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg

도 3: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군에 대비한 단일요법 및 조합 치료의 유의성. 단일요법은 aPD-L1은 물론 BAY1905254 치료 어느 것에서도 이소형 대조군에 대비하여 효능이 관찰되지 않았다. aPD-L1의 BAY1905254와의 조합물은 대조군에 대비하여 종양 성장을 상승작용적으로 지연시켰다. 치료의 개시: q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피	치료 일정
이소형 대조군	11	이소형 hIgG2	20 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 햄스터 hIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aPD-L1	11	aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 햄스터 hIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2	11	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 햄스터 hIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2 + aPD-L1	11	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 햄스터 hIgG1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D

도 4: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군과 비교한 aPD-L1과 BAY1905254 조합 치료의 유의성. BAY1905254 단독은 CT26 종양 모델에서 3 mg/kg의 투여량에서 종양 성장의 지연을 나타내지 않았다. 10 mg/kg 에서 aPD-L1은 이소형 대조군에 대비하여 효능을 나타내었으며, 이는 10 mg/kg aPD-L1을 3 mg/kg BAY1905254와 조합 시 상승작용적으로 향상되었다. 치료의 개시 (d7): q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피	치료 일정
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	40 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aPD-L1	12	aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	30 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2	12	BAY1905254	3 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	37 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2 + aPD-L1	12	BAY1905254	3 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	27 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D

도 5: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군에 대비한 단일요법 및 조합 치료의 유의성. 단일요법 aPD-L1로 3C9-D11-H11 모델을 치료하는 것은 이소형 대조군에 대비하여 종양 성장의 상당한 지연을 달성하였는데, BAY1905254의 경우에는 그렇지 않았다. aPD-L1을 BAY1905254와 조합하는 것은 상승작용을 나타내어 종양의 성장을 억제하였다. 치료의 개시 (d8): q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피	치료 일정
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	20 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aPD-L1	12	aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
aILDR2 + aPD-L1	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		aPD-L1	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D

도 6: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군에 대비한 단일요법 및 조합 치료의 유의성. 단일요법 BAY1905254로 B16F10 OVA 모델을 치료하는 것은 중간 정도의 종양 성장 지연으로 이어졌다. 이는 BAY1905254가 OVA 및 CpG와 조합 시에 상승작용적으로 향상되었다. 치료의 개시 (d9): q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피	치료 일정
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	20 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
OVA/CpG	12	이소형 hIgG2	20 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D +OVA 50µg/동물 +CpG 10µg/동물
aILDR2 + OVA/CpG	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D +OVA 50µg/동물 +CpG 10µg/동물
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.		
aILDR2	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.		

도 7: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군에 대비한 단일요법 및 조합 치료의 유의성. 단일요법 BAY1905254로 B16F10 OVA 모델을 치료하는 것은 중간 정도의 종양 성장 지연으로 이어졌다. 이는 BAY1905254가 도세탁셀과 조합 시에 상승작용적으로 향상되었다. 치료의 개시 (d8): q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피	치료 일정
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		비히클 (등장성 NaCl; D-1)		c	5 ml/kg	1회
도세탁셀	12	이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		도세탁셀 (D-1)	20 mg/kg	i.v.	5 ml/kg	1회
aILDR2	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		비히클 (등장성 NaCl; D-1)		i.v.	5 ml/kg	1회
aILDR2 + 도세탁셀	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	5 ml/kg	Q3D
		도세탁셀 (D-1)	20 mg/kg	i.v.	5 ml/kg	1회

도 8: 2원 아노바 분석에 의해 결정 시 이소형 대조군에 대비한 단일요법 및 조합 치료의 유의성. 단일요법 BAY1905254로 B16F10 OVA 모델을 치료하는 것은 종양 성장의 지연으로 이어지지 않았다. 그러나 BAY1905254가 C4.4a ADC와 조합 시에 상승작용적 효과가 나타났다. 치료의 개시 (d6): q3d i.p. 실험 조건은 하기 표에 나타내었다:

군 번호	N/군	화합물	투여량	경로	적용 부피
이소형 대조군	12	이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	10 ml/kg
		이소형 ADC	10 mg/kg	i.v.	10 ml/kg
C4.4A ADC	12	C4.4A ADC	10 mg/kg	i.v.	10 ml/kg
		이소형 hIgG2	10 mg/kg	i.p.	10 ml/kg
aILDR2	12	BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	10 ml/kg
		이소형 ADC	10 mg/kg	i.v.	10 ml/kg
aILDR2 + C4.4A ADC	12	C4.4A ADC	10 mg/kg	i.v.	10 ml/kg
		BAY1905254	10 mg/kg	i.p.	10 ml/kg

도 9a: B16F10 동계 마우스 모델에서의 상이한 항체들의 종양 축소 활성. 종양 축소 활성은 이소형 대조군에 대비한 종양 부피의 감소로 측정하였다.

도 9b: 항 PD-L1 항체와 비교 시 IL2 유도 검정에서의 본 발명에 따른 선택된 항 ILDR2 항체의 이상 거동.

도 9c: CT26 동계 마우스 모델에서의 본 발명에 따른 선택된 항 ILDR2 항체들의 종양 축소 활성. 종양 축소 활성은 이소형 대조군에 대비한 종양 부피의 감소로 측정하였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

**정의**

[0019]

[0020]

달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 가진다. 그러나, 하기의 참고문헌들이 본 발명이 속하는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 본 발명에서 사용되는 용어들 중 많은 것의 일반적인 정의를 제공할 수 있으며, 해당 정의가 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미와 일치하는 한 참조 및 사용될 수 있다. 이러한 참고 문헌에는 문헌 [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)]; [The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; [Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]; 및 [Lackie et al., The Dictionary of Cell & Molecular Biology (3d ed. 1999)]; 및 [Cellular and Molecular Immunology, Eds. Abbas, Lichtman and Pober, 2nd Edition, W.B. Saunders Company]이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 관련 기술분야에서 통상적으로 이해되는 의미를 가지는 본원 사용 용어들의 정의를 제공하는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 이용가능한 어떠한 추가적인 기술 자료도 참조될 수 있다. 본 발명의 목적상, 하기의 용어들이 추가적으로 정의된다. 다른 용어들은 상세한 설명의 어딘가에 정의되어 있다. 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용될 때, 단수 형태는 문맥상 분명하게 달리 지정되지 않는 한 복수의 언급도 포함한다.

[0021]

본원에서 "아미노산"은 그의 통상적으로 알려져 있는 3문자 기호에 의해, 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명법 위원회 (Biochemical Nomenclature Commission)에 의해 권장되는 1-문자 기호에 의해 지칭될 수 있다. 뉴클레오티드 역시 그의 통상적으로 허용되는 단-문자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0022]

본 발명에서의 "조합물"이라는 용어는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 대로 사용되며, 해당 조합물은 고정 조합물, 비-고정 조합물 또는 부분들의-키트(kit-of-parts)인 것이 가능하다.

[0023]

본 발명에서의 "고정 조합물"은 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 대로 사용되며, 예를 들면 본 발명의 ILDR2 길항제와 같은 제1 활성 성분 및 추가적인 활성 성분이 함께 하나의 단위 투약분 또는 하나의 단일 물로 존재하는 조합물로 정의된다. "고정 조합물"의 한 가지 예는 제1 활성 성분 및 추가적인 활성 성분이 예컨대 제제 중에 동시 투여용 혼합물로 존재하는 제약 조성물이다. "고정 조합물"의 또 다른 예는 제1 활성 성분 및 추가적인 활성 성분이 혼합물로 존재하는 것이 아니라 하나의 단위로 존재하는 제약 조합물이다.

[0024]

본 발명에서의 비-고정 조합물 또는 "부분들의-키트"는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 대로 사용되며, 제1 활성 성분 및 추가적인 활성 성분이 하나를 초과하는 단위로 존재하는 조합물로 정의된다. 비-고정 조합물 또는 부분들의-키트의 한 가지 예는 제1 활성 성분 및 추가적인 활성 성분이 별도로 존재하는 조합물이다. 비-고정 조합물 또는 부분들의-키트의 구성요소들은 별도로, 순차적으로, 동시에, 병행하여, 또는 시간상 엇갈리게 투여되는 것이 가능하다.

- [0025] "이뮤노글로불린" (Ig)과 동의어로도 지칭되는 "항체"는 일반적으로 중쇄 (H) 2개 및 경쇄 (L) 2개의 4개 폴리펩티드 사슬을 포함하며, 이에 따라 다량체 단백질, 또는 그의 등가인 Ig 동종체 (예컨대 중쇄만을 포함하는 낙타류 나노바디, 중쇄 또는 경쇄 중 어느 하나로부터 유래할 수 있는 단일 도메인 항체 (dAb)); 이들의 전장 기능성 돌연변이체, 변이체 또는 유도체 (비제한적으로 무린, 키메라, 인간화 및 완전 인간 항체 포함, Ig 분자의 본질적인 에피토프 결합 특징을 보유함 (또는 필요할 경우 친화성 성숙 또는 탈면역화에 적용됨))를 포함하며, 이중 특이적, 이중특이적, 다중특이적 및 이중 가변 도메인 이뮤노글로불린을 포함한다. 이뮤노글로불린 분자는 임의 클래스 (예컨대 IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 또는 하위클래스 (예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 및 동종이형의 것일 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 항 ILDR2 항체는 완전 인간 및 IgG2 하위클래스의 것이다.
- [0026] 본원에서 사용될 때, "항체-기재 결합 단백질"은 다른 비-이뮤노글로불린 또는 비-항체 유래 구성요소의 맥락에서 적어도 하나의 항체-유래  $V_H$ ,  $V_L$  또는  $C_H$  이뮤노글로불린 도메인을 함유하는 임의의 단백질을 나타낼 수 있다. 이러한 항체-기재 단백질에는 (i) 이뮤노글로불린  $C_H$  도메인의 전체 또는 일부와 함께 수용체 또는 수용체 구성요소를 포함하는 결합 단백질의  $F_c$ -융합 단백질, (ii)  $V_H$  및 또는  $V_L$  도메인이 대안적인 분자 스캐폴드에 커플링되어 있는 결합 단백질, 또는 (iii) 자연 발생 항체 또는 항체 단편에서는 보통 발견되지 않는 양식으로 이뮤노글로불린  $V_H$  및/또는  $V_L$  및/또는  $C_H$  도메인이 조합 및/또는 조립되어 있는 분자가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0027] 본원에서 사용될 때, "항체 유도체 또는 단편"은 전장이 아닌 항체로부터 유래하는 적어도 하나의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 분자에 관한 것이며, (i) 가변 경쇄 ( $V_L$ ), 가변 중쇄 ( $V_H$ ), 불변 경쇄 ( $C_L$ ) 및 불변 중쇄 1 ( $C_{H1}$ ) 도메인으로 이루어진 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디설피드 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')<sub>2</sub> 단편; (iii)  $V_H$  및  $C_{H1}$  도메인으로 이루어진 F<sub>ab</sub> 단편의 중쇄 부분 ( $F_d$ ); (iv) 항체 단일 암의  $V_L$  및  $V_H$  도메인으로 이루어진 가변 단편 ( $F_v$ ) 단편; (v) 단일 가변 도메인을 포함하는 도메인 항체 (dAb) 단편; (vi) 단리된 상보성 결정 영역 (CDR); (vii) 단일 사슬  $F_v$  단편 (scF<sub>v</sub>); (viii)  $V_H$  및  $V_L$  도메인이 단일 폴리펩티드 사슬상에서 발현되나 하나의 사슬상 2개 도메인 사이에서 쌍을 이루는 것을 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인들이 또 다른 사슬의 상보성 도메인과 쌍을 이루어 2개의 항원 결합 부위를 생성시키도록 하는 2가의 2특이적 항체인 디아바디; 및 (ix) 상보성 경쇄 폴리펩티드와 함께 한 쌍의 항원 결합 영역을 형성하는, 한 쌍의 일렬 Fv 세그먼트 ( $V_H$ - $C_{H1}$ - $V_H$ - $C_{H1}$ )를 포함하는 선형 항체; 및 (x) 이뮤노글로불린 중쇄 및/또는 경쇄의 기타 비-전장 일부, 또는 단독 또는 임의 조합으로의 이들의 돌연변이체, 변이체 또는 유도체가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0028] 본원에서 사용될 때, "변형된 항체 포맷"이라는 용어는 항체-약물-접합체, 폴리알킬렌 옥시드-변형된 scFv, 모노바디, 디아바디, 낙타류 항체, 도메인 항체, 이중- 또는 삼중특이적 항체, IgA, 또는 J 사슬 및 분비 구성요소에 의해 연결된 2개의 IgG 구조, 샤프 항체, 신세계 영장류(new world primate) 프레임워크 + 비-신세계 영장류 CDR, 힌지 영역이 제거된 IgG4 항체, CH3 도메인에 조각된 2개의 추가적인 결합 부위를 가지는 IgG, Fc 감마 수용체에 대한 친화성을 향상시키도록 변경된 Fc 영역을 가지는 항체, CH3+VL+VH를 포함하는 이량체화된 구축물 등을 포괄한다.
- [0029] 본원에서 사용될 때, "항체 모방체"라는 용어는 이뮤노글로불린 패밀리에 속하지 않는 단백질, 및 심지어는 압타머 또는 합성 중합체와 같은 비-단백질을 지칭한다. 일부 유형은 항체-유사 베타-시트 구조를 가진다. 항체에 대비한 "항체 모방체" 또는 "대안적인 스캐폴드"의 잠재적인 장점은 더 우수한 용해도, 더 높은 조직 침투력, 열 및 효소에 대한 더 높은 안정성 및 비교적 낮은 제조 비용이다.
- [0030] 일부 항체 모방체는 모든 인지가 가능한 표적에 대한 특이적 결합 후보들을 제공하는 대형 라이브러리로 제공될 수 있다. 항체에서와 마찬가지로, 표적 특이적 항체 모방체는 고처리량 스크리닝 (HTS) 기술의 사용에 의해서는 물론, 파지 디스플레이, 박테리아 디스플레이, 효모 또는 포유동물 디스플레이와 같은 기존 디스플레이 기술들을 사용하여도 개발될 수 있다. 현재 개발되어 있는 항체 모방체에는 예를 들면 양키린 반복 단백질 (DARPin으로 지칭됨), C-유형 렉틴, 에스. 아우레우스(S. aureus)의 A-도메인 단백질, 트랜스페린, 리포칼린, 피브로넥틴의 제10 유형 III 도메인, 쿠니츠(Kunitz) 도메인 프로테아제 억제제, 유비퀴틴 유래 바인더 (아필린으로 지칭됨), 감마 크리스탈린 유래 바인더, 시스테인 결합 또는 크노틴(knottin), 티오레독신 A 스캐폴드 기재 바인더, 핵산 압타머, 중합체의 분자 각인에 의해 제조되는 인공 항체, 박테리아 계놈 유래의 펩티드 라이브러리,

SH-3 도메인, 스트라도바디, 디술피드 결합 및 Ca<sup>2+</sup>에 의해 안정화된 멤브레인 수용체의 "A 도메인", CTLA4-기재 화합물, Fyn SH3 및 압타머 (특이적 표적 분자에 결합하는 올리고핵산 또는 펩티드 분자)가 포함된다.

- [0031] 본원에서 "Fc 영역"이라는 용어는 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 이뮤노글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데에 사용된다. 상기 용어에는 자연 서열 Fc 영역 및 변이 Fc 영역이 포함된다. 본원에서 달리 나타내지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역에서의 아미노산 잔기들의 번호지정은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991]에 기술되어 있는 바와 같은 EU 지침으로도 지칭되는 EU 번호지정 시스템에 따른다.
- [0032] 본원에서 사용될 때, "ILDR2"는 C10RF32로도 알려져 있는 이뮤노글로불린 유사 도메인 함유 수용체 2에 관한 것이며, B7/CD28 패밀리의 새로운 구성원이다. ILDR2의 철저한 특성화를 위해서는, 그의 내용이 본원에 참조로 포함되는 WO2009032845호를 참조한다.
- [0033] "항-ILDR2 항체" 및 "ILDR2에 결합하는 항체"라는 용어는 ILDR2를 표적화함에 있어서 항체가 진단 및/또는 치료 작용제로서 유용하게 되도록 하는 충분한 친화도로 ILDR2에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 한 실시양태에서, 비-관련된 비-ILDR2 단백질에 대한 항-ILDR2 항체의 결합 정도는 예컨대 표면 플라즈몬 공명 (SPR)에 의해 측정 시, ILDR2에 대한 항체 결합의 약 5 % 미만, 또는 바람직하게는 약 2 % 미만이다. 특정 실시양태에서, ILDR2에 결합하는 항체는  $\leq 1 \mu\text{M}$ ,  $\leq 100 \text{ nM}$ ,  $\leq 10 \text{ nM}$ ,  $\leq 1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.1 \text{ nM}$ ,  $\leq 0.01 \text{ nM}$  또는  $\leq 0.001 \text{ nM}$  (예컨대 10<sup>-8</sup> M 이하, 예컨대 10<sup>-8</sup> M 내지 10<sup>-13</sup> M, 예컨대 10<sup>-9</sup> M 내지 10<sup>-13</sup> M)의 해리 상수 (K<sub>D</sub>)를 가진다. 특정 실시양태에서, 항-ILDR2 항체는 여러 종들 유래의 ILDR2에서 보존되는 ILDR2 에피토프에 결합한다.
- [0034] 본원에서 사용될 때, "상보성 결정 영역" (CDR; 예컨대 CDR1, CDR2 및 CDR3)이라는 용어는 항원 결합에 그의 존재를 필요로 하는 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기들을 지칭한다. 각 가변 도메인은 통상적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 식별되는 3개의 CDR 영역을 가진다. 각 상보성 결정 영역은 카바트(Kabat)에 의해 정의된 바와 같은 "상보성 결정 영역"에 속하는 아미노산 잔기들 (예컨대 대략 경쇄 가변 도메인의 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3), 및 중쇄 가변 도메인의 31-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3); (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)])) 및/또는 "초가변 루프"에 속하는 이러한 잔기들 (예컨대 대략 경쇄 가변 도메인의 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3), 및 중쇄 가변 도메인의 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3) (문헌 [Chothia and Lesk; J Mol Biol 196: 901-917 (1987)]))을 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 상보성 결정 영역은 카바트 및 초가변 루프에 따라 정의되는 CDR 영역 모두에 속하는 아미노산들을 포함할 수 있다.
- [0035] 해당 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 무손상 항체는 상이한 "클래스"로 할당될 수 있다. IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM인 5종의 주요 무손상 항체 클래스가 존재하는데, 이들 중 몇 가지는 추가적으로 "하위클래스" (이소형), 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 나누어질 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 바람직한 이뮤노글로불린 클래스는 IgG이다.
- [0036] 상기 상이한 항체 클래스에 해당하는 중-쇄 불변 도메인들은 각각 [알파], [델타], [엡실론], [감마] 및 [뮤]로 지칭된다. 상이한 이뮤노글로불린 클래스의 서브유닛 구조 및 3-차원 배열구조에 대해서는 잘 알려져 있다. 본원에서 사용될 때, 항체는 통상적으로 알려져 있는 항체 및 그의 기능성 단편이다.
- [0037] 본 발명에서 고려되는 항체 변이체들 또는 항원-결합 항체 단편들은 항체 또는 항원-결합 항체 단편의 결합 활성이 유지되는 분자이다.
- [0038] "인간" 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 키메라가 아니며 (예컨대 "인간화되지" 않음) (전체적인 것 또는 부분적인 것 중 어느 하나에서) 비-인간 종 유래의 것이 아닌 것으로 본원에 정의된다. 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간으로부터 유래할 수 있거나, 또는 합성 인간 항체일 수 있다. 본원에서 "합성 인간 항체"는 전체적 또는 부분적으로 알려져 있는 인간 항체 서열의 분석을 바탕으로 하는 합성 서열로부터 인실리코로 (in silico) 유래하는 서열을 가지는 항체로 정의된다. 인간 항체 서열 또는 그 단편의 인실리코 설계는 예를 들면 인간 항체 또는 항체 단편 서열의 데이터를 분석하는 것, 및 그로부터 수득된 데이터를 이용하여 폴리펩티드 서열을 고안하는 것에 의해 달성될 수 있다. 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 또 다른 예는 인간 기원 항체 서열의 라이브러리 (예를 들면 이러한 라이브러리는 인간 자연 공급원으로부터 취한 항체에 기초함)로부터 단리되는 핵산에 의해 코딩되는 것이다. 인간 항체의 예에는 문헌 [Soderlind et al., Nature Biotech. 2000,

18:853-856]에 기술되어 있는 바와 같은 항체들이 포함된다.

- [0039] 본원에서 사용될 때의 "모노클로날 항체"라는 용어는 실질적으로 균질한 항체 군집으로부터 수득되는 항체를 지칭하는 것으로, 즉 군집을 구성하는 개별 항체들이 가능한 돌연변이, 예컨대 미량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 이에 따라, "모노클로날"이라는 용어는 별개의 항체들의 혼합물이 아닌 것으로서의 항체의 특징을 표시한다. 통상적으로 상이한 결정인자 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체들을 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 달리, 모노클로날 항체 제제의 각 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정인자에 대해 지시된다. 그의 특이성 이외에도, 모노클로날 항체 제제는 그것이 통상적으로 다른 이뮤노글로불린에 의해 오염되어 있지 않다는 점에서 유리하다. "모노클로날"이라는 용어가 임의의 특정 방법에 의한 항체의 제조를 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 모노클로날 항체라는 용어에는 구체적으로 키메라, 인간화 및 인간 항체가 포함된다.
- [0040] "단리된" 항체는 그것을 발현한 세포 구성요소로부터 식별 및 분리된 것이다. 세포의 오염물 성분은 항체의 진단 또는 치료적 사용을 방해하게 되는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질들이 포함될 수 있다.
- [0041] "단리된" 핵산은 그의 자연 환경의 구성요소로부터 식별 및 분리된 것이다. 단리된 핵산에는 일반적으로 그 핵산 분자를 함유하는 세포에 함유되는 핵산 분자가 포함되나, 염색체외로, 또는 그의 자연 염색체 좌위와 다른 염색체 좌위에 핵산 분자가 존재한다.
- [0042] 본원에서 사용될 때, 항체가 해당 항원, 예컨대 종양-연관 폴리펩티드 항원 표적"에 특이적으로 결합하는", "에/에 대해 특이적인" 또는 "을 특이적으로 인식하는" 것은 항체가 그 항원을 발현하는 표적 세포 또는 조직에서 치료제로서 유용하기에 충분한 친화도로 항원에 결합하며, 다른 단백질과는 유의하게 교차-반응하지 않거나, 또는 상기 언급된 항원 표적의 오르톨로그 및 변이체 (예컨대 돌연변이체 형태, 스플라이싱된 변이체 또는 단백질 분해에 의해 말단절단된 형태)가 아닌 다른 단백질과는 유의하게 교차-반응하지 않는 것이다. 본원에서 사용될 때의 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적상 에피토프"를 특이적으로 인식하는" 또는 "에 특이적으로 결합하는" 또는 "에/에 대해 특이적인" 것이라는 용어는 예를 들면 약 10-4 M 미만, 대안적으로는 약 10-5 M 미만, 대안적으로는 약 10-6 M 미만, 대안적으로는 약 10-7 M 미만, 대안적으로는 약 10-8 M 미만, 대안적으로는 약 10-9 M 미만, 대안적으로는 약 10-10 M 미만, 대안적으로는 약 10-11 M 미만, 대안적으로는 약 10-12 M 미만, 또는 그 이하의 항원에 대한 1가 KD를 가지는 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로 설명될 수 있다. 해당 항체가 해당 항원과 1종 이상의 참조 항원(들) 사이를 구별할 수 있을 경우, 항체는 항원"에 특이적으로 결합하거나", "에/에 대해 특이적이거나" 또는 "을 특이적으로 인식한다". 그의 가장 일반적인 형태에서, "특이적 결합", "~에 특이적으로 결합하는" 것, "~에/에 대해 특이적인" 것 또는 "~을 특이적으로 인식하는" 것은 예를 들면 하기 방법들 중 1종에 따라 결정 시, 관심 항원과 비-관련된 항원 사이를 구별하는 항체의 능력을 지칭하는 것이다. 이러한 방법에는 표면 플라즈몬 공명 (SPR), 웨스턴 블롯, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-시험 및 웨스턴 스캔이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면, 표준 ELISA 검정이 수행될 수 있다. 점수화는 표준 색상 발현 (예컨대 2차 항체와 양고추냉이 퍼옥시다제 및 테트라메틸 벤지딘과 수소 퍼옥시드)에 의해 수행될 수 있다. 특정 웰에서의 반응은 예를 들면 450 nm에서의 광학 밀도에 의해 점수화된다. 통상적인 배경 (= 음성 반응)은 0.1 OD일 수 있으며; 통상적인 양성 반응은 1 OD일 수 있다. 이는 양성/음성 차이가 5-배, 10-배, 50-배를 초과하며, 바람직하게는 100-배를 초과한다는 것을 의미한다. 통상적으로, 결합 특이성의 측정은 단일 참조 항원이 아니라, 우유 분말, BSA, 트랜스페린 등과 같은 약 3 내지 5종의 비-관련된 항원 세트를 사용하여 수행된다.
- [0043] "결합 친화성" 또는 "친화성"은 분자의 단일 결합 부위와 그의 결합 상대물 사이 비-공유 상호작용의 총 합계 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용될 때 "결합 친화성"은 결합 쌍 구성원 (예컨대 항체와 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 본질적 결합 친화성을 지칭한다. 분자 (예컨대 항체)와 그의 결합 상대물 (예컨대 항원) 사이의 친화성, 즉 리간드가 얼마나 견고하게 특정 단백질에 결합하는지를 기술하는 데에는 통상적으로 해리 상수 "KD"가 사용된다. 리간드-단백질 친화성은 2종 분자들 사이의 비-공유 분자간 상호작용에 의해 영향을 받는다. 친화성은 본원에서 기술되는 것들을 포함하여 관련 기술분야에 알려져 있는 통상적인 방법들에 의해 측정될 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용될 때, "에피토프"라는 용어에는 이뮤노글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정인자가 포함된다. 에피토프의 결정인자는 보통 분자의 화학적으로 활성인 표면 배치, 예컨대 아미노산 또는 당 측쇄 또는 이들의 조합으로 이루어지며, 보통 고유한 3차원 구조 특징은 물론, 특정 전

하 특징을 가진다. 참조 항체와 "동일한 에피토프에 결합하는 항체" 또는 참조 항체와 "결합에 대해 경쟁하는 항체"는 경쟁 검정에서 50 % 이상까지 그의 항원에 대한 참조 항체의 결합을 차단하는 항체를 지칭하는데, 역으로, 참조 항체는 경쟁 검정에서 50 % 이상까지 해당 항원에 대한 그 항체의 결합을 차단한다. 대표적인 경쟁 검정에 대해서는 본원에 제공되어 있다.

[0045] "면역접합체" ("항체-약물 접합체" 또는 "ADC"로 호환가능하게 지칭됨)라는 용어는 화학치료제, 약물, 성장 억제제, 독소 (예컨대 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이들의 단편) 또는 방사성 동위원소 (즉 방사성접합체)와 같은 1종 이상의 세포독성 또는 세포증식억제 작용제에 접합된 항체를 지칭한다. 면역접합체는 암의 치료에서 세포독성 작용제, 즉 세포를 사멸시키거나 그의 성장 또는 증식을 억제하는 약물의 국소적 전달에 사용되어 왔다 (예컨대 문헌 [Liu et al., Proc Natl. Acad. Sci. (1996), 93, 8618-8623]). 면역접합체는 비접합 약물의 전신 투여가 정상적인 세포 및/또는 조직에 허용되지 않는 수준의 독성을 초래할 수 있는 경우에, 종양에의 약물 잔기의 표적화된 전달, 및 거기에서의 세포내 축적을 가능하게 한다. 항체-독소 접합체에서 사용되는 독소에는 박테리아 독소 예컨대 디프테리아 독소, 식물 독소 예컨대 리신, 소형 분자 독소 예컨대 젤다나마이신이 포함된다. 독소는 튜블린 결합, DNA 결합 또는 토포이소머라제 억제제를 포함한 메커니즘에 의해 그의 세포독성 효과를 발휘할 수 있다.

[0046] 각각 참조 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열과 관련한 "퍼센트 (%) 서열 동일성"은 서열들을 정렬하고 필요할 경우 갭을 도입하여 최대 % 서열 동일성을 달성한 후 각각 참조 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열에서의 각각 핵산 또는 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 각각 핵산 또는 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 보존성 치환은 서열 동일성의 일부로 간주되지 않는다. 바람직한 것은 갭이 없는 정렬이다. % 아미노산 서열 동일성을 결정할 목적의 정렬은 관련 기술분야의 기술에 속하는 다양한 방식으로, 예를 들면 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign (디엔에이스타(DNASTAR) 사) 소프트웨어와 같은 공적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 달성될 수 있다. 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데에 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여, 서열을 정렬하기 위한 적절한 파라미터들을 결정할 수 있다. "서열 상동성"은 동일하거나, 또는 보존성 아미노산 치환을 나타내는 것 중 어느 하나인 아미노산의 백분율을 표시한다.

[0047] "신생물 질환"은 - 양성 및 악성 모두의 - 종양 성장을 야기하는 이상이다. 신생물은 종양으로도 알려져 있는 세포의 이상 성장이다.

[0048] **[발명의 상세한 설명]**

[0049] 본 발명을 상세하게 기술하기 전에, 본 발명이 기술되는 장치의 특정 구성요소 부분 또는 기술되는 방법의 방법 단계로 제한되지는 않는다는 것이 이해되어야 하며, 이는 이러한 장치 및 방법이 가변적일 수 있기 때문이다. 본원에서 사용되는 용어는 오로지 특정 실시양태를 기술할 목적의 것으로, 제한하고자 하는 것이 아니라는 것이 또한 이해되어야 한다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용될 때, 단수 형태는 문맥상 분명하게 달리 지정되지 않는 한 단수 및/또는 복수의 언급을 포함한다는 것에 유의해야 한다. 숫자 값들에 의해 한정되는 파라미터 범위가 제시되는 경우, 그 범위는 해당 한계 값들을 포함하는 것으로 간주된다는 것이 또한 이해되어야 한다.

[0050] 또한, 본원에서 개시되는 실시양태들이 서로 관련되지 않게 되는 개별 실시양태로 이해되어야 함을 의미하지는 않는다는 것이 이해되어야 한다. 한 실시양태를 사용하여 논의되는 특징은 본원에서 나타내는 다른 실시양태들과 연계하여서도 개시되는 것을 의미한다. 한 가지 사례로, 특정 특징이 한 실시양태에서는 개시되지 않으나 또 다른 것에서는 개시되는 경우, 통상의 기술자라면, 그것이 반드시 해당 특징이 상기 다른 실시양태에서 개시되도록 의도하지 않았다는 것을 의미하는 것이 아니라는 것을 이해할 것이다. 통상의 기술자라면, 상기 특징이 상기 다른 실시양태에 대해서도 개시되는 것이 본 출원의 요지라는 것, 그러나 단지 명확하게 할 목적으로, 그리고 명세서를 관리가능한 양으로 유지하기 위하여 그것을 실행하지 않은 것임이 이해될 것이다.

[0051] 또한, 본원에서 언급되는 선행 기술 문서의 내용은 참조로 포함된다. 이는 특히 표준이거나 일상적인 방법을 개시하는 선행 기술 문서에 대해 그러하다. 이러한 경우, 주로 충분한 가능성이 있는 개시내용을 제공하고 장황한 반복을 피한다는 목적으로 참조로 포함된다.

[0052] 본 발명의 한 측면에 따르면, ILDR2 길항제와 임의적으로 1종 이상의 다른 치료적으로 활성인 화합물을 포함하는 제약 조합물이 제공된다.

[0053] 바람직하게는, 본 발명의 ILDR2 길항제는 항 ILDR2 항체이다. 더욱 바람직하게는, 상기 항 ILDR2 항체는 본원에서 하기에 추가적으로 기술되는 바와 같은 항체이다.

- [0054] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 상기 다른 치료적으로 활성인 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1종이다:
- [0055] · PD-L1 길항제
- [0056] · 탁산 또는 탁산 유도체
- [0057] · 백신
- [0058] · CpG 올리고데옥시뉴클레오티드 및/또는
- [0059] · c4.4A를 표적으로 하는 화합물.
- [0060] 바람직하게는, 상기 PD-L1 길항제는 항 PD-L1 항체이다. 더욱 바람직하게는, 상기 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맙의 가변 도메인들을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 항 PD-L1 항체는 아테졸리주맙이다.
- [0061] 본원에서 사용될 때, "탁산 유도체"라는 용어는 탁사디엔 코어를 포함하는 세포독성 또는 세포증식억제 화합물에 관한 것이다. 더욱 바람직하게는, 탁산 유도체는 파클리탁셀, 도세탁셀 또는 카바지탁셀이다.
- [0062] "CpG 올리고데옥시뉴클레오티드"라는 용어는 시토신 트리포스페이트 데옥시뉴클레오티드 ("C")에 이어지는 구아닌 트리포스페이트 데옥시뉴클레오티드 ("G")를 함유하는 단일-가닥 합성 DNA 분자를 지칭한다. "p"는 연속되는 뉴클레오티드들 사이의 포스포디에스테르 연결을 지칭하지만, 일부 ODN은 그 대신 변형된 포스포로티오에이트 (PS) 백본을 가진다. CpG 모티프가 메틸화되어 있지 않은 경우, 그것은 면역자극제로 작용한다. 한 실시양태에서, CpG 올리고데옥시뉴클레오티드는 서열식별번호(SEQ ID NO): 17 (tccatgacgttctctgacgtt)의 뉴클레오티드 서열을 가지는, 예컨대 인비보겐(Invivogen) 사에 의해 배포되는 바와 같은 ODN1826이다.
- [0063] C4.4A (LYPD3, UniProtKB - 095274 (LYPD3\_HUMAN))는 암- 및 전이-연관 표면 마커로 식별되어 있는 내재화 세포 표면 단백질이다. 이에 따라, C4.4A (LYPD3)는 종양에 대해 항-암 약물을 표적화하는 데에 마커로서 사용될 수 있다. 통상의 기술자라면, 일상적인 방법에 의해, 예컨대 파지 디스플레이 또는 면역화, 또는 적합한 스크리닝 방법을 사용한 라이브러리 스크리닝에 의해 C4.4A를 표적으로 하는 화합물을 생성시킬 수 있다. 따라서, C4.4A를 표적으로 하는 이러한 화합물은 항체, 표적 결합 능력을 유지하는 항체 단편 또는 유도체, 또는 항체 모방체일 수 있다. 또한, c4.4A를 표적으로 하는 이러한 화합물은 소형 분자일 수 있다.
- [0064] 한 실시양태에서, C4.4A를 표적으로 하는 화합물은 세포독성 또는 세포증식억제 작용체에 접합된, C4.4A를 표적으로 하는 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 항체 모방체를 포함하는 항체 약물 접합체이다. 바람직하게는, C4.4A를 표적으로 하는 화합물은 아우리스타틴에 접합된 항-C4.4A (LYPD3) 항체로 이루어진 BAY1129980이다.
- [0065] 본 발명은 또한 화학치료제 또는 약물, 성장 억제제, 독소 (예컨대 단백질 독소, 박테리아, 진균, 식물, 인간 또는 동물 기원의 효소 활성 독소, 또는 이들의 단편) 또는 방사성 동위원소와 같은 1종 이상의 세포독성 작용체에 접합된 항-ILDR2 항체를 포함하는 항체-약물 접합체 (ADC, 면역접합체)를 제공한다. 바람직하게는, 상기 항-ILDR2 항체는 본원에서 하기에 기술되는 바와 같은 것이며, 가장 바람직하게는 항-ILDR2 항체는 BAY1905254이다.
- [0066] 한 실시양태에서, 면역접합체는 항체가 비제한적으로 메이탄시노이드 (U.S. 특허 제5,208,020호, 5,416,064호 및 유럽 특허 EP0425235호 참조); 아우리스타틴 예컨대 모노메틸아우리스타틴 약물 잔기 DE 및 DF (MMAE 및 MMAF) (U.S. 특허 제5,635,483호 및 5,780,588호, 및 7,498,298호 참조); 둘라스타틴; 칼리체아미신 또는 그의 유도체; 안트라사이클린 예컨대 다우노마이신 또는 독소루비신; 메토크렉세이트; 빈데신; 탁산 예컨대 도세탁셀, 파클리탁셀, 라로탁셀, 테세탁셀 및 오르타탁셀; 트리코테센; 및 CC1065를 포함한 1종 이상의 약물에 접합되어 있는 항체-약물 접합체 (ADC)이다.
- [0067] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 비제한적으로 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소 A 사슬 (슈도모나스 아에루지노사(Pseudomonas aeruginosa) 유래), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파사르신, 알류라이트 포르디이(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 피토라카 아메리카나 (Phytolaca americana) 단백질 (P API, P APII 및 PAP-S), 모모르디카 차란티아(momordica charantia) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(sapaonaria officinalis) 억제제, 젤로닌, 미토젤린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센을 포함한 효소 활성 독소 또는 그의 단편에 접합된 본원에서 기술되는 바와 같은 항체를 포함한다.

- [0068] 또 다른 실시양태에서, 면역접합체는 방사성 원자에 접합되어 방사성접합체를 형성한 본원에서 기술되는 바와 같은 항체를 포함한다. 다양한 방사성 동위원소들이 방사성접합체의 제조에 이용가능하다. 예로는 <sup>227</sup>Th, <sup>225</sup>Ac, <sup>211</sup>At, <sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>90</sup>Y, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>153</sup>Sm, <sup>212</sup>Bi, <sup>32</sup>P, <sup>212</sup>Pb, 및 Lu의 방사성 동위원소들이 포함된다. 방사성접합체가 검출에 사용되는 경우, 그것은 심광조영술 연구용 방사성 원자, 예를 들면 Tc<sup>99m</sup>, 또는 핵 자기 공명 (NMR) 영상화용 스핀 라벨(spin label), 예컨대 아이오딘-123, 또한 아이오딘-131, 인듐-111, 플루오린-19, 탄소-13, 질소-15, 산소-17, 가돌리늄, 망가니즈 또는 철을 포함할 수 있다.
- [0069] 항체와 세포독성 작용제의 접합은 N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트 (SPDP), 숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로hexan-1-카르복실레이트 (SMCC), 이미노티올란 (IT), 이미도에스테르의 2관능성 유도체 (예컨대 디메틸 아디프이미데이트 HC1), 활성 에스테르 (예컨대 디숙신이미딜 수베레이트), 알데히드 (예컨대 글루타르알데히드), 비스-아지도 화합물 (예컨대 비스(p-아지도벤조일)hexan디아민), 비스-디아조늄 유도체 (예컨대 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트 (예컨대 톨루엔 2,6-디이소시아네이트), 및 비스-활성 플루오린 화합물 (예컨대 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)과 같은 다양한 2관능성 단백질 커플링제를 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0070] 링커는 세포에서의 세포독성 약물의 방출을 용이하게 하는 "절단가능 링커"일 수 있다. 예를 들면, 산-불안정성 링커, 펩티다제-민감성 링커, 광불안정성 링커, 디메틸 링커 또는 디술퍼드-함유 링커이다 (문헌 [Chari et al., Cancer Res. 52: 127-131 (1992)]).
- [0071] 본원에서 면역접합체 또는 ADC로는 비제한적으로 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 술폰-EMCS, 술폰-GMBS, 술폰-KMUS, 술폰-MBS, 술폰-SIAB, 술폰-SMCC 및 술폰-SMPB, 그리고 (예를 들면 미국 일리노이 록포드 소재 피어스 바이오테크놀로지(Pierce Biotechnology), Inc. 사로부터) 시중에서 구입가능한 SVSB (숙신이미딜-(4-비닐술폰)벤조에이트)를 포함한 가교-결합제 반응물을 사용하여 제조되는 접합체를 명시적으로 고려하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0072] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, ILDR2 길항제 및 다른 치료적으로 활성인 화합물은
- [0073] · 동일 투약 단위로 제공되거나, 또는
- [0074] · 개별 투약 단위로 제공된다.
- [0075] 본 발명의 다른 한 실시양태에 따르면, ILDR2 길항제 및 다른 치료적으로 활성인 화합물은
- [0076] · 동시에 투여되거나, 또는
- [0077] · 순차적으로, 즉 하나씩 차례로 투여된다.
- [0078] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, ILDR2 길항제는 항체, 그의 단편 또는 유도체, 변형된 항체 포맷, 또는 항체 모방체이며, 모두 ILDR2 결합 특성을 가진다.
- [0079] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 적어도 3개의 하기 CDR 중쇄 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0080] 서열식별번호: 1                    CDR1 HC
- [0081] 서열식별번호: 2                    CDR2 HC
- [0082] 서열식별번호: 3                    CDR3 HC.
- [0083] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 적어도 3개의 하기 CDR 경쇄 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0084] 서열식별번호: 4                    CDR1 LC
- [0085] 서열식별번호: 5                    CDR2 LC
- [0086] 서열식별번호: 6                    CDR3 LC.
- [0087] 여기서 "HC"는 중쇄를 나타내며, "LC"는 경쇄를 나타낸다. 상기 서열들은 BAY1905254 (본원에서는 59-08.B02로도 지칭됨)의 CDR들이다.
- [0088] 한 실시양태에 따르면, 상기 항 ILDR2 항체, 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷은 하기로 이루어진 군으

로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함한다:

- [0089] 서열식별번호: 7                    HC VD
- [0090] 서열식별번호: 8                    LC VD.
- [0091] 여기서 "VD"는 가변 도메인을 나타낸다. 상기 서열들은 BAY1905254 (본원에서는 동의어로서 59-08.B02 또는 B02로 지칭됨)의 가변 도메인들이다.
- [0092] 다른 실시양태에 따르면, 상기 항 ILDR2 항체, 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다:
- [0093] 서열식별번호: 42                    HC
- [0094] 서열식별번호: 43                    LC.
- [0095] 여기서 "HC"는 중쇄를 나타내며, "LC"는 경쇄를 나타낸다. 상기 서열들은 BAY1905254 (본원에서는 59-08.B02로 지칭됨)의 중쇄 및 경쇄 서열이다.
- [0096] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 3개 CDR 중쇄 서열 조합을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0097] 서열식별번호: 18-20                    61-02.C05
- [0098] 서열식별번호: 24-26                    56-02.E08
- [0099] 서열식별번호: 30-32, 및/또는 74.15.G09
- [0100] 서열식별번호: 36-38                    56.02.E10.
- [0101] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 3개 CDR 경쇄 서열 조합을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0102] 서열식별번호: 21-23                    61-02.C05
- [0103] 서열식별번호: 27-29                    56-02.E08
- [0104] 서열식별번호: 33-35 및/또는 74.15.G09
- [0105] 서열식별번호: 39-41                    56.02.E10.
- [0106] 상기 서열들은 항체 61-02.C05, 56-02.E08, 74.15.G09 및 56.02.E10의 CDR들이다.
- [0107] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0108] 서열식별번호: 9                    61-02.C05 HC VD
- [0109] 서열식별번호: 10                    61-02.C05 LC VD
- [0110] 서열식별번호: 11                    56-02.E08 HC VD
- [0111] 서열식별번호: 12                    56-02.E08 LC VD
- [0112] 서열식별번호: 13                    74.15.G09 HC VD
- [0113] 서열식별번호: 14                    74.15.G09 LC VD
- [0114] 서열식별번호: 15, 및/또는 56.02.E10 HC VD

- [0115] 서열식별번호: 16            56.02.E10 LC VD.
- [0116] 상기 서열들은 61-02.C05, 56-02.E08, 74.15.G09 및 56.02.E10의 가변 도메인들이다.
- [0117] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열과 95 % 동일한, 바람직하게는 96 % 또는 심지어는 97 % 동일한, 더욱 바람직하게는 98 % 또는 심지어는 99 % 동일한, 가장 바람직하게는 100 %인 적어도 하나의 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함하는, 모두 ILDR2 결합 특성을 갖는, 항 ILDR2 항체, 또는 그의 단편 또는 유도체, 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다:
- [0118] 서열식별번호: 44
- [0119] 서열식별번호: 45
- [0120] 서열식별번호: 46
- [0121] 서열식별번호: 47
- [0122] 서열식별번호: 48
- [0123] 서열식별번호: 49
- [0124] 서열식별번호: 50, 및/또는
- [0125] 서열식별번호: 51.
- [0126] 하기 표는 이러한 서열들 및 그들이 속하는 항체의 개관을 나타낸다.

SEQ ID No	항체 + 유형
7	B02 (=59-08.B02) 중쇄 가변 도메인
8	B02 (=59-08.B02) 경쇄 가변 도메인
9	C05 (=61-02.C05) 중쇄 가변 도메인
10	C05 (=61-02.C05) 경쇄 가변 도메인
11	E08 (=56-02.E08) 중쇄 가변 도메인
12	E08 (=56-02.E08) 경쇄 가변 도메인
13	G09 (=74.15.G09) 중쇄 가변 도메인
14	G09 (=74.15.G09) 경쇄 가변 도메인
15	E10 (=56.02.E10) 중쇄 가변 도메인
16	E10 (=56.02.E10) 경쇄 가변 도메인
42	B02 (=59-08.B02) 중쇄
43	B02 (=59-08.B02) 경쇄
44	C05 (=61-02.C05) 중쇄
45	C05 (=61-02.C05) 경쇄
46	E08 (=56-02.E08) 중쇄
47	E08 (=56-02.E08) 경쇄
48	G09 (=74.15.G09) 중쇄
49	G09 (=74.15.G09) 경쇄
50	E10 (=56.02.E10) 중쇄
51	E10 (=56.02.E10) 경쇄

- [0127]
- [0128] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 상기 ILDR2 항체 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷은 61-02.C05, 56-02.E08, 74-15.G09 및 59-08.B02로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0129] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷은 형광-활성화 세포 스캐닝 (FACS)에 의해 결정된 25 nM ( $2.5 \times 10^{-8}$  M) 이하의  $K_d$ 로 인간 ILDR2로부터 해리된다.

- [0130] 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 15 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 13 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 11 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 8 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 5 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 3 nM 이하이다. 더욱 바람직하게는, 상기  $K_d$ 는 2 nM 이하이다.
- [0131] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 상기 명세서에 따른 ILDR2 항체와 ILDR2에의 결합에 대해 경쟁하는 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷이 제공된다.
- [0132] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 상기 명세서에 따른 ILDR2 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 코딩하는 단리된 핵산 서열 또는 그의 세트가 제공된다.
- [0133] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 상기 명세서에 따른 적어도 1종의 핵산 서열을 포함하는 벡터가 제공된다.
- [0134] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 상기 명세서에 따른 ILDR2 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 발현하고/거나, 상기 명세서에 따른 핵산 서열 또는 그의 세트, 또는 상기 명세서에 따른 벡터를 포함하는 단리된 세포가 제공된다.
- [0135] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 제약 조합물은 상기 명세서에 따른 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷을 포함한다.
- [0136] **치료 방법**
- [0137] 치료 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 의해 고려되는 항체 또는 그의 항원-결합 단편 또는 그의 변이체를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 "치료적 유효량"은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합된, 단일 투여분으로서의 또는 다중 투여 처방계획에 따른, 유해한 상태의 경감으로 이어지기에 충분한 양이지만 독성학적으로 허용가능한 항체 또는 항원-결합 단편의 양으로 정의된다. 상기 대상체는 인간 또는 비-인간 동물 (예컨대 토끼, 래트, 마우스, 개, 원숭이 또는 기타 저급 영장류)일 수 있다.
- [0138] 본 발명의 다른 한 측면에 따르면, 의약으로서 사용하기 위한, 상기 명세서에 따른 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 조합물이 제공된다.
- [0139] 암의 치료를 위한 의약으로서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공하는 것이 본 발명의 실시양태이다.
- [0140] 한 실시양태에 따르면, 상기 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 상기 조합물은 신생물 질환, 예컨대 암, 또는 면역 질환 또는 장애
- [0141] · 에 걸려있고/거나,
- [0142] · 가 발병할 위험성이 있고/거나,
- [0143] · 로 진단된
- [0144] 환자의 치료에 사용하기 위한 것이며, 여기서 ILDR2 길항제는 하나 이상의 치료적으로 효율적인 투약분으로 투여된다.
- [0145] 다른 한 실시양태에 따르면, 신생물 질환, 예컨대 암, 또는 면역 질환 또는 장애
- [0146] · 에 걸려있고/거나,
- [0147] · 가 발병할 위험성이 있고/거나,
- [0148] · 로 진단된
- [0149] 환자의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 명세서에 따른 ILDR2 길항제 또는 항체, 또는 단편 또는 유도체 또는 변형된 항체 포맷, 또는 ILDR2 길항제를 포함하는 조합물을 하나 이상의 치료적으로 효율적인 투약분으로 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0150] 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 상기 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 용도가 본 발명의 다른 실시양태이다.
- [0151] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 이상 ILDR2-신호전달을 동반하는 다양한 상황, 예컨대 암과 같은 세포 증식 장애에서 치료 또는 진단 도구로서 사용될 수 있다. 본 발명의 항체를 사용한 치료에 적합한 장애

및 이상은 예를 들면 유방, 기도, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요로, 안구, 간, 피부, 두부 및 경부, 갑상선, 부갑상선의 암, 및 이들의 원거리 전이와 같은 고형 종양일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 그러한 장애에는 림프종, 육종 및 백혈병도 포함된다.

- [0152] 소화관의 종양에는 항문암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소-장암 및 타액선암이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0153] 식도암의 예에는 식도 세포 암종 및 선암종은 물론, 편평 세포 암종, 평활근육종, 악성 흑색종, 횡문근육종 및 림프종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0154] 위암의 예에는 장 유형 및 미만성 유형의 위 선암종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0155] 췌장암의 예에는 도관 선암종, 선편평 암종 및 췌장 내분비 종양이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0156] 유방암의 예에는 삼중 음성 유방암, 침습성 도관 암종, 침습성 소엽 암종, 제자리 도관 암종 및 제자리 소엽 암종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0157] 기도의 암의 예에는 소-세포 및 비-소-세포 폐 암종은 물론, 기관지 선종 및 흉막폐 모세포종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0158] 뇌암의 예에는 뇌 줄기 및 시상하부 신경아교종, 소뇌 및 대뇌 별아교세포종, 아교모세포종, 수질모세포종, 뇌 실막세포종은 물론, 신경외배엽 및 송과체 종양이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0159] 남성 생식 기관의 종양에는 전립선암 및 고환암이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 여성 생식 기관의 종양에는 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암 및 음문암은 물론, 자궁의 육종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0160] 난소암의 예에는 장액성 종양, 자궁내막양 종양, 점액성 낭선암종, 과립층 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양 및 남성배세포종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0161] 자궁경부암의 예에는 편평 세포 암종, 선암종, 선편평 암종, 소세포 암종, 신경내분비 종양, 유리질 세포 암종 및 용모선 선암종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0162] 요로의 종양에는 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암, 요도암, 그리고 유전성 및 산발성 유두양 신장암이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0163] 신장암의 예에는 신장 세포 암종, 요로상피 세포 암종, 사구체열 세포 종양 (레닌종), 혈관근지방종, 신장 종양 세포종, 벨리니관 암종, 신장의 투명-세포 육종, 증배엽성 신장종 및 윌름 종양이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0164] 방광암의 예에는 이행 세포 암종, 편평 세포 암종, 선암종, 육종 및 소세포 암종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0165] 안구암에는 안구내 흑색종 및 망막모세포종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0166] 간암의 예에는 간세포 암종 (섬유층판 변이가 있거나 없는 간 세포 암종), 담관암종 (간내 담관 암종) 및 혼합 간세포 담관암종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0167] 피부암에는 편평 세포 암종, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 피부암 및 비-흑색종 피부암이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0168] 두부-및-경부 암에는 두부 및 경부의 편평 세포 암, 후두암, 하인두암, 비인두암, 구인두암, 타액선암, 입술 및 구강 암, 및 편평 세포 암이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0169] 림프종에는 AIDS-관련 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 버킷 림프종, 호지킨병, 및 중추신경계의 림프종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0170] 육종에는 연조직의 육종, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0171] 백혈병에는 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모세포성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 체모 세포 백혈병이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

[0172] 더하여, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 ILDR2가 연관되어 있는 다양한 기타 장애에서 치료 또는 진단 도구로 사용될 수도 있다.

[0173] [실시예]

[0174] 도면 및 전기한 상세한 설명에서 본 발명을 상세하게 예시 및 기술하기는 하였지만, 이러한 예시 및 상세한 설명은 제한적인 것이 아니라 예시 또는 대표적인 것으로 간주되어야 하며; 본 발명이 개시되는 실시양태로 제한되지는 않는다. 개시된 실시양태들에 대한 기타 변경들은 도면, 개시내용 및 첨부된 청구범위의 검토하에 청구된 발명의 실시 시에 관련 기술분야 통상의 기술자에 의해 이해되어 수행될 수 있다. 청구범위에서, "포함하는"이라는 용어가 다른 요소 또는 단계를 배제하는 것은 아니며, 단수가 복수를 배제하는 것은 아니다. 상이한 종속 청구항에서 특정 측정치가 언급된다는 단순한 사실이 이러한 측정치들의 조합이 유리하게 사용될 수 없음을 표시하는 것은 아니다. 청구범위의 어떠한 참조 부호도 영역을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0175] 본원에서 개시되는 모든 아미노산 서열들은 N-말단에서 C-말단으로 나타낸 것이며; 본원에서 개시되는 모든 핵산 서열들은 5'→3'로 나타낸 것이다.

[0176] 1. 중앙 마우스 모델

[0177] 하기의 동계 중앙 모델들을 생체내 실험에서 피하로 사용되었다: B16-F10 세포는 C57BL/6J 마우스의 피부로부터 유래하는 마우스 흑색종 세포주를 나타낸다. CT26은 N-니트로소-N-메틸우레탄-(NNMU) 유도된 미분화 결장 암종 세포주이다. 그것은 섬유모세포 세포 유형이고, BALB/c 마우스로부터 유래한다. 3C9-D11-H11 세포는 비장 세포의 Sp2/0-Ag14 골수종 세포와의 융합에 의해 생성되는 하이브리도마 B 림프구이다. 상기 비장 세포는 정제된 돼지 파르보바이러스 (PPV)로 면역화되었던 BALB/c 마우스로부터 유래한다.

[0178] 2. 항체 생성

[0179] 파지 디스플레이에 의해 ILDR2에 대한 항체를 생성시켰다. 간략하게, 스트렙타비딘-코딩된 자석 비드를 사용하여 용액 중에서 패닝(panning) 반응을 수행함으로써, 바이오티닐화된 항원들을 포획하였다. 비드는 자석 랙크(rack) (프로메가(Promega) 사)를 사용하여 회수하였다. 모든 파지 패닝 실험은 5 % 탈지 우유를 사용하여 차단된 XOMA031 인간 fab 항체 파지 디스플레이 라이브러리 (소마 코퍼레이션(XOMA Corporation) 사, 캘리포니아 버클리 소재)를 사용하였다.

[0180] 파지 디스플레이에 필요한 단백질들은 술포-NHS-LC-바이오틴 키트 (피어스(Pierce) 사)를 사용하여 바이오티닐화하였다. 유리 바이오틴은 적절한 완충제에 대한 투석에 의해 반응물로부터 제거하였다. 바이오틴 표지된 단백질에는 동일한 마우스 IgG<sub>2a</sub> 서열에 융합된 ILDR2-HM 및 대조군 항원의 ECD가 포함되었다. 상기 대조군 항원은 패닝 실험에서의 고갈 단계에 사용되었다. 패닝 과정 동안, 스트렙타비딘 비드 및 마우스 IgG<sub>2a</sub> Fc 도메인에 대한 원치 않는 바인더를 제거할 필요가 있었다. 이를 달성하기 위하여, 스트렙타비딘 비드는 대조군 항원과 커플링시켰다. 다음에, 파지 분취물을 이러한 '고갈' 비드와 혼합하고, 실온 (RT)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 다음에, 고갈 비드를 폐기하였다. ILDR2-HM에 대한 특이적 바인더의 선택을 위하여, 차단 및 고갈된 파지 라이브러리를 바이오티닐화된 ILDR2-HM에 커플링된 자석 비드와 혼합하였다. 반응물을 RT에서 1-2시간 동안 인큐베이션하고, PBS-T 및 PBS를 사용하여 세척하는 것에 의해 비-특이적 파지를 제거하였다. 세척 후, 100 mM 트리에틸아민 (EMD)을 사용한 인큐베이션에 의해 결합된 파지를 용리하고, 트리스(Tris)-HCl pH 8.0 (테크노바(Teknova) 사)을 첨가하는 것에 의해 용리물을 중화하였다. 생성되는 *이.콜리(E. coli)* 론(lawn)을 긁어, 액체 성장 배지에 재-현탁하였다. 재-현탁된 세포의 소량 분취물을 100 mL의 배양액 (암피실린을 포함하는 2YT)에 접종하고, 600 nM에서의 OD가 0.5에 도달할 때까지 37 °C로 성장시켰다. 이와 같은 배양액을 M13K07 헬퍼 파지 (뉴 잉글랜드 바이오랩스(New England Biolabs) 사)로 감염시키고, 카나마이신을 첨가하였다 (M13K07에 대한 선택 항생제). 다음에, 배양액을 25 °C에서 유지하여, 파지를 패키징화시켰다. 배양 상청액의 분취물을 패닝 또는 fab 결합 스크린의 후속 라운드를 위해 넘겼다. 제2 및 이후 라운드들은 파지 라이브러리 대신 이전 라운드로부터 구제된 파지 상청액이 사용되었다는 것 이외에는 동일한 방식으로 수행하였다. 파지 용리물을 TG1 *이.콜리*에 감염시켰고, 이는 XOMA031 파지미드로 세포를 형질전환시켰다. 다음에, 형질전환된 세포를 선택성 아가 플레이트 (암피실린) 상에 스프레딩하고, 37 °C에서 밤새 인큐베이션하였다. 상기 XOMA031 라이브러리는 IPTG 유도성 fab 발현 벡터로도 기능하는 파지미드 구축물을 기제로 하는 것이다. 패닝 라운드 3으로부터 용리된 파지 풀을 희석하고, TG1 *이.콜리* 세포 (루시젠(Lucigen) 사)에 감염시켜, 아가 플레이트에 스프레딩 시에 단일 콜로니가 생성되도록 하였다. 개별 콜로니들을 1 mL의 배양액 (글루코스 및 암피실린을 포함하는 2YT)에서 성

장시키고, IPTG (테크노바 사)를 첨가하는 것에 의해 단백질 발현을 유도하였다. 발현 배양액을 25 °C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음에, *i. 콜리* 주변세포질로 분비된 Fab 단백질을 분석을 위해 추출하였다. 각 샘플 플레이트는 음성 대조군으로 사용하기 위한 2종의 '블랭크 PPE' 웰도 포함하였다. 이들은 fab PPE와 동일한 방식으로 처리된 비-접종 배양액으로부터 생성되었다. FACS 분석을 사용하여 ILDR2에 대한 친화성을 갖는 fab를 식별하였다. 개별 fab PPE들을 인간 ILDR2를 과-발현하는 HEK-293T 세포 (293T-huILDR2 세포)에의 결합에 대해 시험하였다. 모든 분석은 '빈 벡터' 대조군 플라스미드로 형질감염된 음성 대조군 HEK-293T 세포 모조물 (293T-EV 세포)을 포함하였다. 시약 준비 및 세척 단계는 FACS 완충제 (1 % BSA를 포함하는 PBS) 중에서 수행하였다. Fab 및 블랭크 PPE들을 세포의 분취물과 혼합하고, 4 °C에서 1시간 동안 인큐베이션한 다음, FACS 완충제로 세척하였다. 다음에, 세포를 항-C-myc 1차 항체 (로체(Roche) 사)와 혼합하였다. 동일한 인큐베이션 및 세척 단계 후, 항-마우스 IgG Fc 알렉사플루어(AlexaFlour)-647 항체 (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch) 사)를 사용하여 세포를 염색하였다. 최종 인큐베이션 및 세척 후, FACS 완충제 중에 구성된 4 % 파라포름알데히드에 세포를 고정시켰다. HTFC 스크리닝 시스템 (인텔리시트(Intellicyt) 사)에서 샘플을 판독하였다. FCS 익스프레스(Express) (드 노보 소프트웨어(De Novo Software) 사, 미국 캘리포니아 소재) 또는 플로조(FloJo) (드 노보 소프트웨어 사, 미국 캘리포니아 소재)를 사용하여 데이터를 분석하였다. 이러한 결과를 바탕으로, 5종의 바인더를 추가 분석을 위해 선택하여, 전장 IgG에 재포맷화하였다.

표 1: 본 연구에 사용된 항체

별칭	공식 명칭
B02	59-08.B02
C05	61-02.C05
E08	56-02.E08
G09	74.15.G09
E10	56.02.E10

[0181]

비교로, 일부 실험에서는 항 PD-L1 항체를 사용하였다. 상기 항-PD-L1 항체 (본원에서는 aPD1로도 지칭됨)는 아테졸리주맙 가변 도메인의 인간 IgG2 도메인과의 키메라이다.

[0182]

### 3. 항체 제조

[0183]

해당 IgG들을 발현시키고, 표준 절차를 사용하여 정제하였다. 간략하게, 일시적으로 형질감염된 HEK293-6E 세포를 사용한 포유동물 세포 배양에 의해 IgG를 제조하였다. 중쇄 및 경쇄는 pTT5 이중 벡터 시스템에 클로닝하였다. 세포 배양 규모는 F17 배지 (라이프 테크놀로지스(Life Technologies) 사; 0.1 % 플루로닉(pluronic) F68 (라이프 테크놀로지스 사) 및 4 mM 글루타맥스(Glutamax) (라이프 테크놀로지스 사)가 보충됨)를 이용하는 진탕 플라스크 중 4 x 1.5 l이었다. 형질감염 24시간 후, 1 % FCS "초저" IgG (라이프 테크놀로지스 사) 및 0.5 mM 발프로산 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich) 사)을 첨가하였다. 6.0 l의 세포 상청액을 여과-멸균하고, 정제 전에 4 °C로 저장하였다. 표준 정제 프로토콜을 사용하여 IgG를 정제하였다. 포획 단계는 맵셀렉트 슈어 (MabSelect SuRe) 상에서의 친화성 크로마토그래피 후 이어지는 슈퍼텍스(Superdex) 200 상에서의 정제용 SEC이었다. 아엑타 익스플로러(AEKTA Explorer) 100 시스템 (GE-헬스케어(Healthcare) 사)을 사용하여, HEK-293 세포로부터의 여과된 (0.2 μm) 상청액을 바로 맵셀렉트 슈어 컬럼 (200 ml) 상에 적재하였다. 제1 컬럼으로부터의 용리 후, 피크 분획들을 풀링하고, 3.0 M 트리스 pH 9를 사용하여 중화하였다. 멸균 여과 후, 여과액을 SEC 시까지 4 °C로 저장하였다. 동일한 크로마토그래피 시스템을 사용하여 슈퍼텍스 200 정제용 등급 XK 50/100 (컬럼 부피 ~ 1.8 L) 상에서 단일 주입을 수행하였다.

[0184]

[0185]

피크들을 풀링하였다. 아미콘 울트라(Amicon ultra)-15 농축 장치 (밀리포어(Millipore) 사, 30 kDa MWC0)를 사용하여, 최종 IgG 함유 분획들을 약 10 mg/ml로 농축하였다. 단백질 양 및 농도는 나노드롭(Nanodrop) UV 분광광도계에 의해 결정하였으며; 샘플을 멸균 여과하고, 분취한 후, 액체 질소 중에서 냉동하여, -80 °C로 저장하였다.

[0186]

### 4. 선택된 항체들의 항원 결합의 특성화

[0187]

인간 ILDR2로 안정하게 형질감염된 HEK 세포에 대한 결합의 유동세포측정 정량, 및 결합 곡선을 바탕으로 친화성을 추정하도록 설계된 알고리즘의 사용에 의해  $K_D$  값을 측정하였다. 간략하게, 96-웰 플레이트에서 16개 웰

에 걸쳐 일정한 수의 세포 (100,000개 세포/웰)에 3 pM - 209 nM의 결합 부위 농도 범위로 hIgG1을 첨가하였다. 하나의 웰은 블랭크 웰로 사용하기 위하여 어떠한 IgG 첨가도 없는 세포를 함유하였다. 4 °C에서 4시간 동안 세포를 평형화하였다. 세포의 FACS 완충제 세척 1회 후, 90 nM의 Cy5-표지 염소 항-인간 폴리클로날 항체 (잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch) 사 109-606-097) 과량을 각 웰에 첨가하였다. pAb를 표지하면서 30 분 인큐베이션 (4 °C) 후 세포를 2회 세척한 다음, 인텔리시트 유동 세포측정기를 사용하여 대략 10,000개 "사례"에 걸쳐 평균 형광 강도 (MFI)를 기록하였다. 문헌 [Drake and Klakamp (2007)]에 상술되어 있는 바와 같은 1:1 평형 모델을 사용하여 MFI 대 IgG 결합 부위 농도 곡선을 피팅하는 것에 의해, ILDR2를 발현하는 HEK 293 세포에 결합하는 IgG의 KD를 산정하였다. 무린 ILDR2를 발현하는 HEK 세포를 사용하여 수행된 실험은 유사한 결합을 산출하였다. 형질감염되지 않은 세포를 사용한 대조군 실험은 결합이 순전히 ILDR2-의존성을 나타내었다. 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2: 본 발명에 따른 항체의 해리 상수

바인더	Kd (nM)
B02	2.0
C05	10.7
E08	2.7
G09	12.4

[0188]

[0189]

**5. 예를 들면 동계 생체내 마우스 모델에서의 선택된 바인더의 축소 활성과 같은 항-중양 효능**

[0190]

예를 들면 각 바인더의 중양 축소 효과와 같은 항-중양 효능을 측정하기 위하여, 상기에서 논의된 바와 같은 2종의 동계 마우스 모델 (B16F10, CT26)을 사용하였다. 이소형 대조군에 대해 측정하였을 때, 항 ILDR2 항체 E10은 전혀 중양 축소를 나타내지 않은 반면, 항 PD-L1 항체 및 항 ILDR2 항체 B02는 나타내는 것으로 밝혀졌다 (도 9a 참조).

[0191]

**6. MLR에서의 선택된 바인더에 의한 ILDR2 활성의 조절**

[0192]

ILDR2 기능에 대한 해당 항체들의 효과를 측정하기 위하여, 면역조절 검정, 즉 혼합 림프구 반응 검정을 수행하였다. 혼합 림프구 반응 (MLR)은 림프구의 군집들을 서로 혼합한 후 생성되는 반응을 측정하는 시험이다. 기술적으로, 그것은 2종 동종이형 림프구 군집 사이에서 이루어지는 생체-외 세포 면역 검정이다. 일-원 MLR에서는, 하나의 림프구 군집만이 반응하거나 증식할 수 있다. 2-원 MLR에서는, 두 군집이 증식할 수 있다. MLR은 T 세포가 어떻게 외부 자극, 예컨대 항 PD-1 항체 (문헌 [Wang et al. 2014]) 및 항-PD-L1 항체와 같은 면역 체크포인트 억제제에의 노출에 반응하는지를 평가하기 위해서 수행된다. 본 발명의 맥락에서는, 이와 같은 검정을 사용하여 항체-유발 IL-2 분비를 측정하였다.

[0193]

본 사례에서는, 다양한 ILDR2 항체들, 기능-차단 PD-L1 항체 또는 이소형 대조군의 존재하에 5일 동안 한 공여자로부터의 CD4 T 세포를 또 다른 공여자로부터의 M-CSF 성숙 단핵구와 공동-배양하였다. 상청액을 수확한 후, Elisa에 의해 전통적인 T 세포 활성화 마커인 ILDR2의 농도를 결정하였다. 예상대로, 항 PD-L1 항체는 이소형 대조군에 비해 IL-2 분비의 상당한 증가를 유도하였다. 한 가지 ILDR2 항체 E10이 유사한 효과를 가졌다. 결과를 도 9b 및 하기 표 3에 나타내었다.

표 3: 분비된 항체의 IL2 유도

바인더	IL2 농도 (이소형 대조군 대비 %)
aPDL1	247 +/-21
B02	91 +/-11
C05	82 +/-9
E08	74 +/-12
G09	86 +/-8
E10	223 +/-30

[0194]

- [0195] 이는 추가적인 생체내 모델에서 B02와 같이 MLR에서 IL-2 유도를 매개하지 않는 다른 추가적인 항 ILDR2 항체들을 시험하도록 본 발명자들을 촉구하였다. CT26 모델에서는, 이소형 대조군에 대비하여 측정하였을 때 항체 G09, E08, B02 및 C05가 유사한 항-종양 효능을 나타내는 것으로 드러났다 (도 9c 참조). 이에 따르면, 폐 놀랍게도, 항 ILDR2 항체인 G09, E08, B02 및 C05는 면역조절 검정에서는 항 PD-L1 항체의 것에 비해 더 낮은 시토키인 유도 활성을 가지나, 생체내 종양 모델에서는 항 PD-L1 항체의 것과 유사한 항-종양 활성을 나타낸다.
- [0196] IL-2-분비 검정에서는, 한 가지 항-ILDR2 항체, 즉 E10만이 비교용인 항 PD-L1 항체와 유사한 거동을 나타내었는데 - 생체내 검정에서는 여전히 불활성이었다. 시험된 나머지 항-ILDR2 항체들은 IL-2 분비를 촉발하지는 않았으나, 그럼에도 불구하고 생체내 검정에서 활성을 나타내었다. 이에 따라, 본 발명자들은 IL-2-분비 검정이 항-ILDR2 항체의 생체내 활성을 예측하지는 못하는 것으로 결론을 지었다. 오히려, 생체내 활성을 가지는 것으로 입증된 항-ILDR2 항체에 의해 표시되는 에피토프 공간이 생체내 항-종양 활성을 가지며 그에 따라 치료 잠재력을 가지는 ILDR2 항체의 생성에 적합한 에피토프 공간을 표시하는 것으로 나타났다.
- [0197] 이소형 대조군에 대비한 IL-2, TNF  $\alpha$ , IL-6 및/또는 IFN  $\gamma$ 의 분비로서 시토키인 유도 활성이 측정되는 검정에서:
- [0198] · 바람직한 ILDR2 길항제의 IL-2 유도는 항 PD-L1 항체의 것에 비해  $\leq 40\%$ 이고,
  - [0199] · 바람직한 ILDR2 길항제의 TNF  $\alpha$  유도는 항 PD-L1 항체의 것에 비해  $\leq 28\%$ 이고,
  - [0200] · 바람직한 ILDR2 길항제의 IL-6 유도는 항 PD-L1 항체의 것에 비해  $\leq 50\%$ 이고,
  - [0201] · 바람직한 ILDR2 길항제의 IFN  $\gamma$  유도는 항 PD-L1 항체의 것에 비해  $\leq 68\%$ 이다.
- [0202] **7. B02 (BAY1905254)를 사용한 생체내 실험**
- [0203] 항-PD-L1 (본원에서는 aPDL1로도 지칭됨) 항체는 아테졸리주맵 가변 도메인의 인간 IgG2 도메인과의 키메라이다. BAY1905254 (본원에서는 aILDR2로도 지칭됨)는 ILDR2의 세포외 도메인에 결합하는 가변 도메인 및 불변 도메인 프레임워크로 이루어진다. aPD-L1 및 aILDR2는 모두 생체내 실험에서 인간 IgG2 이소형 대조군에 의해 대조된다. E10은 ILDR2의 세포외 도메인에 결합하는 가변 도메인 및 불변 도메인 골격으로 이루어지며, 생체내 실험에서 무린 IgG1 이소형 대조군에 의해 대조된다.
- [0204] 모든 동물 실험은 독일 동물 복지법(German Animal Welfare Law) 하에 수행하였으며, 지방 자치단체에 의해 승인되었다.
- [0205] **7.1. B16-F10 예방 치료**
- [0206] 독일 술츠펠트 소재 찰스 리버(Charles River) 사의 8주령 암컷 C57Bl/6N Cr1 BR 마우스 (체중 18-20 g)를 B16F10 종양 모델용으로 사용하였다. 8일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21  $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에  $1 \times 10^4$ 개의 B16-F10 종양 세포를 s.c. 접종하고, 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표시하였다.
- [0207] Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬(Biochrom) 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 생체내 투여를 위한 조정을 달성하였다. 이후 종양 접종과 함께 치료를 개시하여, 작용제를 10 mg/kg q3d x 6으로 i.p. 투여하였다. 결과를 도 1 및 2 및 표 3-6에 나타내었다.

표 3: 종양 접종 후 7개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]	
	이소형 대조군	BAY 1905254
3	30.9	34.5
6	76.5	77.3
8	128.3	90.1
11	424.2	286.8
13	508.6	389.2
15	1442.6	1059.9
17	1919	1204

[0208]

표 4: 치료 군 대 이소형 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

이소형 대조군	BAY1905254
1	0.63

[0209]

표 5: 종양 접종 후 7개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]	
	이소형 대조군	E10
3	31.35	19.77
6	75.06	80.56
8	100.37	75.56
11	271.1	257.17
13	402.52	399.08
15	984.44	1104.49
17	1193.58	1285.12

[0210]

표 6: 치료 군 대 이소형 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

이소형 대조군	E10
1	1.08

[0211]

7.2. B16-F10 치료적 치료, aPD-L1과의 조합에서의 상승작용적 효능

[0212]

[0213] 독일 슐츠켈트 소재 찰스 리버 사의 8주령 암컷 C57Bl/6N Cr1 BR 마우스 (체중 18-20 g)를 B16-F10 종양 모델 용으로 사용하였다. 5일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=11)의 좌측 옆구리에 1 x 10<sup>4</sup>개의 B16F10 종양 세포를 s.c. 접종하고, 종양 접종 후 3일차에 계층화된 무작위화 (동일한 종양 크기 분포를 가지는 군으로의 마우스 분할 방법)에 의해 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다.

[0214]

Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 생체내 투여를 위한 조정을 달성한 후, 3일차에 시작하여, 작용제를 10 mg/kg q3d x 5로 i.p. 투여하였다. 결과를 도 3 및 표 7-8에 나타내었다.

표 7: 종양 접종 후 5개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	이소형 대조군	aPDL1	BAY 1905254	BAY 1905254 + aPDL1
6	73.76	77.62	76.07	84.52
8	112.74	115.01	80.52	110.66
10	173.04	184.65	158.01	155.21
13	528.64	508.67	479.92	385.79
15	914.49	841.29	986.99	591.99

[0215]

표 8: 치료 군 대 이소형 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

이소형 대조군	aPD-L1	BAY1905254	BAY1905254 + aPD-L1
1	0.92	1.08	0.65

[0216]

[0217]

**7.3. CT26 치료, aPD-L1과의 상승작용적 효능**

[0218]

독일 술츠펠트 소재 찰스 리버 사의 8주령 암컷 Balb/cAnN 마우스 (체중 18-20 g)를 CT26 종양 모델용으로 사용하였다. 6일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에 5 x 10<sup>5</sup>개의 CT26 종양 세포를 s.c. 접종하고, 종양 접종 후 7일차에 계층화된 무작위화 (동일한 종양 크기 분포를 가지는 군으로의 마우스 분할 방법)에 의해 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다.

[0219]

Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 생체내 투여를 위한 조정을 달성하였다. 모든 치료를 7일차에 시작하여, aPD-L1을 10 mg/kg q3d x 3으로 i.p. 투여하고, BAY1905254를 3 mg/kg q3d x 3으로 i.p. 투여하였다. 결과를 도 4 및 표 9-10에 나타내었다.

표 9: 종양 접종 후 4개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	이소형 대조군	aPDL1	BAY 1905254	BAY 1905254 + aPDL1
7	133.95	131.65	136.38	141.18
10	215.71	170.73	227.41	160.19
13	411.77	232.03	367.22	195.8
15	605.73	384.88	576.28	228.04

[0220]

표 10: 치료 군 대 이소형 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

이소형 대조군	aPD-L1	BAY1905254	BAY1905254 + aPD-L1
1	0.64	0.95	0.38

[0221]

[0222]

**7.4. 3C9-D11-H11 치료, aPD-L1과의 상승작용적 효능**

[0223]

독일 술츠펠트 소재 찰스 리버 사의 8주령 암컷 Balb/cAnN 마우스 (체중 18-20 g)를 3C9-D11-H11 종양 모델용으로 사용하였다. 12일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에 1 x 10<sup>4</sup>개의 3C9-D11-H11 종양 세포를 s.c. 접종하고, 종양 접종 후 8일차에 계층화된 무작위화 (동일한 종양 크기 분포를 가지는 군으로의 마우스 분할 방법)에 의해 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각

케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다.

[0224] Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 생체내 투여를 위한 조정을 달성하였다. 이후 8일차에 시작하여, 작용제를 10 mg/kg q3d x 5로 i.p. 투여하였다. 결과를 도 5 및 표 11-12에 나타내었다.

표 11: 종양 접종 후 6개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	이소형 대조군	aPDL1	BAY 1905254	BAY 1905254 + aPDL1
7	64.64	64.74	63.28	63.97
10	95.23	94.85	67.18	64.44
14	273.61	177.51	198.87	68.16
16	441.36	216.11	314.06	66.94
18	748.65	290.22	574.54	74.08
21	1590.5	625.9	1377.9	106.6

[0225]

표 12: 치료 군 대 이소형 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

이소형 대조군	aPD-L1	BAY1905254	BAY1905254 + aPD-L1
1	0.39	0.87	0.07

[0226]

8. 추가적인 조합

[0227]

8.1. 면역자극 CpG 올리고와의 조합 (OVA 백신)

[0228]

[0229] 독일 슬츠펠트 소재 찰스 리버 사의 9주령 암컷 C57Bl/6N Cr1 BR 마우스 (체중 18-20 g)를 B16F10 OVA 종양 모델용으로 사용하였다. 상기 모델은 항원-특이적 T 세포에 의해 인식될 수 있는 닭 동종-항원 난알부민을 발현하는 B16-F10 세포주의 파생물이다. 13일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에 1 x 10<sup>4</sup>개의 B16-F10 OVA 종양 세포를 s.c. 접종하고, 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다.

[0230]

Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 이소형 대조군 및 BAY1905254의 생체내 투여를 위한 조정을 달성하였다. 8일차에 시작하여, 작용제를 10 mg/kg q3d x 3으로 i.p. 투여하였다. 9일차에, 50 µg OVA (50 µl 중) + 10 µg CPG (10 µl 중) + 140 µl PBS = 200 µl/마우스를 종양에 인접한 좌측 옆구리에 피하로 적용하였다. CpG 올리고뉴클레오티드는 ODN 1826 (5'-tccatgacgttccctgacgtt-3'; 염기가 포스포로티오에이트/뉴클레아제 내성임)이며, 마우스 TLR9에 대해 특이적인 것을 사용하였다 (인비보젠 사 #tlr1-1826-5). 결과를 도 6 및 표 13-14에 나타내었다.

표 13: 종양 접종 후 6개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	대조군	BAY 1905254	OVA + CpG	BAY 1905254 + OVA + CpG
9	57.9	66.09	63.69	68.02
11	123.7	137.52	151.49	112.2
14	357.38	314.75	257.91	177.8
16	617.65	483.38	353.64	236.92
18	1076.80	711.93	538.62	406.97

[0231]

표 14: 치료 군 대 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

대조군	BAY1905254	OVA + CpG	BAY1905254 + OVA + CpG
1	0.66	0.5	0.38

[0232]

[0233] 8.2. 도세탁셀과의 조합

[0234] 독일 술츠펠트 소재 찰스 리버 사의 8주령 암컷 C57Bl/6N Cr1 BR 마우스 (체중 18-20 g)를 B16-F10 OVA 종양 모델용으로 사용하였다. 상기 모델은 항원-특이적 T 세포에 의해 인식될 수 있는 동종-항원 난알부민을 발현하는 B16F10 세포주의 파생물이다. 5일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에 1 x 10<sup>4</sup>개의 B16F10 OVA 종양 세포를 s.c. 접종하고, 실험 군에 할당하였다. 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다.

[0235] Ca2+, Mg2+가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 5 ml/kg의 적용 부피로의 이소형 대조군 및 BAY1905254의 생체내 투여를 위한 조정을 달성하였다. 8일차에 시작하여, 작용제를 10 mg/kg q3d x 3으로 i.p. 투여하였다. 8일차에 20 mg/kg, i.v.로 1회 도세탁셀을 투여하였다 (주입 목적을 위해 0.9 % NaCl로 희석된 80 mg/4 ml의 원액). 결과를 도 7 및 표 15-16에 나타내었다.

표 15: 종양 접종 후 4개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	대조군	도세탁셀	BAY 1905254	BAY 1905254 + 도세탁셀
8	85.87	86.56	86.26	80.90
11	128.11	100.78	97.06	81.91
14	287.01	165.78	207.75	109.83
16	451.99	305.33	382.66	177.66

[0236]

표 16: 치료 군 대 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

대조군	도세탁셀	BAY1905254	BAY1905254 + 도세탁셀
1	0.74	0.86	0.54

[0237]

[0238] 8.3. C4.4A ADC와의 조합

[0239] 독일 술츠펠트 소재 찰스 리버 사의 9주령 암컷 Balb/cAnN 마우스 (체중 18-20 g)를 CT26 C4.4a 종양 모델용으로 사용하였다. 상기 모델은 종양 세포의 표면상에서 무린 C4.4a를 발현하는 모체 CT26 모델의 파생물이다. 15일의 순응 기간 후, 실험을 개시하였다. 동물을 12-시간 광/암흑 주기로 유지하였다. 먹이 및 물은 임의로 이용가능하였다. 수용 온도는 21 °C로 유지하였다. 마우스 (군 당 n=12)의 좌측 옆구리에 1 x 10<sup>5</sup>개의 CT26 종양 세포를 s.c. 접종하고, 종양 접종 후 6일차에 계층화된 무작위화 (동일한 종양 크기 분포를 가지는 군으로의 마우스 분할 방법)에 의해 실험 군에 할당하였다.

[0240] 치료 개시 시, 동물을 마킹하고, 각 케이지에 케이지 번호, 연구 번호 및 케이지 당 동물의 수를 표지하였다. Ca2+, Mg2+가 없는 DPBS, pH 7.4 (바이오크롬 사)에의 원액의 희석에 의해, 10 ml/kg의 적용 부피로의 생체내 투여를 위한 조정을 준비하였다. 6일차에 시작하여, 작용제 (대조군 + BAY1905254)를 10 mg/kg q3d x 5로 i.p. 투여하였다.

[0241] 6일차에 시작하여, 우로키나제-유형 플라스미노겐 활성화인자 수용체 (uPAR)의 구조적 상동체 및 종양-연관 항원인 C4.4a에 대한 항체로 구성되며 세포독성 작용제와 결합되어 있는 C4.4A ADC (항체-약물 접합체

BAY1129980)를 10mg/kg i.v. q4dx3으로 투여하였다. 결과를 도 8 및 표 17-18에 나타내었다.

표 17: 종양 접종 후 6개 상이한 시점에 측정하였을 때의 군 당 평균 종양 크기

접종 후 일수	평균 종양 크기 [mm <sup>3</sup> ]			
	대조군	C4.4A ADC	BAY 1905254	BAY 1905254 + C4.4A ADC
6	55.72	50.79	56.89	55.31
10	151.53	115.08	141.28	126.25
12	227.70	145.91	220.99	134.02
14	273.92	194.20	260.95	93.15
17	417.31	425.73	566.58	182.83
19	627.05	633.25	706.01	334.84

[0242]

표 18: 치료 군 대 대조군 (T/C)의 종양 크기로 나타낸 치료 효능

대조군	C4.4A ADC	BAY1905254	BAY1905254 + C4.4A ADC
1	1.01	1.13	0.53

[0243]

[0244]

[서열]

[0245]

하기 표에 나타낸 서열들이 본원에 참조된다. 본 발명의 명세서 및 그 개시내용의 일부를 형성하는 이와 같은 표와 WIPO 표준 서열 목록 사이에 모호한 부분이 존재하는 경우, 하기 표의 서열 및 한정이 올바른 것으로 간주되어야 한다.

1	59-08.B02 BAY1905254 HCDR1	SYAIS
2	59-08.B02 BAY1905254 HCDR2	GIIPILGIANYAQKFQG
3	59-08.B02 BAY1905254 HCDR3	ARGRLPYGDFWDS
4	59-08.B02 BAY1905254 LCDR1	RSSQSLLYSNGYNYLD
5	59-08.B02 BAY1905254 LCDR2	LGSNRAS
6	59-08.B02 BAY1905254 LCDR3	MQALQTPLT
7	59-08.B02 중쇄 VD   BAY1905254	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGII PILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRLPYGDF WDSWGQGTLVTVSS
8	59-08.B02-경쇄 VD   BAY1905254	DIVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GSGNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGT LEIR
9	61-02.C05 중쇄 VD	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIS SSGGSTQYADSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMKSLRAEDTALYYCAKDFVGVLP DAFDIWGQGTMTVTVSS
10	61-02.C05 경쇄 VD	DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDTNRYLNWYQKPKGKAPPELLIYGASTL ESGVPPRFSASGSGTDFTLTINSIQPEDIGRYCQYHIPPFSFGGKLEIK
11	56-02.E08 중쇄 VD	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYSFTTYWIGWVRQVPGKGLEWMGIIYP GDYDTRYSPFQGGQVTISADKSINTAYLQWSSLEASDSAMYCAIGEPFDYWG QGTLVTVSS
12	56-02.E08 경쇄 VD	DVVMTQSPSLPVPTEGEPASISCRSSQSLLHANGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL LGSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEDVGVYYCMQALQTPLTFGGGT KVEIK
13	74.15.G09 중쇄 VD	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKESPSVG LGSYYDFWVSLYGMVWVWGQGTITVTVSS
14	74.15.G09 경쇄 VD	EIVLTQSPGTLSPGERVTLSCRTGQRVENLFIWYQKPGQAPRLLLYGASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDSAVYYCQYDDSGITFGQGTREIK

[0246]

15	56.02.E10 중쇄 VD	QVQLVESGGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGPWLAFI RYDGSKYYADSVRGRFTISRDNNSKNMLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKEGIAAP GSGYYYGMDVWVGQTTTVSS
16	56.02.E10 경쇄 VD	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTTTVDVGRYTLVSWYQHHPGKAPKLIFEVN KRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQTEADYFCCSYGTTFVIFGGGTQLTVL
17	CPG 올리고뉴클레오 티드 ODN 1826	tccatgacgttctgacgtt
18	61-02.C05 HCDR1	SYAMS
19	61-02.C05 HCDR2	GISSSGGSTQYADSVKG
20	61-02.C05 HCDR3	DFVGVLPDAFDI
21	61-02.C05 LCDR1	QASQDTNKYLN
22	61-02.C05 LCDR2	GASTLES
23	61-02.C05 LCDR3	QQYHIPPPS
24	56-02.E08 HCDR1	TYWIG
25	56-02.E08 HCDR2	IYPGDYDTRYSPSFQG
26	56-02.E08 HCDR3	AIGEPFDY
27	56-02.E08 LCDR1	RSSQSLHANGYNYLD
28	56-02.E08 LCDR2	LGSNRAS
29	56-02.E08 LCDR3	MQALQTPLT
30	74.15.G09 HCDR1	SYGMH
31	74.15.G09 HCDR2	VISYDGSNKYYADSVKG
32	74.15.G09 HCDR3	AKESPSVGLGSYYDFWVSLYGMV
33	74.15.G09 LCDR1	RTGQRVENLFIA
34	74.15.G09 LCDR2	GASNRAT
35	74.15.G09 LCDR3	QQYDDSGIT
36	56.02.E10 HCDR1	NYGMH
37	56.02.E10 HCDR2	FIRYDGSKYYADSVRG
38	56.02.E10 HCDR3	EGIAAPGSGYYYGMDV
39	56.02.E10 LCDR1	SGTTTVDVGRYTLVS
40	56.02.E10 LCDR2	EVNKRPS
41	56.02.E10 LCDR3	CSYGTTVI
42	59-08.B02 중쇄 BAY1905254	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYSAISWVRQAPGQGLEWMGGII PILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRLPYGDF WDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDPKPSNT KVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLVVHQDWLNGK

[0247]

		EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG
43	59-08.B02-경채 BAY1905254	DIVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYL GNSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQALQTLPLTFGGGT LEIRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
44	61-02.C05 중채	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIS SSGGSTQYADSVKGRFTVSRDNSKNTLYLQMKSLRAEDTALYYCAKDFVGVLP DAFDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVNDHKPS NTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG
45	61-02.C05 경채	DIQLTQSPSSLASVGDRTITCQASQDNTKYNWYQQKPKAPELLIYGASTL ESGVPPRFASGSGTDFTLTINSLQPEDIGRYCQYHIPPFSFGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSTYLSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
46	56-02.E08 중채	EVQLVQSGAEVKKPAGESLKISCKASGYSFTTYWIGWVRQVPGKLEWMIYIP GDYDTRYSPFQGGVTVISADKSINTAYLQWSSLEASDSAMYCAIGEPFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVNDHKPSNTKVDKTV RKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNNHYTQKLSLSLSPG
47	56-02.E08 경채	DVVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLHANGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEDTVGVYCMQALQTLPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ GNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC
48	74.15.G09 중채	EVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKESPSVG LGSYYDFWVSLYGMVWVGGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGT QTYTCNVNDHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVS LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG
49	74.15.G09 경채	EIVLTQSPGTLSPGERVTLSCRTGQRVENLFIWYQQKPGQAPRLLLYGASN RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPESAVYYCQYDSDGIFGQGTREIKR TVAAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKSTYLSSTLTLKADYKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
50	56.02.E10 중채	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGPWELAFI RYDGSKYYADSVRGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKEGIAAP GSGYYYGMDVWVGGQGTTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY

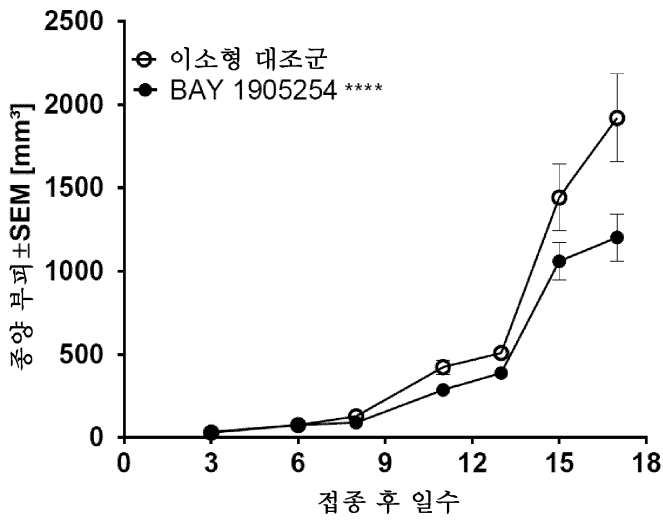
[0248]

		FPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNNHYTQKLSLSLSPG
51	56.02.E10 경채	QSALTQPASVSGSPGQSITISCSGTTTVDVGRYTLVSWYQHHPGKAPKLIIFEVN KRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQTEADYFCCSYTGTTVIFGGGTQLTVL GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV ETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPTEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

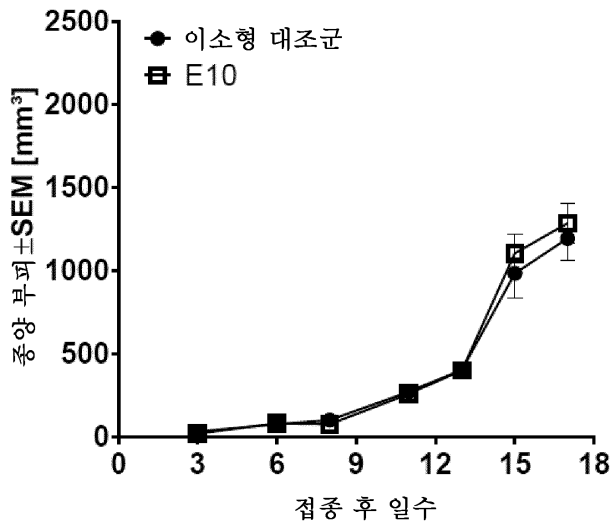
[0249]

도면

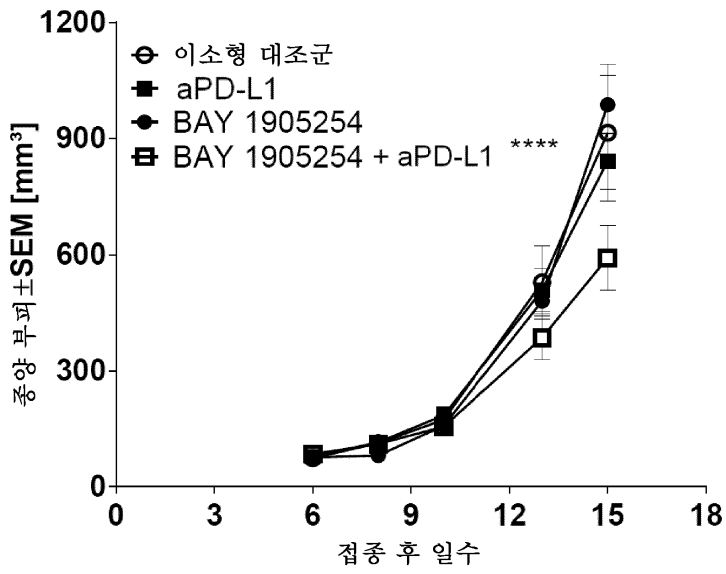
도면1



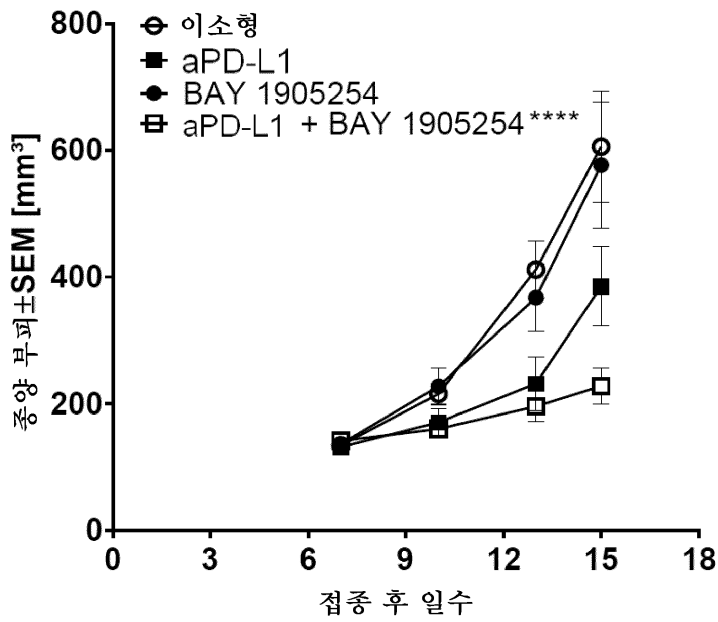
도면2



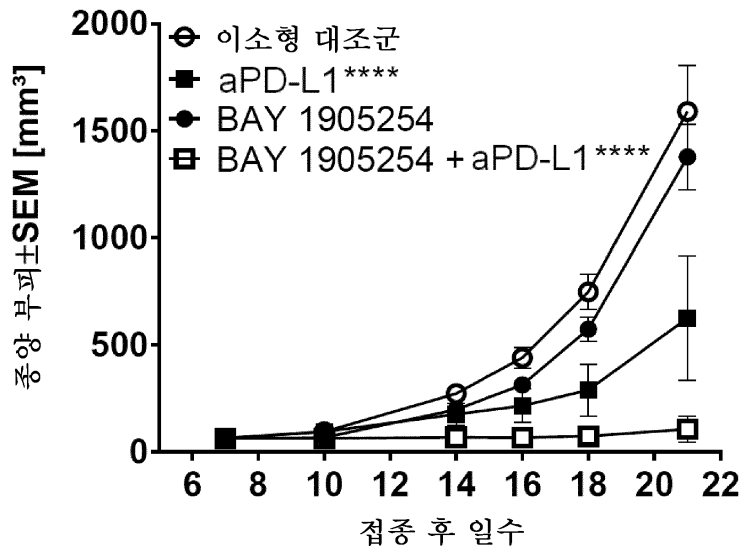
도면3



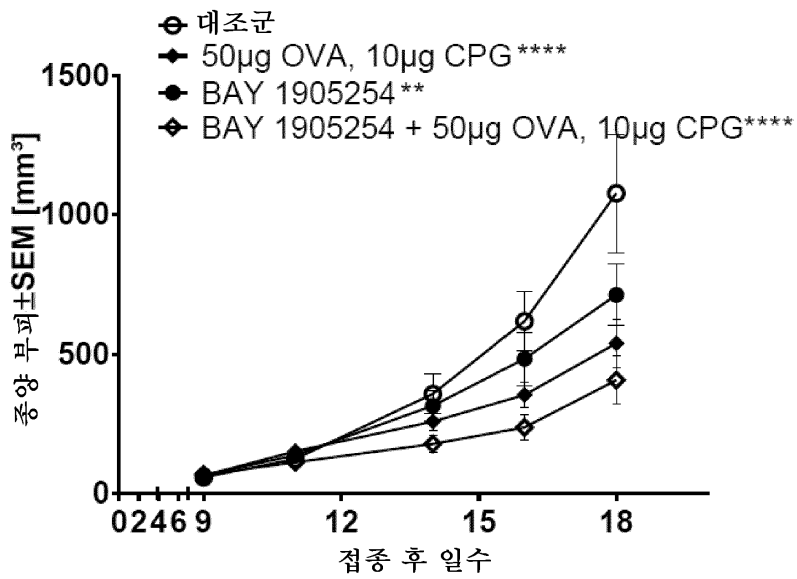
도면4



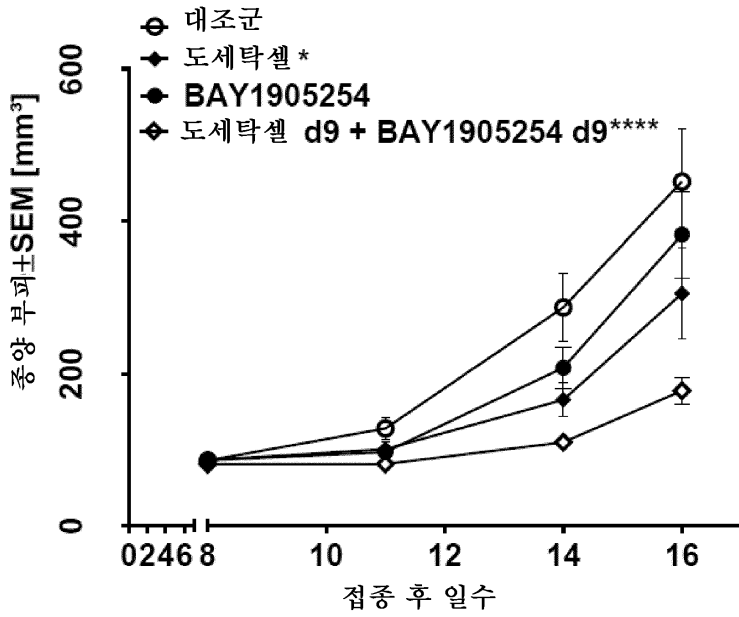
도면5



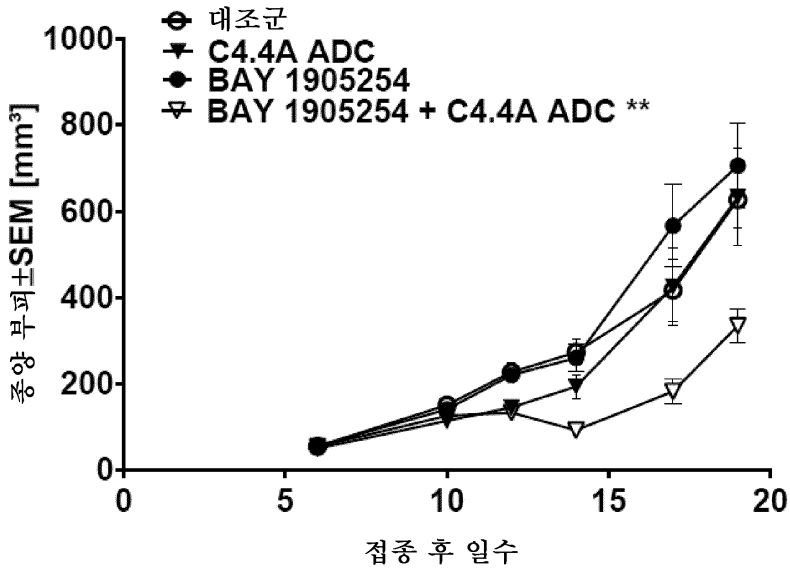
도면6



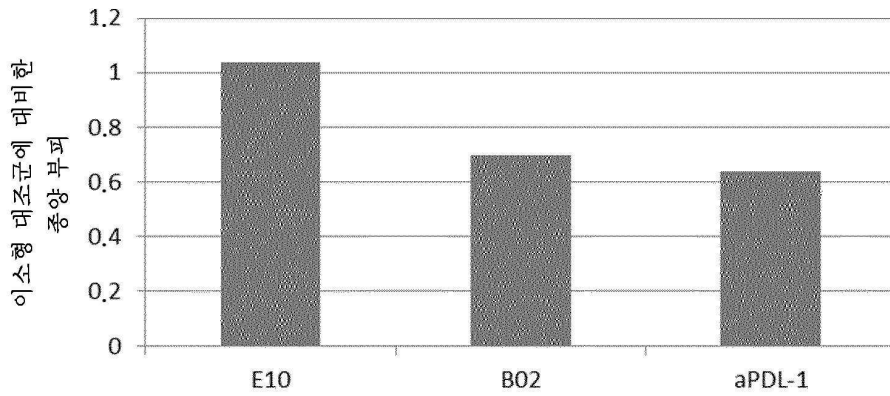
도면7



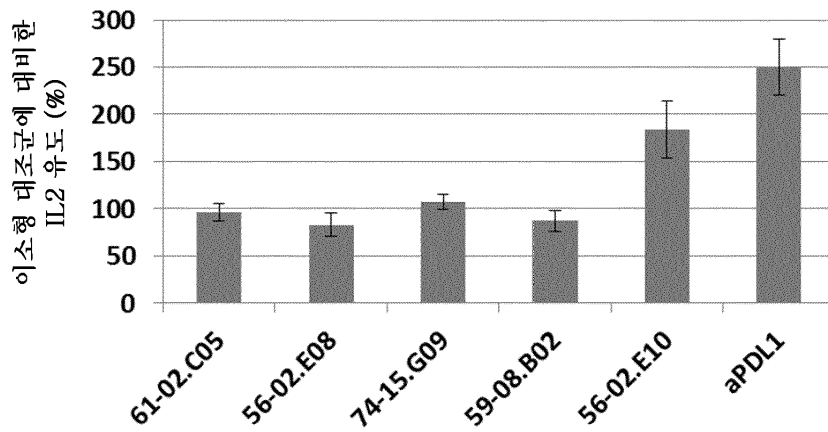
도면8



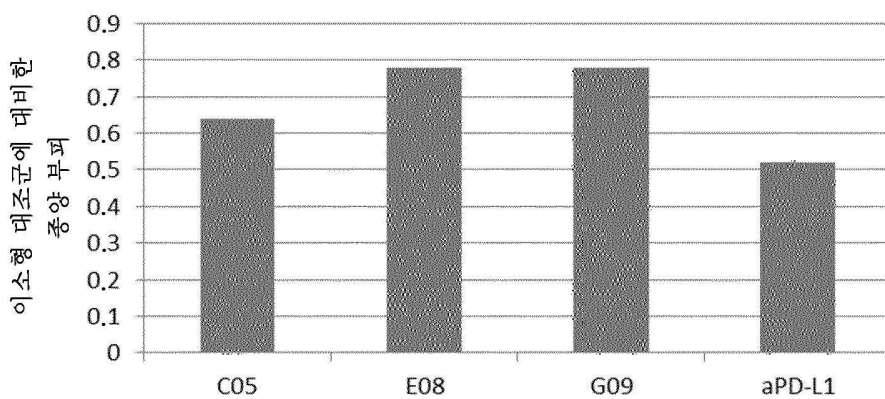
도면9a



도면9b



도면9c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Bayer Intellectual Property GmbH

<120> ILDR2 antagonists, and combinations thereof

<130> BHC171086FC

<150> US62/592913

<151> 2017-11-30

<160> 51

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 HCDR1

<400> 1

Ser Tyr Ala Ile Ser

1                    5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 HCDR2

<400> 2

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 HCDR3

<400> 3

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

1                    5                    10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 LCDR1

<400> 4

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1                    5                    10                    15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 LCDR2

<400> 5

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1                    5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 BAY1905254 LCDR3

<400> 6

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 7

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 heavy chain VD| BAY1905254

<400> 7

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35                    40                    45

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

50 55 60  
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser 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 Gly Arg Leu Pro Tyr Gly Asp Phe Trp Asp Ser Trp Gly Gln

100 105 110  
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120  
 <210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02-light chain VD| BAY1905254

<400

> 8

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg  
 100 105 110

<210> 9

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 heavy chain VD

<400> 9

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

                  20                    25                    30  
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

                  35                    40                    45  
 Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val

                  50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95  
 Ala Lys Asp Phe Val Gly Val Leu Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

                  100                    105                    110  
 Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120

<210> 10

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 light chain VD

<400> 10

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                    5                    10                    15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Thr Asn Lys Tyr  
 20                    25                    30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile  
 35                    40                    45

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



<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 light chain VD

<400> 12

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

1                    5                    10                    15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ala

                  20                    25                    30  
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

                  35                    40                    45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

                  50                    55                    60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65                    70                    75                    80  
 Ser Arg Val Glu Thr Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

                  85                    90                    95  
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

                  100                    105                    110

<210> 13

<211> 131

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> 74.15.G09 heavy chain VD

<400> 13

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
                   20                    25                    30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
                   35                    40                    45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                   50                    55                    60

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



<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 heavy chain VD

<400> 15

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

                  20                    25                    30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu

                  35                    40                    45  
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

                  50                    55                    60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr

65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95  
 Ala Lys Glu Gly Ile Ala Ala Pro Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

                  100                    105                    110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

                  115                    120                    125

<210> 16

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 light chain VD

<400> 16

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

1                    5                    10                    15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Thr Thr Asp Val Gly Arg Tyr

                  20                    25                    30  
 Thr Leu Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

                  35                    40                    45  
 Ile Ile Phe Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe



<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 HCDR3

<400> 20

Asp Phe Val Gly Val Leu Pro Asp Ala Phe Asp Ile

1                    5                    10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> 61-02.C05 LCDR1

<400> 21

Gln Ala Ser Gln Asp Thr Asn Lys Tyr Leu Asn

1                    5                    10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 LCDR2

<400> 22

Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser

1                    5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 LCDR3

<400> 23

Gln Gln Tyr His Ile Pro Pro Pro Ser

1                    5

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 HCDR1

<400> 24

Thr Tyr Trp Ile Gly

1                    5

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 HCDR2

<400> 25

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

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 HCDR3

<400> 26

Ala Ile Gly Glu Pro Phe Asp Tyr

1                    5

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 LCDR1

<400> 27

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ala Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp

1                    5                    10                    15

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 LCDR2

<400> 28

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1                    5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213>

Artificial

<220><223> 56-02.E08 LCDR3

<400> 29

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 HCDR1

<400> 30

Ser Tyr Gly Met His

1                    5

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 HCDR2

<400> 31

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 32

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 HCDR3

<400> 32

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

1                    5                    10                    15

Ser Gly Leu Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 LCDR1

<400> 33

Arg Thr Gly Gln Arg Val Glu Asn Leu Phe Ile Ala

1                    5                    10

<210>

34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 LCDR2

<400> 34

Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1                    5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 LCDR3

<400> 35

Gln Gln Tyr Asp Asp Ser Gly Ile Thr

1                    5

<210> 36

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 HCDR1

<400> 36

Asn Tyr Gly Met His

1                    5

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213>

> Artificial

<220><223> 56.02.E10 HCDR2

<400> 37

Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg

1                    5                    10                    15

Gly

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 HCDR3

<400> 38

Glu Gly Ile Ala Ala Pro Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5                    10                    15

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 LCDR1

<400> 39

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

1                    5                    10

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 LCDR2

<400> 40

Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56.02.E10 LCDR3

<400> 41

Cys Ser Tyr Thr Gly Thr Thr Val Ile

1                    5

<210> 42

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 59-08.B02 heavy chain BAY1905254

<400> 42

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

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

                  35                    40                    45

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

                  50                    55                    60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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



Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 340 345 350  
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 355 360 365  
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
 370 375 380  
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp  
 385 390 395 400  
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
 405 410 415  
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
 420 425 430  
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 435 440 445  
 <210> 43  
 <211> 219  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220><223> 59-08.B02-light chain BAY1905254  
 <400> 43  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser  
 20 25 30  
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
 35 40 45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala  
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg  
 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> 44

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 61-02.C05 heavy chain

<400> 44

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

1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60

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



Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 45

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial

<220><

223> 61-02.C05 light chain

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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





Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 305                      310                      315                      320  
 Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln  
                                  325                      330                      335  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
                                  340                      345                      350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
                                  355                      360                      365  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
                                  370                      375                      380  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
                                  405                      410                      415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
                                  420                      425                      430  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
                                  435                      440

<210> 47

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 56-02.E08 light chain

<400> 47

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1                      5                      10                      15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ala  
                                  20                      25                      30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser  
                                  35                      40                      45  
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro  
                                  50                      55                      60



Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Lys Glu Ser Pro Ser Val Gly Leu Gly Ser Tyr Tyr Asp Phe Trp  
 100 105 110  
 Ser Gly Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr  
 115 120 125  
 Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro  
 130 135 140  
 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val  
 145 150 155 160  
 Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala  
 165 170 175  
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly  
 180 185 190  
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly  
 195 200 205  
 Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys  
 210 215 220  
 Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 245 250 255  
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 260 265 270  
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr  
 275 280 285  
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

290 295 300  
 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His

305 310 315 320  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 325 330 335

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln  
 340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
 355 360 365

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

370 375 380  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 420 425 430

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

435 440 445  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450 455

<210> 49

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 74.15.G09 light chain

<400> 49

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Thr Gly Gln Arg Val Glu Asn Leu  
 20 25 30

Phe Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu  
 35 40 45  
 Leu Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asp Ser Gly  
 85 90 95  
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala  
 100 105 110  
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser  
 115 120 125  
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu  
 130 135 140  
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu  
 165 170 175  
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val  
 180 185 190  
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys  
 195 200 205  
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215  
 <210> 50  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220><223> 56.02.E10 heavy chain  
 <400> 50  
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
                          20                    25                    30  
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
                          35                    40                    45  
 Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
                          50                    55                    60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Leu Tyr  
  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                          85                    90                    95  
 Ala Lys Glu Gly Ile Ala Ala Pro Gly Ser Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met  
                          100                    105                    110  
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr  
                          115                    120                    125  
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser  
  
                          130                    135                    140  
 Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu  
 145                    150                    155                    160  
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His  
                          165                    170                    175  
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser  
                          180                    185                    190  
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys  
  
                          195                    200                    205  
 Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu  
                          210                    215                    220  
 Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala  
 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 His  
 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 Phe  
 290 295 300  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320  
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335  
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350  
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg 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  
 Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415  
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln 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  
 450  
 <210> 51  
 <211> 215  
 <212>  
 > PRT  
 <213> Artificial  
 <220><223> 56.02.E10 light chain

<400> 51

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Thr Thr Thr Asp Val Gly Arg Tyr  
                   20                    25                    30  
 Thr Leu Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu  
                   35                    40                    45  
 Ile Ile Phe Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe  
  
                   50                    55                    60  
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu  
 65                    70                    75                    80  
 Gln Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Cys Ser Tyr Thr Gly Thr  
                   85                    90                    95  
 Thr Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro  
                   100                    105                    110  
 Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu  
  
                   115                    120                    125  
 Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro  
                   130                    135                    140  
 Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala  
                   165                    170                    175  
 Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg  
  
                   180                    185                    190  
 Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr  
                   195                    200                    205  
 Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser  
                   210                    215