



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0054528  
(43) 공개일자 2021년05월13일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>C07K 16/28</i> (2006.01) <i>A61K 31/405</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/475</i> (2006.01) <i>A61K 31/573</i> (2021.01)<br/> <i>A61K 31/675</i> (2006.01) <i>A61K 31/704</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 33/243</i> (2019.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01)<br/> <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07K 16/30</i> (2006.01)<br/> <i>C07K 16/40</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>C07K 16/2809</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/405</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7008247</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년08월30일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년03월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/049027</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/047389<br/>         국제공개일자 2020년03월05일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         62/726,137 2018년08월31일 미국(US)<br/>         (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>리제너론 파아마슈티컬스, 인크.</b><br/>         미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>브라운스테인 캐리</b><br/>         미국 뉴욕주 10023 뉴욕 #16디 더블유. 72드 스트리트 12<br/> <b>로위 이스라엘</b><br/>         미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.<br/> <b>아드리안즈 리브 루실</b><br/>         미국 뉴욕주 10591 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크.</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>장훈</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 **CD3/C20 이중특이적 항체에 대한 사이토카인 방출 증후군을 경감시키는 투약 전략**

**(57) 요약**

사이토카인 방출 증후군 및 주입-관련 반응을 경감시키는 치료 단백질(예를 들어, T 세포-활성화 이중특이적 항체)에 대한 투여 요법이 개시된다. 상기 방법은 투약 요법(dosing regimen)의 경과에 걸쳐 최대 매주 투약(maximal weekly dosing)으로 중단되는 스테로이드 또는 사이토카인 길항제와 같은 추가 제제의 선택적 투여와 함께 초기 분획 투약(fractional dosing)을 이용한다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/475* (2013.01)

*A61K 31/573* (2013.01)

*A61K 31/675* (2013.01)

*A61K 31/704* (2013.01)

*C07K 16/2878* (2013.01)

*C07K 16/2887* (2013.01)

*C07K 16/3069* (2013.01)

*C07K 16/3092* (2013.01)

*C07K 16/40* (2013.01)

(30) 우선권주장

62/774,019 2018년11월30일 미국(US)

62/861,100 2019년06월13일 미국(US)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

투약 요법(dosing regimen)에서 치료 단백질을 대상체에게 투여하여 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키는 방법으로서, 상기 방법은

투약 요법의 제1주 이내에 치료 단백질의 1차 용량(D1)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 10 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 총 1차 용량의 40% 내지 60%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고 F1D1의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계;

투약 요법의 제2주 이내에 치료 단백질의 2차 용량(D2)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량(maximum weekly dose)의 1/2 이하이고, 제1 용량 분획(F1D2)은 총 2차 용량의 40% 내지 60%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 총 2차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고, F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 F1D2의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및

투약 요법의 후속 주(week)에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, F2D1은 F1D1의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, F2D1은 F1D1의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, F2D2는 F1D2의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, F2D2는 F1D2의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제3주인, 방법.

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제4주인, 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제14주인, 방법.

#### 청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제4주 내지 제36주 중 임의의 하나인, 방법.

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

투약 요법의 제3주 이내에 치료 단백질의 3차 용량(D3)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 3차 용량은

치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이상이고 치료 단백질의 최대 매주 용량 이하이며, 제1 용량 분획(F1D3)은 총 3차 용량의 40% 내지 60%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D3)은 총 3차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고, F2D3은 투약 요법의 제3주 동안 F1D3의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 투약 요법의 후속 주에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, F2D3은 F1D3의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 12**

제10항에 있어서, F2D3은 F1D3의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 13**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제4주인, 방법.

**청구항 14**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제14주인, 방법.

**청구항 15**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 후속 주는 투약 요법의 제4주 내지 제36주 중 임의의 하나인, 방법.

**청구항 16**

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 3차 용량은 투약 요법의 제4주 내지 제12주 이내에 단일 용량으로서 투여되는, 방법.

**청구항 17**

투약 요법에서 치료 단백질을 대상체에게 투여하여 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키는 방법으로서, 상기 방법은

투약 요법의 제1주 이내에 치료 단백질의 1차 용량(D1)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 10 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 총 1차 용량의 40% 내지 60%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고 F1D1의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계;

투약 요법의 제2주 이내에 치료 단백질의 2차 용량(D2)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량과 동일하고, 제1 용량 분획(F1D2)은 총 2차 용량의 40% 내지 60%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 총 2차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고, F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 F1D2의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및

투약 요법의 후속 주에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 매주 기(weekly phase) 동안 1주 내지 8주, 1주 내지 12주, 또는 1주 내지 16주 동안 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법의 유지기(maintenance phase) 동안 2주마다 1회 단일 용량으로서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지기는

투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따르는, 방법.

**청구항 20**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법의 유지기 동안 3주마다 1회 단일 용량으로서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지기는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따르는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 투약 요법의 유지기 동안 4주마다 1회 단일 용량으로서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지기는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따르는, 방법.

**청구항 22**

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유지기는 적어도 24주인, 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 상기 유지기는 24주인, 방법.

**청구항 24**

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1차 용량(D1)은 1 mg인, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 2차 용량(D2)은 20 mg인, 방법.

**청구항 26**

제10항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차 용량은 40 mg인, 방법.

**청구항 27**

제10항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차 용량은 80 mg인, 방법.

**청구항 28**

제10항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차 용량은 160 mg인, 방법.

**청구항 29**

제10항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 3차 용량은 320 mg인, 방법.

**청구항 30**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, F1D1은 총 1차 용량의 50%를 포함하고, F2D1은 총 1차 용량의 50%를 포함하는, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, F1D2는 총 2차 용량의 50%를 포함하고, F2D2는 총 2차 용량의 50%를 포함하는, 방법.

**청구항 32**

제10항 내지 제16항 또는 제18항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, F1D3은 총 3차 용량의 50%를 포함하고, F2D3은 총 3차 용량의 50%를 포함하는, 방법.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단백질의 최대 매주 용량은 5 mg 내지 320 mg인, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 치료 단백질의 최대 매주 용량은 6 내지 320 mg, 10 내지 320 mg, 5 내지 40 mg, 5 내지 80 mg, 5 내지 160 mg, 12 내지 40 mg, 18 내지 80 mg, 40 내지 80 mg, 80 내지 160 mg, 160 내지 320 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 12 mg, 18 mg, 27 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg, 480 mg 또는 640 mg인, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 상기 최대 매주 용량은 80 mg인, 방법.

**청구항 36**

제34항에 있어서, 상기 최대 매주 용량은 160 mg인, 방법.

**청구항 37**

제34항에 있어서, 상기 최대 매주 용량은 320 mg인, 방법.

**청구항 38**

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 용량 또는 용량 분획은 1시간 내지 6시간의 기간에 걸쳐 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 암, 예를 들어, 혈액암으로 진단받은 적이 있는, 방법.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 상기 암은 B-세포 악성물인, 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 상기 B-세포 악성물은 CD20+ B-세포 악성물인, 방법.

**청구항 42**

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 암은 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 원발성 종격동 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 림프모구성 림프종, 또는 발덴스트롬 거대글로블린혈증인, 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 여포성 림프종(FL)으로 진단받은 적이 있는, 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 FL은 등급 1-3a인, 방법.

**청구항 45**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)으로 진단받은 적이 있는, 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 상기 대상체는 선행 CAR-T 치료법에 실패하였던, 방법.

**청구항 47**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 외투 세포 림프종(MCL)으로 진단받은 적이 있는, 방법.

**청구항 48**

제47항에 있어서, 상기 대상체는 선행 브루톤 티로신 키나제(BTK; Bruton tyrosine kinase) 저해제 치료법에 실패하였던, 방법.

**청구항 49**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 변연부 림프종(MZL)으로 진단받은 적이 있는, 방법.

**청구항 50**

제39항에 있어서, 상기 암은 췌장 암종, 두경부암, 전립선암, 악성 신경교종, 골육종, 결장직장암, 위암, 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포 폐암, 비(非)-소세포 폐암, 활막 육종, 갑상선암, 유방암, 흑색종신경교종(melanomaglioma), 유방암, 편평세포 암종, 식도암, 투명 세포 신세포 암종(clear cell renal cell carcinoma), 혐색소성 신세포 암종(chromophobe renal cell carcinoma), 호산성 과립세포종(oncocytoma), 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 요로상피세포 암종, 방광 선암종, 또는 방광 소세포 암종으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 51**

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간 성인인, 방법.

**청구항 52**

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단백질은 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 상기 항체는 완전 인간 항체인, 방법.

**청구항 54**

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 항체는 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 방법.

**청구항 55**

제54항에 있어서, 상기 이중특이적 항체 또는 항원-결합 단편의 제1 항원-결합 아암은 T-세포 항원에 결합하는, 방법.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 상기 T-세포 항원은 CD3인, 방법.

**청구항 57**

제55항에 있어서, 상기 T-세포 항원은 CD28인, 방법.

**청구항 58**

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이중특이적 항체 또는 항원-결합 단편의 제2 항원-결합 아암은 종양 세포 항원에 결합하는, 방법.

**청구항 59**

제58항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 AFP, ALK, BAGE 단백질, BCMA, BIRC5(서바이빈(survivin)), BIRC7, β-카테닌, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 카르보닉 안하이드라제(carbonic anhydrase) IX, 카스파제-8, CALR,

CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD40, CD70, CDK4, CEA, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질(예를 들어, GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸(glypican)-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예를 들어, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, 및 -12), MART-1, 메소텔린(mesothelin), ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF- $\beta$ , TMPRSS2, 톰슨-뉴벨(thompson-nouvelle) 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나제, 및 유로플라킨(uroplakin)-3으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 CD20인, 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-CD20 x 항-CD3 항체인, 방법.

**청구항 62**

제61항에 있어서, 상기 항-CD20 x 항-CD3 항체는 REGN1979, 또는 REGN1979의 HCVR/LCVR을 포함하는 항체, 또는 REGN1979의 CDR을 포함하는 항체인, 방법.

**청구항 63**

제59항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 BCMA인, 방법.

**청구항 64**

제63항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-BCMA x 항-CD3 항체인, 방법.

**청구항 65**

제59항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 PSMA인, 방법.

**청구항 66**

제65항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-PSMA x 항-CD3 항체인, 방법.

**청구항 67**

제59항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 MUC16인, 방법.

**청구항 68**

제67항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-MUC16 x 항-CD3 항체인, 방법.

**청구항 69**

제59항에 있어서, 상기 종양 세포 항원은 STEAP2인, 방법.

**청구항 70**

제69항에 있어서, 상기 이중특이적 항체는 항-STEAP2 x 항-CD3 항체인, 방법.

**청구항 71**

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 약 2000 mcg/L 이상의 혈청 농도에서 유지되는, 방법.

**청구항 72**

제71항에 있어서, 상기 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 약 2600 mcg/L 이

상의 혈청 농도에서 혈청 농도에서 유지되는, 방법.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 상기 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 적어도 약 3700 mcg/L의 평균 혈청 농도에서 유지되는, 방법.

**청구항 74**

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단백질은 스테로이드, 항-히스타민, 아세타미노펜, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), IL-6 길항제, 또는 IL-6R 길항제로부터 선택되는 제2 제제와 조합되어 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 75**

제74항에 있어서, 상기 스테로이드는 텍사메타손이거나, 상기 NSAID는 인도메타신인, 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 상기 텍사메타손은 상기 제1 용량 분획(F1D1) 전 약 1시간 내지 3시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 77**

제75항에 있어서, 상기 텍사메타손은 F1D1, F2D1, F1D2, 및 F2D2 전 약 1시간 내지 3시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 78**

제75항에 있어서, 상기 텍사메타손은 F1D1, F2D1, F1D2, F2D2, F1D3, 및 F2D3 전 약 1시간 내지 3시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 79**

제74항에 있어서, 상기 IL-6 길항제는 항-IL-6 항체이거나, 상기 IL-6R 길항제는 항-IL-6R 항체인, 방법.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 상기 항-IL-6R 항체는 사릴루맙(sarilumab)인, 방법.

**청구항 81**

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 제제의 투여는, 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 제1 투여 후 배제되는(eliminated), 방법.

**청구항 82**

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 단백질은 제2 치료제와 조합되어 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

**청구항 83**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 리투시맙(rituximab), 오비누투주맙(obinutuzumab), 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 벤다무스틴, 레날리도마이드(lenalidomide), 클로람부실, 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이델랄리십(idelalisib), 코파늘리십(copanlisib), 두벨리십(duvelisib), 에토포사이드(etoposide), 메틸프레드니솔론, 시타라빈, 시스플라틴(cisplatin), 메스나(mesna), 이포스파미드(ifosfamide), 미톡산트론(mitoxantrone), 및 프로카바진(procarbazine) 중 적어도 하나를 포함하는, 방법.

**청구항 84**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손의 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 85**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 이포스파미드, 시스플라틴 및 에토포사이드의 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 86**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 겐시타빈과 옥살리플라틴의 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 87**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 레날리도마이드와 리투시맙의 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 88**

제82항에 있어서, 상기 제2 치료제는 레날리도마이드인, 방법.

**청구항 89**

대상체에서 B 세포암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은

B 세포암으로 진단된 대상체를 선별하는 단계; 및

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항의 방법에 따라 치료 단백질을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 90**

제89항에 있어서, 상기 대상체는 항암 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

**청구항 91**

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 대상체는 이전의 치료에 불응성이거나 이전의 치료 후 재발되었던, 방법.

**청구항 92**

제89항에 있어서, 상기 대상체는 항-CD20 항체 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

**청구항 93**

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 CAR-T 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있는, 방법.

**청구항 94**

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B 세포암은 여포성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 95**

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 등급 3 CRS 및 IRR의 발생률은 10% 미만인, 방법.

**청구항 96**

제95항에 있어서, 등급 3 CRS 및 IRR의 발생률은 7.5% 미만 또는 7% 미만인, 방법.

**청구항 97**

제95항 또는 제96항에 있어서, 상기 최대 매주 용량은 80 mg 이상인, 방법.

**청구항 98**

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 용량으로서 투여되는 임의의 용량은 1시간 이하 이내에 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 서열 목록 참조

[0002] 본 출원은 2019년 8월 30일에 생성되었고 162,944 바이트를 포함하는 파일 10496W001-서열로서 컴퓨터 판독 가능 형태로 제출된 서열 목록을 참조로서 포함한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 의학 분야에 포함되고, 면역치료를 받는 환자에서 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 존재비(prevalence) 및 중증도를 경감시키는 치료적 항체(예를 들어, T 세포를 표적화하는 이중특이적 항체)에 대한 투약 전략 및 투여 요법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 사이토카인 방출 증후군(CRS)은 소정의 약물을 포함하여 여러 가지 인자들에 의해 촉발될 수 있는 전신 염증 반응이다. T 세포-활성화 압 면역치료법은 CRS의 특히 높은 위험을 보유하고, 이 CRS는 통상 이중특이적 항체 또는 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포가 이의 항원에 결합하고 방관자 면역 세포 및 비-면역 세포, 예컨대 내피 세포의 후속적인 활성화에 의해 유도되는 표적-상(on-target) 효과로 인한 것이다. 방관자 세포의 활성화는 광범위한 사이토카인의 대량 방출을 초래한다. IL-6, IL-10, 및 인터페론(IFN)- $\gamma$ 는, CRS를 갖는 환자의 혈청에서 상승되는 것으로 일관되게 발견되는 코어 사이토카인 중에 있다. 종양 세포에 대한 T 세포-활성화 치료법을 이용하면, CRS는 활성화된 T 세포 또는 종양 세포 자체에 의한 IFN- $\gamma$ 의 대량 방출에 의해 촉발된다. 분비된 IFN- $\gamma$ 는 다른 면역 세포, 가장 중요하게는 대식세포의 활성화를 유도하고, 이는 다시 말해 과도한 양의 추가 사이토카인, 예컨대 IL-6, TNF- $\alpha$ , 및 IL-10을 생성한다. IL-6는 특히, 혈관 누출(vascular leakage), 및 파종성 혈관내 응고(disseminated intravascular coagulation)를 유도하는 보체 및 응고 캐스케이드의 활성화를 포함하여 CRS의 많은 주요 증상에 기여한다. 게다가, IL-6는 심근 기능장애(myocardial dysfunction)를 촉진함으로써 심근병증에 기여하는 경향이 있다. 문헌[Shimabukaro-Vornhagen 등, *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 6:56, pp. 1-14, 2018]. 일부 경우, CRS와 관련된 증상은 이러한 증상이 주입 시작 후 6시간 미만차에 발생한다면 주입-관련 반응(IRR)로 명명되고, 이러한 증상이 주입 시작 후 6시간차로부터 계속 발생한다면 CRS로 명명된다.

[0006] 압 면역치료법의 독성의 관리는 힘든 임상 문제이다. CRS 또는 IRR을 경감시키는 것은 소정의 치료 양식, 예를 들어, CAR T 세포 및 T 세포를 표적화하는 이중특이적 항체를 투여하는 것의 특징이다. 저등급 CRS는 일반적으로 항-히스타민, 해열제 및 유체로 증상적으로 치료된다. 중증 CRS는 즉각적이고 공격적인 치료를 필요로 하는 생명-위협적 부작용을 나타낼 수 있다. 종양 부담(tumor burden)의 감소, 투여되는 치료법의 용량에 대한 제한, 및 스테로이드에 의한 전투약(premedication)은 항-사이토카인 치료의 사용과 같이 중증 CRS의 발생률을 감소시켰다. 항-IL-6 항체인 토실리주맙(tocilizumab)은 일부 상황에서 중증 CRS에 대한 표준 초기 치료가 되었다. 그러나, 사이토카인 활성을 최소화하기 위한 용량 제한 및 치료의 사용은 면역치료법의 효능에 유해 효과를 갖는다. 그러므로, 면역치료법의 치료적 이익에 악영향을 주지 않으면서 CRS의 잠재적인 생명-위협 효과를 경감시키기 위한 대안적인 전략에 대한 필요성이 남아 있다.

**발명의 내용**

[0007] 일 양태에서, 본 발명은 투약 요법(dosing regimen)에서 치료 단백질을 대상체에게 투여하여 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) 투약 요법의 제1주 이내에 치료 단백질의 1차 용량(D1)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 10 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 총 1차 용량의 40% 내지 60%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고 F1D1의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (ii) 투약 요법의 제2주 이내에 치료 단백질의 2차 용량(D2)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이하이고, 제1 용량 분획(F1D2)은 총 2차 용량의 40% 내지 60%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 총 2차 용량의 잔존 40% 내지 60%를

포함하고, F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 F1D2의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (iii) 투약 요법의 후속 주(week)에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0008] 일부 경우, F2D1은 F1D1의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, F2D1은 F1D1의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, F2D2는 F1D2의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, F2D2는 F1D2의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제3주이다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제4주이다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제14주이다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제4주 내지 제36주 중 임의의 하나이다.

[0009] 일부 구현예에서, 상기 방법은 추가로, (i) 투약 요법의 제3주 이내에 치료 단백질의 3차 용량(D3)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 3차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이상이고 치료 단백질의 최대 매주 용량 이하이며, 제1 용량 분획(F1D3)은 총 3차 용량의 40% 내지 60%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D3)은 총 3차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고, F2D3은 투약 요법의 제3주 동안 F1D3의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (ii) 투약 요법의 후속 주에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0010] 일부 경우, F2D3은 F1D3의 투여 후 24시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, F2D3은 F1D3의 투여 후 18시간 내지 72시간차에 상기 대상체에게 투여된다.

[0011] 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제4주이다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제14주이다. 일부 경우, 후속 주는 투약 요법의 제4주 내지 제36주 중 임의의 하나이다. 다양한 구현예에서, 3차 용량은 투약 요법의 제4주 내지 제12주 이내에 단일 용량으로서 투여된다.

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키기 위해 투약 요법에서 치료 단백질을 대상체에게 투여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) 투약 요법의 제1주 이내에 치료 단백질의 1차 용량(D1)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 10 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 총 1차 용량의 40% 내지 60%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 잔존 40% 내지 60%를 포함하고 F1D1의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (ii) 투약 요법의 제2주 이내에 치료 단백질의 2차 용량(D2)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량과 동일하고, 제1 용량 분획(F1D2)은 총 2차 용량의 50%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 총 2차 용량의 잔존 50%를 포함하고, F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 F1D2의 투여 후 12시간 내지 96시간차에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (iii) 투약 요법의 후속 주(week)에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 일 양태에서, 본 발명은 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키기 위해 투약 요법에서 치료 단백질을 대상체에게 투여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 (i) 투약 요법의 제1주 이내에 치료 단백질의 1차 용량(D1)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 10 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, D1은 제1주 이내에 후속 일자에 다중 용량 분획(예를 들어, F1D1, F2D1, F3D1, F4D1, F5D1)으로 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (ii) 투약 요법의 제2주 이내에 치료 단백질의 2차 용량(D2)의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량 이하이고 제2주 이내에 후속 일자에 다중 용량 분획(예를 들어, F1D2, F2D2, F3D2, F4D2, F5D2)으로 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (iii) 투약 요법의 후속 주에서 치료 단백질의 최대 매주 용량(MD)을 MD의 다중 용량으로서 또는 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 일부 구현예에서, 투약 요법의 제1주, 제2주 또는 제3주 동안 제2 용량 분획(F2)은 제1 용량 분획(F1)의 투여 후 12시간 내지 96시간(예를 들어, 24시간 내지 72시간)차에 상기 대상체에게 투여되며, 선택적으로 제3 용량 분획(F3)은 상기 제2 용량 분획(F2)의 투여 후 24시간 이상차에 상기 대상체에게 투여되고, 선택적으로 제4 용량 분획(F4)은 상기 제3 용량 분획(F3)의 투여 후 24시간 이상차에 상기 대상체에게 투여되며, 선택적으로 제5 용량 분획(F5)은 상기 제4 용량 분획(F4)의 투여 후 24시간 이상차에 상기 대상체에게 투여된다.

[0015] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 투약 요법의 유지기(maintenance phase) 동안 하나 이상의 "유지" 용량을 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 상기 유지기는 상기 요법의 매주 기(weekly phase)의 완료 후 뒤따른다.

일부 경우, 각각의 유지 용량은 직전(immediately preceding) 용량 후 2주, 3주 또는 4주차에 투여된다. 일 구현예에서, 상기 유지 용량은 단일 용량으로서 투여되는 치료 단백질의 최대 매주 용량이다.

[0016] 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량(MD)은 투약 요법의 매주 기 동안 1주 내지 8주, 1주 내지 12주, 또는 1주 내지 16주 동안 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 유지기 동안 2주마다 1회 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여되며, 상기 유지기는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따른다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 유지기 동안 3주마다 1회 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여되며, 상기 유지기는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따른다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 유지기 동안 4주마다 1회 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여되며, 상기 유지기는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따른다. 일부 구현예에서, 유지기는 86주 이하의 기간이다. 일부 구현예에서, 유지기는 87주 이하의 기간이다. 일부 구현예에서, 유지기는 88주 이하의 기간이다. 일부 구현예에서, 유지기는 86주 초과, 100주 초과, 150주 초과, 200주 초과, 또는 250주 초과이다. 일부 구현예에서, 유지기는 적어도 24주이다. 일부 구현예에서, 유지기는 24주이다.

[0017] 다양한 구현예에서, 1차 용량은 1 mg이다. 다양한 구현예에서, 2차 용량은 20 mg이다. 다양한 구현예에서, 3차 용량은 40 mg이다. 다양한 구현예에서, 3차 용량은 80 mg이다. 다양한 구현예에서, 3차 용량은 160 mg이다. 다양한 구현예에서, 3차 용량은 320 mg이다.

[0018] 다양한 구현예에서, F1D1은 총 1차 용량의 50%를 포함하고, F2D1은 총 1차 용량의 50%를 포함한다. 다양한 구현예에서, F1D2는 총 2차 용량의 50%를 포함하고, F2D2는 총 2차 용량의 50%를 포함한다. 다양한 구현예에서, F1D3은 총 3차 용량의 50%를 포함하고, F2D3은 총 3차 용량의 50%를 포함한다.

[0019] 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량(MD)은 5 mg 내지 320 mg이다. 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 6 내지 320 mg, 10 내지 320 mg, 5 내지 40 mg, 5 내지 80 mg, 5 내지 160 mg, 12 내지 40 mg, 18 내지 80 mg, 40 내지 80 mg, 80 내지 160 mg, 160 내지 320 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 12 mg, 18 mg, 27 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg 또는 320 mg이다. 일부 구현예에서, 최대 매주 용량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 최대 매주 용량은 160 mg이다. 일부 구현예에서, 최대 매주 용량은 320 mg이다.

[0020] 일부 경우, 치료 단백질의 유지 용량은 5 mg 내지 320 mg이다. 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 유지 용량은 6 내지 320 mg, 10 내지 320 mg, 5 내지 40 mg, 5 내지 80 mg, 5 내지 160 mg, 12 내지 40 mg, 18 내지 80 mg, 40 내지 80 mg, 80 내지 160 mg, 160 내지 320 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 12 mg, 18 mg, 27 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg 또는 320 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 160 mg이다. 일부 구현예에서, 유지 용량은 320 mg이다.

[0021] 일부 경우, 각각의 용량 또는 용량 분획은 1시간 내지 6시간의 기간에 걸쳐 상기 대상체에게 투여된다.

[0022] 일부 구현예에서, 상기 대상체는 암으로 진단된 적이 있었다. 일부 경우, 상기 암은 B-세포 악성물이다. 일부 경우, 상기 B-세포 악성물은 CD20+ B-세포 악성물이다. 일부 경우에, 상기 암은 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 원발성 종격동 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 림프모구성 림프종, 또는 버킷 림프종이다. 일부 경우, 암은 췌장 암종, 두경부암, 전립선암, 악성 신경교종, 골육종, 결장직장암, 위암, 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포 폐암, 비(非)-소세포 폐암, 활막 육종, 갑상선암, 유방암, 흑색종신경교종(melanoglioma), 유방암, 편평세포 암종, 식도암, 투명 세포 신세포 암종(clear cell renal cell carcinoma), 혈색소성 신세포 암종(chromophobe renal cell carcinoma), 호산성 과립세포종(oncocytoma), 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 요로상피세포 암종, 방광 선암종, 또는 방광 소세포 암종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 여포성 림프종(FL)으로 진단된 적이 있었다. 일부 경우, FL은 등급 1-3a이다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)으로 진단된 적이 있었다. 일 구현예에서, 상기 대상체는 재발형/불응성 DLBCL로 진단된 적이 있었다. 일부 경우, DLBCL로 진단된 대상체는 선행 CAR-T 치료법에 실패하였다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 외투 세포 림프종(MCL)으로 진단된 적이 있었다. 일부 경우, MCL로 진단된 대상체는 선행 브루톤 티로신 키나제(BTK; Bruton tyrosine kinase) 저해제 치료법에 실패하였다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 변연부 림프종(MZL)으로 진단된 적이 있었다.

[0023] 일부 경우, 상기 대상체는 인간, 인간 성인, 또는 인간 소아(18세 미만의 연령)이다.

[0024] 다양한 구현예에서, 치료 단백질은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 경우, 상기 항체는 완전 인간 항

체이다. 일부 경우, 상기 항체는 이중특이적 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 상기 이중특이적 항체 또는 항원-결합 단편은 T-세포 항원에 결합하는 제1 항원-결합 아암(arm)을 포함한다. 일부 경우, 상기 T-세포 항원은 CD3이다. 일부 경우, 상기 T-세포 항원은 CD28이다. 일부 구현예에서, 상기 이중특이적 항체 또는 항원-결합 단편은 종양 세포 항원에 결합하는 제2 항원-결합 아암을 포함한다. 일부 경우, 종양 세포 항원은 AFP, ALK, BAGE 단백질, BCMA, BIRC5(서바이빈(survivin)), BIRC7,  $\beta$ -카테닌, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9, 카르보닉 안하이드라제(carbonic anhydrase) IX, 카스파제-8, CALR, CCR5, CD19, CD20(MS4A1), CD22, CD40, CD70, CDK4, CEA, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/Her2, ErbB3, ErbB4, ETV6-AML, EpCAM, EphA2, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질(예를 들어, GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸(glypican)-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, LMP2, MAGE 단백질(예를 들어, MAGE-1, -2, -3, -4, -6, 및 -12), MART-1, 메소텔린(mesothelin), ML-IAP, Muc1, Muc2, Muc3, Muc4, Muc5, Muc16(CA-125), MUM1, NA17, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PLAC1, PRLR, PRAME, PSMA(FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, STEAP1, STEAP2, TAG-72, TGF- $\beta$ , TMPRSS2, 톰슨-뉴벨(thompson-nouvelle) 항원(Tn), TRP-1, TRP-2, 티로시나제, 및 유로플라킨(uroplakin)-3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0025] 일부 구현예에서, 종양 세포 항원은 CD20이다. 일부 경우, 이중특이적 항체는 항-CD20 x 항-CD3 항체이다. 일부 경우, 상기 항-CD20 x 항-CD3 항체는 REGN1979이다.
- [0026] 일부 구현예에서, 종양 세포 항원은 BCMA이다. 일부 경우, 이중특이적 항체는 항-BCMA x 항-CD3 항체이다.
- [0027] 일부 구현예에서, 종양 세포 항원은 PSMA이다. 일부 경우, 이중특이적 항체는 항-PSMA x 항-CD3 항체이다.
- [0028] 일부 구현예에서, 종양 세포 항원은 MUC16이다. 일부 경우, 이중특이적 항체는 항-MUC16 x 항-CD3 항체이다.
- [0029] 일부 구현예에서, 종양 세포 항원은 STEAP2이다. 일부 경우, 이중특이적 항체는 항-STEAP2 x 항-CD3 항체이다.
- [0030] 다양한 구현예에서, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 약 2000 마이크로그램/리터(mcg/L) 이상의 혈청 농도에서 유지된다. 일부 경우, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 약 2600 mcg/L 이상의 혈청 농도에서 유지된다. 일부 구현예에서, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 약 3700 mcg/L 이상의 혈청 농도에서 유지된다.
- [0031] 일부 구현예에서, 치료 단백질은 스테로이드, 항-히스타민, 아세타미노펜, 비-스테로이드성 항-염증 약물(NSAID), IL-6 길항제, 또는 IL-6R 길항제로부터 선택되는 제2 제제와 조합되어 상기 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 스테로이드는 덱사메타손이다. 일부 경우, NSAID는 인도메타신(indomethacin)이다. 일부 경우, IL-6 길항제는 항-IL-6 항체이거나, IL-6R 길항제는 항-IL-6R 항체이다. 일부 구현예에서, 항-IL-6R 항체는 사릴루맙(sarilumab)이다. 다양한 구현예에서, 제2 제제의 투여는 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 제1 투여 후 배제된다(eliminated). 다른 구현예에서, 제2 제제는 치료 단백질의 투여 전에(예를 들어, F1D1, F2D1, F1D2, F2D2, F1D3, 및/또는 F2D3 전 약 1시간 내지 3시간차에) 투여된다. 더욱 다른 구현예에서, 치료 단백질은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12시간 이상의 기간에 걸쳐 주입에 의해 투여된다.
- [0032] 다양한 구현예에서, 치료 단백질은 제2 치료제와 조합되어 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는 리툭시맙(rituximab), 오비누투주맙(obinutuzumab), 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 프레드니솔론, 벤다무스틴, 레날리도마이드(lenalidomide), 클로람부실, 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이델랄리십(idelalisib), 코파놀리십(copanlisib), 두벨리십(duvelisib), 에토포사이드(etoposide), 메틸프레드니솔론, 시타라빈, 시스플라틴(cisplatin), 메스나(mesna), 이포스파미드(ifosfamide), 미톡산트론(mitoxantrone), 및 프로카바진(procarbazine) 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 경우, 제2 치료제는 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손의 조합을 포함한다. 일부 경우, 제2 치료제는 이포스파미드, 시스플라틴 및 에토포사이드의 조합을 포함한다. 일부 경우, 제2 치료제는 겐시타빈과 옥살리플라틴의 조합을 포함한다. 일부 경우, 제2 치료제는 레날리도마이드와 리툭시맙의 조합을 포함한다. 일부 경우, 제2 치료제는 레날리도마이드이다.
- [0033] 일 양태에서, 본 발명은 대상체에서 B 세포암을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 (a) B 세포암으로 진단된 대상체를 선별하는 단계; 및 (b) 투약 요법을 이용하는 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 방법에 따라 치료 단백질을 상기 대상체에게 투여하여, 사이토카인 방출 증후군 또는 주입-관련 반응의 부작용을 경감시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 항-CD20 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체는 CAR-T 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있다. 일부 경우, B 세포암은 여포성 림프종,

미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 및 변연부 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0034] 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 구현예에서, 등급 3 CRS 및 IRR의 발생률은 10% 미만이다. 일부 경우, 등급 3 CRS 및 IRR의 발생률은 7.5% 미만 또는 7% 미만이다. 일부 구현예에서, CRS 및 IRR의 발생률이 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7.5% 미만 또는 7% 미만일 때, 최대 매주 용량은 80 mg 이상이다. 임의의 구현예에서, 단일 용량으로서 투여되는 임의의 용량은 1시간 이하 이내에 투여될 수 있다.

[0035] 다양한 구현예에서, 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 구현예의 임의의 특징 또는 구성요소는 조합될 수 있으며, 이러한 조합은 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 상기 또는 본원에서 논의된 임의의 특정 값은 상기 또는 본원에서 논의된 또 다른 관련 값과 조합되어, 범위의 상부 말단과 하부 말단을 나타내는 값을 갖는 범위를 지칭하고, 이러한 범위는 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다. 본원에서 논의된 임의의 방법에 사용하기 위한 치료 단백질, 또는 본원에 논의된 임의의 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 치료 단백질의 용도 또한 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다.

[0036] 다른 구현예는 하기의 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0037] 도 1은 다양한 용량 수준에서 REGN1979에 의한 제1의 5주 치료법 동안 CRS/IRR의 발생률을 예시한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0038] 본 방법이 기재되기 전에, 본 발명은 기재된 특정 방법 및 실험 조건으로 제한되지 않으며, 이러한 방법 및 조건이 달라질 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 본 발명의 범위는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 본원에 사용된 용어는 단지 특정 구현예를 설명하는 목적을 위한 것이며, 제한하려는 의도는 아님을 이해해야 한다.

[0039] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다. 용어 "약"은 특정한 나열된 수치에 관하여 사용될 때, 그 값이 나열된 값과 1% 이하만큼 달라질 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 표현 "약 100"은 99과 101 및 그 사이의 모든 값(예를 들어, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4 등)을 포함한다.

[0040] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질은 이제 설명된다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 출원 및 비-특허 공개는 그 전문이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0041] 표현 "CD3"은 다분자 T 세포 수용체(TCR)의 일부로서 T 세포 상에서 발견되고 4 가지 수용체 사슬: CD3-입실론, CD3-델타, CD3-제타 및 CD3-감마 중 2개의 회합으로 형성된 동종이량체 또는 이종이량체로 구성되는 항원을 지칭한다. 인간 CD3-입실론은 SEQ ID NO: 1에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하며; 인간 CD3-델타는 SEQ ID NO: 2에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하고; 인간 CD3-제타는 SEQ ID NO: 3에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하며; CD3-감마는 SEQ ID NO: 4에 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다.

[0042] 본원에서 단백질, 폴리펩타이드 및 단백질 단편에 대한 모든 지칭은 비-인간 종으로부터 유래된 것으로 분명하게 명시되지 않는 한, 각각의 단백질, 폴리펩타이드 또는 단백질 단편의 인간 버전을 지칭하고자 한다. 그러므로, 표현 "CD3"은 비-인간 종, 예를 들어, "마우스 CD3", "원숭이 CD3" 등으로부터 유래된 것으로 명시되지 않는 한, 인간 CD3을 의미한다.

[0043] "CD3에 결합하는 항원-결합 도메인", "CD3에 결합하는 항체" 또는 "항-CD3 항체"는 단일 CD3 서브유닛(예를 들어, 입실론, 델타, 감마 또는 제타)을 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편, 뿐만 아니라 2개의 CD3 서브유닛(예를 들어, 감마/입실론, 델타/입실론, 및 제타/제타 CD3 이량체)의 이량체성 복합체를 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 본 발명의 항체 및 이의 항원-결합 단편은 가용성 CD3 및/또는 세포 표면 발현된 CD3에 결합할 수 있다. 가용성 CD3은, 막관통 도메인이 결여되어 있거나 다르게는 세포막과 해리된, 천연 CD3 단백질뿐만 아니라 재조합 CD3 단백질 변이체, 예컨대, 단량체성 및 이량체성 CD3 작제물을 포함한다.

[0044] 표현 "CD20"은 성숙한 B 세포의 세포막 상에서 발현되는 비-글리코실화된 인단백질(phosphoprotein)이다. CD20은, 이것이 95% 초과와 B-세포 비-호지킨 림프종(NHL) 및 다른 B-세포 악성물에 의해 발현되지만 전구체 B-세포, 수지상 세포 및 혈장 세포 상에서는 존재하지 않기 때문에, B 세포 종양-관련 항원인 것으로 간주된다.

인간 CD20 단백질은 SEQ ID NO: 5에 제시된 아미노산 서열을 갖는다.

- [0045] "CD20에 결합하는 항원-결합 도메인", "CD20에 결합하는 항체" 또는 "항-CD20 항체"는 CD20을 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0046] 표현 "BCMA"는 B-세포 성숙화 항원을 지칭한다. BCMA(TNFRSF17 및 CD269로도 알려져 있음)는 악성 형질 세포 상에서 발현되는 세포 표면 단백질이고, B 세포 성숙 및 면역글로불린-생성 혈장 세포로의 분화를 조절하는 데 있어서 중심적인 역할을 한다. 인간 BCMA의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 6에 제시되어 있다.
- [0047] "BCMA에 결합하는 항원-결합 도메인", "BCMA에 결합하는 항체" 또는 "항-BCMA 항체"는 BCMA를 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0048] 표현 "PSMA"는 폴레이트 하이드롤라제 1(FOLH1)로도 알려진 전립선-특이적 막 항원을 지칭한다. PSMA는 전립선 상피 세포에서 고도로 발현되고 전립선암에 대한 세포-표면 마커인 내재적, 비-박리성(non-shed) 막 당단백질이다. 인간 PSMA의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 7에 제시되어 있다.
- [0049] "PSMA에 결합하는 항원-결합 도메인", "PSMA에 결합하는 항체" 또는 "항-PSMA 항체"는 PSMA를 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0050] 표현 "MUC16"은 뮤신 16을 지칭한다. MUC16은 난소암에서 고도로 발현되는 단일 막관통 도메인 고도로 글리코실화된 내재적 막 당단백질이다. 인간 MUC16의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 8에 제시되어 있다.
- [0051] "MUC16에 결합하는 항원-결합 도메인", "MUC16에 결합하는 항체" 또는 "항-MUC16 항체"는 MUC16을 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0052] 표현 "STEAP2"는 전립선의 6-막관통 상피 항원 2를 지칭한다. STEAP2는 전립선 상피 세포에서 고도로 발현되고 전립선암에 대한 세포-표면 마커인 내재적, 6-막관통-경유(spanning) 단백질이다. STEAP2는 인간에서 염색체 영역 7q21에 위치한 *STEAP2* 유전자에 의해 인코딩되는 490-아미노산 단백질이다. 인간 STEAP2의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 9에 제시되어 있다.
- [0053] "STEAP2에 결합하는 항원-결합 도메인", "STEAP2에 결합하는 항체" 또는 "항-STEAP2 항체"는 STEAP2를 특이적으로 인식하는 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0054] 용어 "치료 단백질"은 대상체에서 임의의 병태, 질환 또는 장애를 예방하거나, 치료하거나 호전시키는 데 사용되는 항체와 이의 항원-결합 단편, 및 이중특이적 항체와 이의 항원-결합 단편을 포함하는 임의의 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0055] 용어 "항원-결합 분자"는, 예를 들어, 이중특이적 항체를 포함하는 항체 및 항체의 항원-결합 단편을 포함한다.
- [0056] 용어 "항체"는 특정 항원(예를 들어, CD20, BCMA, PSMA, MUC16, STEAP2 또는 CD3)에 특이적으로 결합하거나 이와 상호작용하는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 임의의 항원-결합 분자 또는 분자 복합체를 의미한다. 용어 "항체"는 이항화 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩타이드 사슬인 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 면역글로불린 분자, 뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)를 포함한다. 용어 "항체"는 또한, 이항화 결합에 의해 상호-연결된 4개의 폴리펩타이드 사슬인 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)로 구성된 면역글로불린 분자를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는  $V_H$ 로 약칭) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  및  $C_{H3}$ 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는  $V_L$ 로 약칭) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인( $C_L1$ )을 포함한다.  $V_H$  및  $V_L$  영역은, 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 보다 보존된 영역이 개재된(interspersed), 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 초가변 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의  $V_H$  및  $V_L$ 은 아미노-말단부터 카복시-말단까지 하기 순서: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 이루어진다. 본 발명의 상이한 구현예에서, 항체(또는 이의 항원-결합 부분)의 FR은 인간 생식계열 서열과 동일할 수 있거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 공통(consensus) 서열은 2개 이상의 CDR의 병렬 분석에 기초하여 정의될 수 있다. 용어 "항체"는 다르게 주지되지 않는 한 "이중특이적 항체"를 포함한다.
- [0057] 용어 "항체"는 또한, 완전(full) 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 획득 가능한, 합성적인, 또는 유전적으로 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결

합 단편은 예를 들어, 단백분해 절단(proteolytic digestion)과 같은 임의의 적합한 표준 기법, 또는 항체 가변 및 선택적으로 불변 도메인을 인코딩하는 DNA의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전공학적 기법을 사용하여 완전 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/있거나, 예를 들어 상업적인 출처인 DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리 포함)로부터 용이하게 입수 가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는, 예를 들어, 하나 이상의 가변 도메인 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성(configuration)으로 배열시키기 위해, 또는 코돈을 도입하기 위해, 시스테인 잔기를 생성하기 위해, 아미노산을 변형, 첨가 또는 결실시키는 등을 수행하기 위해 화학적으로 또는 분자생물학 기법을 사용함으로써 시퀀싱되고, 조작될 수 있다.

[0058] 표현 "이중특이적 항원-결합 분자"는 적어도 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 단백질, 폴리펩타이드 또는 분자 복합체를 지칭한다. 이중특이적 항원-결합 분자 내의 각각의 항원-결합 도메인은 단독으로 또는 하나 이상의 부가적인 CDR 및/또는 FR과 조합되어 특정 항원에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 CDR을 포함한다. 이중특이적 항원-결합 분자는 이중특이적 항체를 포함한다.

[0059] 항원-결합 단편의 비제한적인 예는: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')<sub>2</sub> 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가 변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 구성된 최소 인식 단위(예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역(CDR), 예컨대 CDR3 펩타이드) 또는 구속형(constrained) FR3-CDR3-FR4 펩타이드를 포함한다. 다른 조작된 분자, 예컨대 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결합 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 디아바디(diabody), 트리아바디(triobody), 테트라바디(tetrabody), 미니바디(minibody), 나노바디(nanobody)(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈식 면역약제(SMIP; small modular immunopharmaceutical), 및 상어 가변 IgNAR 도메인이 또한, 표현 "항원-결합 단편" 내에 포괄된다.

[0060] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성을 가질 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 이와 프레임을 맞춘 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V<sub>L</sub> 도메인과 회합된 V<sub>H</sub> 도메인을 갖는 항원 결합 단편에서, V<sub>H</sub> 도메인 및 V<sub>L</sub> 도메인은 서로에 대해 임의의 적합한 배열로 배치될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체성일 수 있고 V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>, V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> 이량체 또는 V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub> 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성 V<sub>H</sub> 도메인 또는 V<sub>L</sub> 도메인을 함유할 수 있다.

[0061] 소정의 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 도메인 및 불변 도메인의 비제한적인 예시적인 구성은 (i) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1; (ii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2; (iii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>3; (iv) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (v) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vi) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vii) V<sub>H</sub>-C<sub>L</sub>; (viii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1; (ix) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2; (x) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>3; (xi) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (xii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (xiii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; 및 (xiv) V<sub>L</sub>-C<sub>L</sub>을 포함한다. 상기 나열된 임의의 예시적인 구성을 비롯한 가변 도메인 및 불변 도메인의 임의의 구성에서, 가변 도메인 및 불변 도메인은 서로 직접 연결될 수 있거나, 완전 또는 부분 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 도메인 및/또는 불변 도메인 사이의 가요성 또는 반-가요성 연결을 초래하는, 적어도 2개(예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40 또는 60개 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 단량체성 V<sub>H</sub> 도메인 또는 V<sub>L</sub> 도메인과 (예를 들어, 이황화 결합(들)에 의해) 비-공유 회합된 상기 나열된 임의의 가변 도메인 및 불변 도메인 구성의 동종이량체 또는 이종이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0062] 완전 항체 분자와 마찬가지로, 항원-결합 단편은 단일특이적 또는 다중특이적(예를 들어, 이중특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 전형적으로, 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서, 각각의 가변 도메인은 별개의 항원에, 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이중특이적 항체 형식을 포함한 임의의 다중특이적 항체 형식은 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 당업계에서 이용 가능한 일상적인 기법을 사용하여 개조될 수 있다.

[0063] 본 발명의 항체는 보체-의존적 세포독성(CDC) 또는 항체-의존적 세포-매개 세포독성(ADCC)을 통해 작용할 수 있다. "보체-의존적 세포독성"(CDC)은 보체의 존재 하에 본 발명의 항체에 의한 항원-발현 세포의 용해를 지칭한다. "항체-의존적 세포-매개 세포독성"(ADCC)은 Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK: Natural Killer) 세포, 호중구 및 대식세포)가 표적 세포 상의 결합된 항체를 인식하고, 이로써 표적 세포의 용해를 유발하는 세포-매개 반응을 지칭한다. CDC 및 ADCC는 잘 알려져 있고 당업계에서 이용 가능

한 검정법을 사용하여 측정될 수 있다. (예를 들어, 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호, 및 문헌 [Clynes 등, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:652- 656] 참조). 항체의 불변 영역은 보체를 고정시키고 세포-의존적 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어서 중요하다. 그러므로, 항체의 이소타입은 세포독성을 매개하기 위해 그것이 항체에 대해 바람직한지의 여부에 기초하여 선택될 수 있다. 본 개시내용의 항체는 인간 IgG 중쇄를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 상기 중쇄는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소타입(isotype) 일 수 있다.

[0064] 본 발명의 소정의 구현예에서, 항체 또는 이중특이적 항체는 인간 항체이다. 용어 "인간 항체"는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하고자 한다. 본 발명의 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이발생에 의해 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 예를 들어, CDR, 특히 CDR3에 포함할 수 있다. 그러나, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유류 종, 예컨대 마우스의 생식계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 프레임워크 서열 상에 이식되어 있는 항체를 포함하지 않고자 한다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체는 재조합 인간 항체일 수 있다. 용어 "재조합 인간 항체"는, 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에 추가로 기재됨), 재조합, 조합적 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기재됨), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식(transgenic)인 동물(예를 들어 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어 문헌[Taylor 등(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295] 참조) 또는 다른 DNA 서열로의 인간 면역글로불린 유전자 서열의 스플라이싱을 수반하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 항체와 같이 재조합 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 모든 인간 항체를 포함하고자 한다. 이러한 재조합 인간 항체는 인간 생식계열 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. 그러나 소정의 구현예에서, 이러한 재조합 인간 항체는 시험관내 돌연변이발생(또는 인간 Ig 서열에 대한 유전자이식 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이발생)을 받고, 그러므로, 재조합 항체의 V<sub>H</sub> 영역 및 V<sub>L</sub> 영역의 아미노산 서열은, 인간 생식계열 V<sub>H</sub> 서열 및 V<sub>L</sub> 서열로부터 유래되고 이와 관련이 있는 한편 생체내에서 인간 항체 생식계열 레파토리 내에서 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0066] 인간 항체는 흔히 이종성(heterogeneity)과 관련된 2 가지 형태로 존재할 수 있다. 제1 형태에서, 면역글로불린 분자는 약 150 kDa 내지 160 kDa의 안정한 4개 사슬 작체물을 포함하며, 이러한 작체물 내에서 이량체는 사슬간 중쇄 이황화 결합에 의해 함께 고정된다. 제2 형태에서, 이량체는 사슬간 이황화 결합을 통해 연결되지 않고, 공유 결합된 경쇄 및 중쇄로 이루어진 약 75 kDa 내지 80 kDa의 분자(반(half)-항체)가 형성된다. 이들 형태는 친화성 정제 후에도 분리하기가 극히 어려웠다.

[0067] 다양한 온전한 IgG 이소타입에서 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 이소타입과 관련된 구조적 차이로 인한 것이지만 이로 한정되는 것은 아니다. 인간 IgG4 힌지의 힌지 영역에서의 단일 아미노산 치환은 제2 형태(문헌[Angal 등 (1993) Molecular Immunology 30:105])의 출현을, 인간 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰되는 수준까지 유의하게 감소시킬 수 있다. 본 발명은 요망되는 항체 형태의 수율을 향상시키기 위해 예를 들어, 생성 시에 바람직할 수 있는 하나 이상의 돌연변이를 힌지, C<sub>H</sub>2 또는 C<sub>H</sub>3 영역에 갖는 항체를 포괄한다.

[0068] 본 발명의 항체는 단리된 항체일 수 있다. "단리된 항체"는 이의 천연 환경의 적어도 하나의 구성요소로부터 식별되고 분리되고/되거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들어, 유기체의 적어도 하나의 구성요소로부터, 또는 항체가 천연적으로 존재하거나 천연적으로 생성되는 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체는 본 발명의 목적을 위한 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한, 재조합 세포 내에서 *인 시추(in situ)* 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계를 받은 항체이다. 소정의 구현예에 따르면, 단리된 항체에는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0069] 본원에서 논의된 항체는 이러한 항체가 유래된 상응하는 생식계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는, 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 입수 가능한 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래된 항체 및 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은, 상기 항체가 유래된 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 또 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 종합적으로 "생식계열 돌연변이"로 지칭됨). 당업자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별적인 생식계열 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항

원-결합 단편을 용이하게 생성할 수 있다. 소정의 구현예에서,  $V_H$  도메인 및/또는  $V_L$  도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는, 상기 항체가 유래된 원래의 생식계열 서열에서 발견되는 잔기로 역돌연변이된다. 다른 구현예에서, 단지 소정의 잔기, 예를 들어 FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만 원래의 생식계열 서열로 역돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항체가 원래 유래되는, 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 본 발명의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에서 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예를 들어, 소정의 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래의 생식계열 서열과 상이한 소정의 다른 잔기는 유지되거나 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은, 일단 수득되면, 하나 이상의 요망되는 특성, 예컨대 향상된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 향상되거나 증강된 길항제성 또는 작용제성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 수득된 항체 또는 항원-결합 단편은 본 발명 내에 포괄된다.

[0070] 본 발명은 또한, 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 항체를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은, 본원에 제시된 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열과 비교하여, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 또는 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항체, WO 2014/047231 또는 WO 2017/053856에 개시된 항-CD3 항체, WO 2014/047231에 개시된 이중특이적 항-CD20 x 항-CD3 항체, WO 2017/023761에 개시된 항-PSMA 또는 항-PSMA x 항-CD3 항체, WO 2018/067331에 개시된 항-MUC16 또는 항-MUC16 x 항-CD3 항체, WO 2018/058001에 개시된 항-STEAP2 또는 항-STEAP2 x 항-CD3 항체, 또는 US 62/700,596(2018년 7월 19일에 출원됨)에 개시된 항-BCMA 또는 항-BCMA x 항-CD3 항체를 포함하며, 이들은 각각 참조로서 본원에 포함된다.

[0071] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역 내 특이적인 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 지칭한다. 단일 항원은 하나 초과와 에피토프를 가질 수 있다. 그러므로, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 영역에 결합할 수 있고, 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 형태적(conformational) 또는 선형일 수 있다. 형태적 에피토프는 선형 폴리펩타이드 사슬의 상이한 분절로부터 공간적으로 병치된 아미노산에 의해 생성된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 사슬에서 인접한 아미노산 잔기에 의해 생성된 에피토프이다. 소정의 상황에서, 에피토프는 항원 상에 당류, 포스포릴기 또는 설포닐기의 모이어티를 포함할 수 있다.

[0072] 핵산 또는 이의 단편을 지칭할 때 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은, 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실을 동반하여 또 다른 핵산(또는 이의 상보적 가닥)과 최적으로 정렬될 때, 하기에 논의된 바와 같이 FASTA, BLAST 또는 Gap과 같은 임의의 잘 알려진 서열 동일성 알고리즘에 의해 측정된 바와 같이, 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 약 96%, 97%, 98% 또는 99%에서 뉴클레오타이드 서열 동일성이 존재함을 나타낸다. 기준 핵산 분자와 실질적인 동일성을 갖는 핵산 분자는, 소정의 경우에, 기준 핵산 분자에 의해 인코딩되는 폴리펩타이드와 동일하거나 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 인코딩할 수 있다.

[0073] 폴리펩타이드에 적용된 바와 같이, 용어 "실질적인 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은, 2개의 펩타이드 서열이, 예컨대 디폴트 갭 중량을 사용하여 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬될 때, 적어도 95%의 서열 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 또는 99%의 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 달라진다. "보존적 아미노산 치환"은, 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환되는 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 달라지는 경우, 서열 동일성의 백분율 또는 유사성의 정도는 치환의 보존적 성질을 교정하기 위해 상향 조정될 수 있다. 이러한 조정을 수행하기 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로서 포함된 문헌[Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331]을 참조한다. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 가진 아미노산 그룹의 예는, (1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; (2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; (3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; (4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판; (5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌 및 히스티딘; (6) 산성 측쇄: 아스파르트레이트 및 글루타메이트, 및 (7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은, 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르트레이트 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는 본원에 참조

로서 포함된 문헌[Gonnet 등 (1992) Science 256: 1443-1445]에 개시된 PAM250 로그-유사 행렬에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "적당한 보존적" 대체는 PAM250 로그-유사 행렬에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0074] 서열 동일성으로도 지칭되는 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함한 다양한 치환, 결실 및 다른 변형에 할당된 유사성 척도를 사용하여 유사한 서열을 매칭시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는 상이한 유기체 종으로부터의 상동성 폴리펩타이드와 같은 밀접하게 관련된 폴리펩타이드 사이의, 또는 야생형 단백질과 이의 뮤테인 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 결정하기 위해 디폴트 매개변수와 함께 사용될 수 있는 Gap 및 Bestfit과 같은 프로그램을 포함한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1을 참조한다. 폴리펩타이드 서열은 또한, 디폴트 또는 권장된 매개변수를 사용하는, GCG 버전 6.1의 프로그램인 FASTA를 사용하여 비교될 수 있다. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는 쿼리 및 서치 서열(상기 Pearson, 2000) 사이의 최적의 중첩 영역의 정렬 및 서열 동일성 백분율을 제공한다. 본 발명의 서열을 상이한 유기체로부터의 다수의 서열을 포함하는 데이터베이스와 비교할 때 또 다른 바람직한 알고리즘은 디폴트 매개변수를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 각각 본원에 참조로서 포함된 문헌[Altschul 등 (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410] 및 문헌[Altschul 등 (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402]를 참조한다.

[0075] **투약 전략 및 투여 요법**

[0076] 다양한 치료법을 위해 치료 단백질을 환자에게 투여함으로써 사이토카인 방출 증후군(CRS) 또는 주입-관련 반응(IRR)의 존재비 또는 중증도, 또는 둘 다를 경감시키기 위한 투여 요법을 제공하는 투약 전략이 생성되었다. 본 발명의 소정의 구현예에 따르면, 이들 전략은 한정된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여되어 요법을 생성할 수 있는 다중 용량의 치료 단백질 또는 항원-결합 분자(예를 들어, 항체 또는 이중특이적 항체)를 포함한다. 본 발명의 이러한 양태에 따른 방법은 본 발명의 치료 단백질의 다중 용량을 대상체에게 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. "순차적으로 투여하는"은, 각각의 용량의 치료 단백질이 상이한 시점에, 예를 들어 사전에 결정된 간격(예를 들어, 시간, 일, 주 또는 개월)으로 분리된 상이한 일수로 대상체에게 투여된다는 것을 의미한다. 본 발명은 환자에게 분할 1차 용량의 치료 단백질, 뒤이어 분할 2차 용량의 항치료 단백질, 및 선택적으로 뒤이어 분할 3차 용량의 치료 단백질, 뒤이어 단일 용량의 최대 매주 용량의 치료 단백질을 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 투여 요법은 치료 효능을 증강시키는 데 바람직하지만 CRS 또는 IRR과 관련된 유해 효과 없이 치료 단백질의 더 높은 용량을 가능하게 한다. 임의의 특정 이론으로 결부시키거나 하는 것은 아니지만, 본 투여 요법은 치료 요법의 초기기(initial phase) 동안 CRS 및 IRR의 발생률 및 중증도를 최소화하기 위해 치료 단백질의 투여에 대한 면역 반응의 프라이밍(priming)을 제공하며, 이는 그 후에 CRS 또는 IRR과 관련된 유의한 부작용 없이 치료 요법의 후속기 동안 더 높은 용량의 치료 단백질의 투여를 허용한다.

[0077] 예시적인 투여 요법은 (i) 투약 요법의 제1주(W1) 이내에 치료 단백질의 1차 용량의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 1 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 1차 용량의 50%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 1차 용량의 50%를 포함하고 F1D1의 투여 후 96시간 이내에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (ii) 투약 요법의 제2주(W2) 이내에 치료 단백질의 2차 용량의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이하이고, 제1 용량 분획(F1D2)은 2차 용량의 50%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 2차 용량의 50%를 포함하고, F1D2 및 F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 서로 96시간 이내에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (iii) 투약 요법의 후속 주(week)(Ws)에서 치료 단백질의 최대 매주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0078] 또 다른 예시적인 투여 요법은 (i) 투약 요법의 제1주(W1) 이내에 치료 단백질의 1차 용량의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 상기 1차 용량은 1 mg 이하의 치료 단백질을 포함하며, 제1 용량 분획(F1D1)은 1차 용량의 50%를 포함하고 제1주의 제1일에 상기 대상체에게 투여되고, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 50%를 포함하고 F1D1의 투여 후 96시간 이내에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (ii) 투약 요법의 제2주(W2) 이내에 치료 단백질의 2차 용량의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이하이고, 제1 용량 분획(F1D2)은 2차 용량의 50%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D2)은 2차 용량의 50%를 포함하고, F1D2 및 F2D2는 투약 요법의 제2주 동안 서로 96시간 이내에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; (iii) 투약 요법의 제3주(W3) 이내에 치료 단백질의 3차 용량의 분획을 투여하는 단계로서, 여기서, 3차 용량은 치료 단백질의 최대 매주 용량의 1/2 이상 및 치료 단백질의 최대 매주 용량 이하이고, 제1 용량 분획(F1D3)은 3차 용량의 50%를 포함하며, 제2 용량 분획(F2D3)은 3차 용량의 50%를 포함하고, F1D3 및 F2D3은 투약 요법의 제3주 동안 서로

96시간 이내에 상기 대상체에게 투여되는, 단계; 및 (iv) 투약 요법의 후속 주(Weeks)에서 치료 단백질의 최대 매 주 용량을 단일 용량으로서 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0079] 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 1차 용량은 0.1 mg 내지 10 mg 이상의 범위일 수 있다. 일부 경우, 치료 단백질의 1차 용량은 0.5 mg 내지 10 mg, 1 mg 내지 10 mg, 2 mg 내지 5 mg, 또는 5 mg 내지 10 mg이다. 일부 경우, 치료 단백질의 1차 용량은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 mg이다. 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 1차 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 범위(예를 들어, 1 mg 내지 5 mg)를 포함한다.
- [0080] 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매 주 용량은 5 mg 내지 320 mg이다. 일부 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매 주 용량은 5 mg 초과 내지 320 mg 이하이다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매 주 용량은 6 내지 320 mg, 10 내지 320 mg, 5 내지 40 mg, 5 내지 80 mg, 5 내지 160 mg, 12 내지 40 mg, 18 내지 80 mg, 40 내지 80 mg, 80 내지 160 mg, 160 내지 320 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 12 mg, 18 mg, 27 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg 또는 320 mg이다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매 주 용량은 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, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 또는 320 mg이다. 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매 주 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 범위(예를 들어, 200 mg 내지 300 mg)를 포함한다.
- [0081] 다양한 구현예에서, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매 주 용량의 50%를 포함한다. 일부 경우, 2차 용량은 치료 단백질의 최대 매 주 용량의 49%, 48%, 47%, 46%, 45%, 44%, 43%, 42%, 41%, 40%, 39%, 38%, 37%, 36%, 35%, 34%, 33%, 32%, 31%, 30%, 29%, 28%, 27%, 26%, 25%, 24%, 23%, 22%, 21%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 또는 10%를 포함한다. 일부 경우, 치료 단백질의 2차 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 최대 매 주 용량의 백분율 범위(예를 들어, 35% 내지 50%)를 포함한다.
- [0082] 다양한 구현예에서, 3차 용량은 치료 단백질의 최대 매 주 용량의 50%를 포함한다. 일부 경우, 3차 용량은 치료 단백질의 최대 매 주 용량의 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 또는 90%를 포함한다. 일부 경우, 치료 단백질의 3차 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 최대 매 주 용량의 백분율 범위(예를 들어, 50% 내지 75%)를 포함한다.
- [0083] 다양한 구현예에서, 1차, 2차, 및/또는 3차 용량의 제1 용량 분획 및 제2 용량 분획은 각각 상기 용량의 50%를 포함한다. 일부 경우, 1차, 2차, 및/또는 3차 용량의 제1 용량 분획 및 제2 용량 분획은 총 용량의 상이한 백분율(합계는 100%임)을 포함한다. 예를 들어, 제1 용량 분획은 상기 용량의 45%를 포함할 수 있고, 제2 용량 분획은 상기 용량의 55%를 포함할 수 있다. 대안적으로, 제1 용량 분획은 상기 용량의 55%를 포함할 수 있고, 제2 용량 분획은 상기 용량의 45%를 포함할 수 있다. 다양한 구현예에서, 제1 용량 분획 및 제2 용량 분획은 총 1차, 2차, 또는 3차 용량의 10%/90%, 15%/85%, 20%/80%, 25%/75%, 30%/70%, 35%/65%, 40%/60%, 46%/54%, 47%/53%, 48%/52%, 49%/51%, 또는 그 반대를 각각 포함할 수 있다.
- [0084] 다양한 구현예에서, 1차, 2차 및/또는 3차 용량(D1, D2 및/또는 D3)은 2개 이상의 분획들로 분할될 수 있다. 용량을 2개의 분획들로 분할하는 다양한 선택은 상기에서 논의된다. 그러나, 일부 경우, 상기 용량은 3, 4 또는 5개의 분획들로 분할된다. 예를 들어, 1차 용량은 5개의 분획들로 분할될 수 있을 것이며, 각각의 분획은 총 1차 용량의 20%를 포함하고, 각각의 용량 분획(F1D1, F2D1, F3D1, F4D1, 및 F5D1)은 투약 요법의 제1주 동안 5일 연속일에서 대상체에게 투여될 수 있다. 다른 경우, 총 용량(예를 들어, 1차 용량)의 백분율은 각각의 용량 분획 중에서 다양할 수 있다. 예를 들어, 1차 용량은 3개의 분획들로 분할되고, 제1 용량 분획(F1D1)은 총 1차 용량의 30%를 포함할 수 있으며, 제2 용량 분획(F2D1)은 총 1차 용량의 30%를 포함할 수 있고, 제3 용량 분획(F3D1)은 총 1차 용량의 잔존 40%를 포함할 수 있다. 총 용량의 100%와 동일한, 분획 용량의 백분율과 수의 다른 조합은 본원에서 명백하게 고려된다.
- [0085] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 6 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 3 mg을 포함하며, 3차 용량은 12 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 6 mg을 포함하고, 최대 매 주 용량은 12 mg의 치료 단백질을 포함한다.

- [0086] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 9 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 4.5 mg을 포함하며, 3차 용량은 18 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 9 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 18 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0087] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 13.5 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 6.75 mg을 포함하며, 3차 용량은 27 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 13.5 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 27 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0088] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 40 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 20 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 40 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0089] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 60 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 30 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 80 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0090] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 80 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 40 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 160 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0091] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 120 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 60 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 240 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0092] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 160 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 80 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 320 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0093] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량(D1)은 1 mg을 포함하고, 상기 1차 용량의 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량(D2)은 3 mg을 포함하고, 상기 2차 용량의 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 1.5 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 3 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0094] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량(D1)은 3 mg을 포함하고, 상기 1차 용량의 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 1.5 mg을 포함하며, 2차 용량(D2)은 9 mg을 포함하고, 상기 2차 용량의 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 4.5 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 9 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0095] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량(D1)은 5 mg을 포함하고, 상기 1차 용량의 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 2.5 mg을 포함하며, 2차 용량(D2)은 15 mg을 포함하고, 상기 2차 용량의 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 7.5 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 15 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0096] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량(D1)은 10 mg을 포함하고, 상기 1차 용량의 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 5 mg을 포함하며, 2차 용량(D2)은 30 mg을 포함하고, 상기 2차 용량의 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 15 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 30 mg의 치료 단백질을 포함한다.
- [0097] 다양한 구현예에서, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 적어도 약 2000 mcg/L의 혈청 농도를 유지시키기 위한 용량으로 투여된다. 일부 경우, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안

안 최대 매주 용량의 투여 후 적어도 약 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 또는 3500 mcg/L의 혈청 농도를 유지시키기 위한 용량으로 투여된다.

- [0098] 다양한 구현예에서, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 적어도 약 2600 mcg/L의 평균 혈청 농도를 유지시키기 위한 용량으로 투여된다. 일부 경우, 치료 단백질은 상기 투약 요법의 기간 동안 최대 매주 용량의 투여 후 적어도 약 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 또는 4000 mcg/L의 혈청 농도를 유지시키기 위한 용량으로 투여된다.
- [0099] 다양한 구현예에서, 투약 요법의 후속 주(Ws)는 제3주(W3), 제4주(W4), 제5주(W5), 제6주(W6), 제7주(W7), 제8주(W8), 제9주(W9), 제10주(W10), 제11주(W11), 제12주(W12), 제13주(W13), 제14주(W14), 제15주(W15), 제16주(W16), 제17주(W17), 제18주(W18), 제19주(W19), 제20주(W20), 제21주(W21), 제22주(W22), 제23주(W23), 제24주(W24), 제25주(W25), 제26주(W26), 제27주(W27), 제28주(W29), 제30주(W30), 제31주(W31), 제32주(W32), 제33주(W33), 제34주(W34), 제35주(W35), 또는 제36주(W36)이다.
- [0100] 다양한 구현예에서, 투약 요법의 임의의 주어진 주에서 제2 분획 용량은 제1 분획 용량의 투여 후 24, 36, 48, 60, 72, 84 또는 96시간 이내에 투여된다.
- [0101] 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 매주 기 동안 1주 내지 8주, 또는 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, 26주 이상 동안 단일 용량으로서 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 주 범위(예를 들어, 1주 내지 12주)에 걸쳐 단일 용량으로서 대상체에게 투여된다.
- [0102] 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 투약 요법의 2주, 3주, 4주, 또는 5주기(유지기) 동안 24주 이하 동안, 또는 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, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260주 이상 동안 2주마다 1회 단일 용량(유지 용량)으로서 대상체에게 투여되며, 이는 투약 요법의 매주 기의 완료를 뒤따를 수 있다(즉, 최대 매주 용량의 매주 투약 또는 1차, 2차 및(선택적으로) 3차 용량의 분할 투약). 일부 경우, 치료 단백질의 최대 매주 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 주 범위(예를 들어, 24주 내지 86주)에 걸쳐 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회 단일 용량(유지 용량)으로서 대상체에게 투여된다.
- [0103] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 80 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 40 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 160 mg의 치료 단백질을 포함하며, 여기서, 3차 용량은 투약 요법의 제4주 내지 제12주 동안 매주(QW) 단일 용량(즉, 80 mg)으로서 투여되고, 최대 매주 용량은 투약 요법의 제14주로부터 계속 2주마다(Q2W) 1회 단일 용량(즉, 160 mg)으로서 투여된다.
- [0104] 일부 경우, 상기-식별된 투약 요법은 공격적인 림프종(예를 들어, 외투 세포 림프종 또는 변연부 림프종)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0105] 투약 요법의 하나의 예시적인 구현예에서, 1차 용량은 1 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D1) 및 제2 용량 분획(F2D1)은 각각 500 mcg을 포함하며, 2차 용량은 20 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D2) 및 제2 용량 분획(F2D2)은 각각 10 mg을 포함하며, 3차 용량은 160 mg을 포함하고, 제1 용량 분획(F1D3) 및 제2 용량 분획(F2D3)은 각각 80 mg을 포함하고, 최대 매주 용량은 320 mg의 치료 단백질을 포함하며, 여기서, 3차 용량은 투약 요법의 제4주 내지 제12주 동안 매주(QW) 단일 용량(즉, 160 mg)으로서 투여되고, 최대 매주 용량은 투약 요법의 제14주로부터 계속 2주마다(Q2W) 1회 단일 용량(즉, 320 mg)으로서 투여된다.
- [0106] 일부 경우, 상기-식별된 투약 요법은 공격적인 림프종(예를 들어, 외투 세포 림프종 또는 변연부 림프종)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 경우, 상기-식별된 투약 요법은 여포성 림프종(예를 들어, 등급 1-3a)을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 경우, 상기-식별된 투약 요법은 미만성 거대 B 세포 림프종(예를 들어, 선행 CAR-T 치료법에 실패하였던 환자에서, 재발형 또는 불응성 DLBCL을 포함함)을 치료하기 위한 것이다.

- [0107] 다양한 구현예에서, 치료 단백질의 각각의 용량 또는 분획 용량은 1 내지 4시간, 1 내지 5시간, 또는 1 내지 6시간의 기간에 걸쳐(예를 들어, 주입을 통해) 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 용량 또는 분획 용량은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간 이상의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 경우, 치료 단백질의 각각의 용량 또는 분획 용량은 범위의 상한 또는 하한으로서 상기에서 주지된 임의의 값을 포함하는 시간 범위(예를 들어, 1시간 내지 8시간)에 걸쳐 대상체에게 투여된다. 다양한 구현예에서, 각각의 최대 매주 용량은 단일 주입으로서 투여된다.
- [0108] 본원에 논의된 투여 요법의 일부 구현예에서, 제2 제제는 전치료(pretreatment)로서, 또는 치료 단백질과 조합되어 투여된다. 일부 경우, 스테로이드, 예컨대 텍사메타손은 1차 분획 용량 및 2차 분획 용량의 투여 전에, 그리고 선택적으로 3차 분획 용량 전에 전치료로서 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 텍사메타손은 상기 제1 용량 분획(F1D1) 전 약 1시간 내지 3시간차에 환자에게 투여된다. 소정의 구현예에서, 텍사메타손은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 경우, 사이토카인 길항제, 예컨대 항-IL-6 항체 또는 항-IL-6R 항체는 1차, 2차, 및 선택적으로 3차 용량 투여 동안 치료 단백질과 조합되어 투여된다. 일부 경우, 항-CD20 단일특이적 항체(예를 들어, 리툽시맵)는 1차 분획 용량 및 선택적으로 2차 분획 용량의 투여 전에, 그리고 선택적으로 3차 분획 용량 전에 전치료로서 환자에게 투여된다. 제2 제제의 이들 전치료 또는 조합 투여는 일 구현예에서 중단되고, 이때, 최대 매주 용량의 단일 용량 투여는 예를 들어, 투약 요법의 제3주, 제4주, 제5주 또는 제6주에 시작되어 사이토카인 활성을 인공적으로 약화시키고 이로써 치료 단백질의 치료 효과를 방해한다.
- [0109] 용어 "1차 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 본 발명의 항원-결합 분자의 시간적 투여 순서를 지칭한다. 그러므로, "1차 용량"은 치료 요법의 시작 시 투여되는 용량이며; "2차 용량"은 1차 용량(1차 용량의 모든 용량 분획들을 포함함) 후 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량(2차 용량의 모든 용량 분획들을 포함함) 후에 투여되는 용량이다. 1차, 2차, 및 3차 용량들(또는 이들의 용량 분획들)은 본원에서 논의된 바와 같은 양의 치료 단백질을 함유할 수 있다. 일부 경우, "1차 용량" 및 "2차 용량", 뿐만 아니라 선택적인 "3차 용량"은 "로딩 용량"으로 지칭될 수 있는 한편, 후속 최대 매주 용량은 "유지 용량"으로 지칭될 수 있다. 일부 경우, "1차 용량"은 "초기 용량"으로 지칭될 수 있다. 일부 경우, "2차 용량"은 "중간 용량"으로 지칭될 수 있다. 일부 경우, "3차 용량"은 "단계-상승(step-up) 용량"으로 지칭될 수 있다.
- [0110] 어구 "바로 이전의 용량"은, 다중 투여 순서에서, 순서상 개입(intervening) 용량 없이 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 항원-결합 분자의 용량을 지칭한다.
- [0111] **항원-결합 분자**
- [0112] 본 발명과 함께 사용될 항체는 단일특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적일 수 있다. 다중특이적 항체는 하나의 표적 폴리펩타이드의 상이한 에피토프에 특이적일 수 있거나, 하나 초과 표적 폴리펩타이드에 특이적인 항원-결합 도메인을 함유할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Tutt 등, 1991, J. Immunol. 147:60-69]; [Kufer 등, 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244]를 참조한다. 본 발명의 항체 및 이중특이적 항체는 또 다른 기능성 분자, 예를 들어 또 다른 펩타이드 또는 단백질에 연결되거나 이와 함께 공동-발현될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 다른 분자 독립체에, 예컨대 또 다른 항체 또는 항체 단편에 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 기타에 의해) 기능적으로 연결되어, 제2 또는 부가적인 결합 특이성을 갖는 이중-특이적 항체 또는 다중-특이적 항체를 생성할 수 있다.
- [0113] 본 발명은, 본원에 제시된 항체의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항체, WO 2014/047231 또는 WO 2017/053856에 개시된 항-CD3 항체, WO 2014/047231에 개시된 이중특이적 항-CD20 x 항-CD3 항체, WO 2017/023761에 개시된 항-PSMA 또는 항-PSMA x 항-CD3 항체, WO 2018/067331에 개시된 항-MUC16 또는 항-MUC16 x 항-CD3 항체, WO 2018/058001에 개시된 항-STEAP2 또는 항-STEAP2 x 항-CD3 항체, 또는 US 62/700,596(2018년 7월 19일에 출원됨)에 개시된 항-BCMA 또는 항-BCMA x 항-CD3 항체를 포함하며, 이들은 각각 참조로서 본원에 포함된다.
- [0114] 본원에서 표현 "항-CD3 항체", "항-CD20 항체", "항-PSMA 항체", "항-MUC16 항체", "항-STEAP2 항체", "항-BCMA 항체" 등은 각각의 항원-결합 아암(예를 들어, CD3)을 포함하는 단일특이적 항체뿐만 아니라 이중특이적 항체 둘 다 포함하고자 한다. 그러므로, 본 발명은 이중특이적 항체를 포함하며, 여기서, 면역글로불린의 하나의 아암은 인간 CD3에 결합하고, 면역글로불린의 다른 아암은 예를 들어, 인간 CD20, 인간 PSMA, 인간 MUC16, 인간 STEAP2, 또는 인간 BCMA에 특이적이다.
- [0115] 소정의 구현예에서, CD3-결합 아암은 인간 CD3에 결합하고, 인간 T 세포 활성화를 유도한다. 소정의

구현예에서, CD3-결합 아암은 인간 CD3에 약하게 결합하고, 인간 T 세포 활성화를 유도한다. 소정의 구현예에서, CD3-결합 아암은 인간 CD3에 약하게 결합하고, 이중특이적 또는 다중특이적 항체의 맥락에서 종양-관련 항원-발현 세포 사멸화를 유도한다. 다른 구현예에서, CD3-결합 아암은 인간 및 시노몰구스(원숭이) CD3에 약하게 결합하거나 회합하지만, 결합 상호작용은 당업계에 알려진 시험관내 검정법에 의해 검출 불가능하다. 소정의 구현예에서, 본 발명에 사용하기 위한 이중특이적 항체 또는 항원-결합 단편은 CD28, ICOS, HVEM, CD27, 4-1BB, OX40, DR3, GITR, CD30, SLAM, CD2, 2B4, CD226, TIM1, 또는 TIM2에 결합하는 항원-결합 아암을 포함하여 T 세포 활성화를 유도한다.

[0116] 본 발명의 소정의 예시적인 구현예에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 이중특이적 항체이다. 이중특이적 항체의 각각의 항원-결합 도메인은 중쇄 가변 도메인(HCVR) 및 경쇄 가변 도메인(LCVR)을 포함한다. 제1 및 제2 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 이중특이적 항체)의 맥락에서, 제1 항원-결합 도메인의 CDR은 접두사 "A1"로 표기될 수 있고, 제2 항원-결합 도메인의 CDR은 접두사 "A2"로 표기될 수 있다. 그러므로, 제1 항원-결합 도메인의 CDR은 본원에서 A1-HCDR1, A1-HCDR2, 및 A1-HCDR3으로 지칭될 수 있고; 제2 항원-결합 도메인의 CDR은 본원에서 A2-HCDR1, A2-HCDR2, 및 A2-HCDR3으로 지칭될 수 있다.

[0117] 일 구현예에서, 치료 단백질은 REGN1979로서 알려진 이중특이적 항-CD20 x 항-CD3 항체이다. REGN1979는 SEQ ID NO: 10의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항-CD20 결합 아암, SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항-CD3 결합 아암, 및 SEQ ID NO: 12의 아미노산 서열을 포함하는 공통 경쇄(항-CD20 결합 아암과 항-CD3 결합 아암 둘 다에 상응함)를 포함한다. 일부 경우, 성숙 형태의 항체는 SEQ ID NO: 10 및 11의 C-말단 라이신 잔기를 포함하지 않을 수 있다. 그러므로, 일부 경우, REGN1979의 항-CD20 결합 아암은 SEQ ID NO: 10의 잔기 1-452를 포함하는 중쇄를 포함하고, REGN1979의 항-CD3 결합 아암은 SEQ ID NO: 11의 잔기 1-448을 포함하는 중쇄를 포함한다. REGN1979는 또한, 첨부된 서열 목록에 제시된 HCVR, LCVR 및 CDR 서열을 포함한다. 항-CD20 HCVR은 SEQ ID NO: 13에 상응하며, 항-CD3 HCVR은 SEQ ID NO: 14에 상응하고, 공통 LCVR은 SEQ ID NO: 15에 상응한다. 항-CD20 HCDR1-HCDR2-HCDR3 도메인은 SEQ ID NO: 16-17-18에 각각 상응한다. 항-CD3 HCDR1-HCDR2-HCDR3 도메인은 SEQ ID NO: 19-20-21에 각각 상응한다. 공통 LCDR1-LCDR2-LCDR3 도메인은 SEQ ID NO: 22-23-24에 각각 상응한다.

[0118] 상기 또는 본원에서 논의된 이중특이적 항원-결합 분자는 이중특이적 항체일 수 있다. 일부 경우에, 이중특이적 항체는 인간 IgG 중쇄 불변 영역을 포함한다. 일부 경우에, 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소타입 IgG1이다. 일부 경우에, 인간 IgG 중쇄 불변 영역은 이소타입 IgG4이다. 다양한 구현예에서, 이중특이적 항체는 동일한 이소타입의 야생형 힌지와 비교하여 Fc $\gamma$  수용체 결합을 감소시키는 키메라 힌지를 포함한다. 일부 경우, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는 문헌[Brinkmann 등, *MABS*, 9(2):182-212, 2017]에서 논의된 형식 중 임의의 하나를 포함하며, 이는 참조로서 본원에 포함된다.

[0119] 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 서로 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 형성할 수 있다. 대안적으로, 제1 항원-결합 도메인 및 제2 항원-결합 도메인은 각각 별개의 다량체화 도메인에 연결될 수 있다. 또 다른 다량체화 도메인과 하나의 다량체화 도메인의 회합은 2개의 항원-결합 도메인 사이의 회합을 용이하게 함으로써, 이중특이적 항원-결합 분자를 형성한다. "다량체화 도메인"은 동일한 또는 유사한 구조 또는 구성의 제2 다량체화 도메인과 회합하는 능력을 갖는 임의의 거대분자, 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 아미노산이다. 예를 들어, 다량체화 도메인은 면역글로불린 C $\mu$ 3 도메인을 포함하는 폴리펩타이드일 수 있다. 다량체화 구성요소의 비제한적인 예는 면역글로불린의 Fc 부분(C $\mu$ 2-C $\mu$ 3 도메인을 포함함), 예를 들어, 이소타입 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4, 뿐만 아니라 각각의 이소타입 그룹 내의 임의의 알로타입(allo type)으로부터 선택되는 IgG의 Fc 도메인이다.

[0120] 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자는 전형적으로 2개의 다량체화 도메인, 예를 들어, 별개의 항체 중쇄의 각각의 개별적인 부분인 2개의 Fc 도메인을 포함할 것이다. 제1 및 제2 다량체화 도메인은 예를 들어, IgG1/IgG1, IgG2/IgG2, IgG4/IgG4와 같은 동일한 IgG 이소타입일 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 다량체화 도메인은 예를 들어, IgG1/IgG2, IgG1/IgG4, IgG2/IgG4 등과 같은 상이한 IgG 이소타입일 수 있다.

[0121] 소정의 구현예에서, 다량체화 도메인은 Fc 단편, 또는 적어도 하나의 시스테인 잔기를 함유하는 1 내지 약 200 개 아미노산 길이의 아미노산 서열이다. 다른 구현예에서, 다량체화 도메인은 시스테인 잔기, 또는 짧은 시스테인-함유 펩타이드이다. 다른 다량체화 도메인은 류신 지퍼, 나선-루프 모티프 또는 꼬인-나선 모티프를 포함하거나 또는 이로 구성된 펩타이드 또는 폴리펩타이드를 포함한다.

[0122] 임의의 이중특이적 항체 형식 또는 기술은 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 제조하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 단편은 하나 이상의 다른 분자 독립체, 예컨대 이중특이적 항원-결합 분자를 생성하기 위해 제2 항원-결합 특이성을 갖는 또 다른 항체 또는 항체 단편에 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유 회합 또는 기타에 의해) 작용적으로 연결될 수 있다. 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 특정 예시적인 이중특이적 형식은, 비제한적으로, scFv-기초 또는 디아바디 이중특이적 형식, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인(DVD)-Ig, 쿼드라마(Quadroma), 노브-인트루-홀(knobs-into-holes), 공통 경쇄(예를 들어, 노브-인트루-홀을 갖는 공통 경쇄 등), CrossMab, CrossFab, (SEED)바디, 류신 지퍼, 듀오바디(Duobody), IgG1/IgG2, 이중 작용성 Fab(DAF)-IgG 및 Mab<sup>2</sup> 이중특이적 형식을 포함한다(앞서 언급한 형식의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Klein 등 2012, mAbs 4:6, 1-11], 및 이에 인용된 참고문헌을 참조).

[0123] 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자의 맥락에서, 다량체화 도메인, 예를 들어, Fc 도메인은 Fc 도메인의 야생형, 천연 발생 버전과 비교하여 하나 이상의 아미노산 변화(예를 들어, 삽입, 결실 또는 치환)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 Fc와 FcRn 사이에 변형된 결합 상호작용(예를 들어, 증강 또는 저하)을 갖는 변형된 Fc 도메인을 초래하는, Fc 도메인에서 하나 이상의 변형을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 일 구현예에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 C<sub>H</sub>2 또는 C<sub>H</sub>3 영역에서 변형을 포함하며, 여기서, 변형은 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc의 친화도를 증가시킨다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 위치 250(예를 들어, E 또는 Q)에서의 변형; 250 및 428(예를 들어, L 또는 F); 252(예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254(예를 들어, S 또는 T) 및 256(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예를 들어, L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예를 들어, H/F 또는 Y)에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308(예를 들어, 308F, V308F) 및 434에서의 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I), 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254 및 256(예를 들어, 252Y, 254T 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다.

[0124] 본 발명은 또한, 제1 C<sub>H</sub>3 도메인 및 제2 Ig C<sub>H</sub>3 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하며, 여기서, 제1 및 제2 Ig C<sub>H</sub>3 도메인은 적어도 하나의 아미노산만큼 서로 상이하고, 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여된 이중특이적 항체와 비교하여 단백질 A에 대한 이중특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 일 구현예에서, 제1 Ig C<sub>H</sub>3 도메인은 단백질 A에 결합하고, 제2 Ig C<sub>H</sub>3 도메인은 H95R 변형(IMGT 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의하면 H435R임)과 같이 단백질 A 결합을 감소시키거나 또는 없애는 돌연변이를 함유한다. 제2 C<sub>H</sub>3은 Y96F 변형(IMGT에 의함; EU에 의하면 Y436F임)을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 8,586,713호를 참조한다. 제2 C<sub>H</sub>3 내에서 발견될 수 있는 추가의 변형은: IgG1 항체의 경우에 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I(IMGT에 의함; EU에 의하면 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M 및 V422I임); IgG2 항체의 경우에 N44S, K52N 및 V82I(IMGT; EU에 의하면 N384S, K392N 및 V422I임); 및 IgG4 항체의 경우에 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q 및 V82I(IMGT에 의함; EU에 의하면 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q 및 V422I임)를 포함한다.

[0125] 소정의 구현예에서, Fc 도메인은 하나 초과와 면역글로불린 이소타입으로부터 유래된 Fc 서열을 조합하는 키메라일 수 있다. 예를 들어, 키메라 Fc 도메인은 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 C<sub>H</sub>2 영역으로부터 유래되는 부분적인 또는 모든 C<sub>H</sub>2 서열, 및 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4로부터 유래되는 부분적인 또는 모든 C<sub>H</sub>3 서열을 포함할 수 있다. 키메라 Fc 도메인은 또한, 키메라 힌지 영역을 함유할 수 있다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래되는 "하부 힌지" 서열과 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래되는 "상부 힌지" 서열을 포함할 수 있다. 본원에 제시된 임의의 항원-결합 분자에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 특정 예는 N-말단으로부터 C-말단까지: [IgG4 C<sub>H</sub>1] - [IgG4 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG4 CH3]을 포함한다. 본원에 제시된 임의의 항원-결합 분자에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 또 다른 예는 N-말단으로부터 C-말단까지: [IgG1 C<sub>H</sub>1] - [IgG1 상부 힌지] - [IgG2 하부 힌지] - [IgG4 CH2] - [IgG1 CH3]을 포함한다. 본 발명의 임의의 항원-결합 분자에 포함될 수 있는 키메라 Fc 도메인의 이들 및 다른 예는 2014년 8월 28일에 공개된 미국 공보 제 2014/0243504호에 기재되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 포함된다. 이들 일반적 구조 배열을 갖는 키메라 Fc

도메인, 및 이의 변이체는 결국 Fc 효과기 기능에 영향을 미치는 변경된 Fc 수용체 결합을 가질 수 있다.

[0126] **항원-결합 분자의 결합 특성**

[0127] 예를 들어, 예정된 항원, 예컨대 세포 표면 단백질 또는 이의 단편으로의 항체, 면역글로불린, 항체-결합 단편, 또는 Fc-결합 단백질의 맥락에서 용어 "결합"은 전형적으로, 2개의 독립체(entity) 또는 분자 구조 사이에서의 상호작용 또는 회합, 예컨대 항체-항원 상호작용을 지칭한다.

[0128] 예를 들어, 결합 친화도는 전형적으로, 예를 들어, BIAcore 3000 기구에서 리간드로서 항원 및 분석물(또는 항리간드)로서 항체, Ig, 항체-결합 단편, 또는 Fc-함유 단백질을 사용하여 표면 플라즈몬 공명(SPR) 기술에 의해 결정된 경우, 약  $10^{-7}$  M 이하, 예컨대 약  $10^{-8}$  M 이하, 예컨대 약  $10^{-9}$  M 이하의  $K_D$  값에 상응한다. 세포-기초 결합 전략, 예컨대 형광-활성화된 세포 분류(FACS) 결합 검정법이 또한 일상적으로 사용되고, FACS 데이터는 방사성리간드 경쟁 결합 및 SPR와 같은 다른 방법과 양호한 상관관계가 있다(문헌[Benedict, CA, *J Immunol Methods*. 1997, 201(2):223-31]; 문헌[Geuijen, CA, 등 *J Immunol Methods*. 2005, 302(1-2):68-77]).

[0129] 이에, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단백질은 비-특이적 항원(예를 들어, BSA, 카제인)에 대한 결합 친화도보다 적어도 10-배 더 낮은  $K_D$  값에 상응하는 친화도를 갖는 예정된 항원 또는 세포 표면 분자(수용체)에 결합한다. 본 발명에 따르면, 비-특이적 항원보다 10-배 이하 더 낮은  $K_D$  값에 상응하는 항체의 친화도는 검출 가능하지 않은 결합으로 간주될 수 있으나, 이러한 결합은 본 발명의 이중특이적 항체의 생성을 위해 제2 항원 결합 아암과 쌍을 이룰 수 있다.

[0130] 용어 " $K_D$ "(M)는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 평형 상수, 또는 항원으로의 항체 또는 항체-결합 단편의 해리 평형 상수를 지칭한다.  $K_D$ 와 결합 친화도 사이에 역관계(inverse relationship)가 존재하고, 따라서,  $K_D$  값이 작을수록, 친화도는 더 높으며, 즉, 더 강하다. 그러므로, 용어 "더 높은 친화도" 또는 "더 강한 친화도"는 상호작용을 형성하는 더 높은 능력에 관한 것이고, 따라서, 더 작은  $K_D$  값, 역으로 말해 용어 "더 낮은 친화도" 또는 "더 약한 친화도"는 상호작용을 형성하는 더 낮은 능력, 따라서 더 큰  $K_D$  값에 관한 것이다. 일부 상황에서, 또 다른 상호작용 파트너 분자(예를 들어, 항원 Y)로의 분자(예를 들어, 항체)의 결합 친화도와 비교하여 상호작용 파트너 분자(예를 들어, 항원 X)로의 특정 분자(예를 들어 항체)의 더 높은 결합 친화도(또는  $K_D$ )는, 더 큰  $K_D$  값(더 낮은 또는 더 약한 친화도)을 예를 들어 경우에 따라 5-배 또는 10-배 더 큰 결합 친화도로 표현되는 더 작은  $K_D$ (더 높은 또는 더 강한 친화도)로 나누어서 결정되는 결합비로서 표현될 수 있다.

[0131] 용어 " $k_d$ "(초(sec)<sup>-1</sup> 또는 1/s)는 특정 항체-항원 상호작용의 해리 속도 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 해리 속도 상수를 지칭한다. 상기 값은 또한,  $k_{off}$  값으로 지칭된다.

[0132] 용어 " $k_a$ "(M<sup>-1</sup> x 초<sup>-1</sup> 또는 1/Ms)는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 속도 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 결합 속도 상수를 지칭한다.

[0133] 용어 " $K_A$ "(M<sup>-1</sup> 또는 1/M)는 특정 항체-항원 상호작용의 결합 평형 상수, 또는 항체 또는 항체-결합 단편의 결합 평형 상수를 지칭한다. 결합 평형 상수는  $k_a$ 를  $k_d$ 로 나누어서 수득된다.

[0134] 용어 "EC<sub>50</sub>" 또는 "EC<sub>50</sub>"은 반수 최대 유효 농도를 지칭하며, 이는 명시된 노출 시간 후 기준선과 최대 사이의 1/2의 반응을 유도하는 항체의 농도를 포함한다. EC<sub>50</sub>은 본질적으로, 항체의 최대 효과의 50%가 관찰되는 상기 항체의 농도를 나타낸다. 소정의 구현예에서, EC<sub>50</sub> 값은 예를 들어, FACS 결합 검정법에 의해 결정된 바와 같이, 예를 들어, CD3 또는 종양-관련 항원(예를 들어, CD20)을 발현하는 세포에 대한 반수-최대 결합을 제공하는 본 발명의 항체의 농도와 동일하다. 그러므로, 감소된 또는 더 약한 결합은 증가된 EC<sub>50</sub> 또는 반수 최대 유효 농도 값으로서 관찰된다.

[0135] 일 구현예에서, 저하된 결합은, 반수-최대 양의 표적 세포에 결합할 수 있게 하는 증가된 EC<sub>50</sub> 항체 농도로서 정의될 수 있다.

[0136] 또 다른 구현예에서, EC<sub>50</sub> 값은 T 세포 세포독성 활성화에 의한 표적 세포의 반수-최대 고갈을 유발하는 본 발명의

항체의 농도를 나타낸다. 그러므로, 증가된 세포독성 활성(예를 들어, T 세포-매개 종양 세포 사멸화)은 저하된 EC<sub>50</sub> 또는 반수 최대 유효 농도 값으로 관찰된다.

[0137] 서열 변이체

[0138] 본 발명의 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자는 개별적인 항원-결합 도메인이 유래된 상응하는 생식계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는, 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들어, 공개된 항체 서열 데이터베이스로부터 입수 가능한 생식계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명의 항원-결합 분자는 본원에 개시된 임의의 예시적인 아미노산 서열로부터 유래된 항원-결합 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유래된 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 또 다른 인간 생식계열 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 생식계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 총괄적으로 "생식계열 돌연변이"로 지칭됨). 당업자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여, 하나 이상의 개별적인 생식계열 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생성할 수 있다. 소정의 구현예에서, V<sub>H</sub> 및/또는 V<sub>L</sub> 도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는, 항원-결합 도메인이 원래 유래되는, 원래의 생식계열 서열에서 발견되는 잔기로 역돌연변이된다. 다른 구현예에서, 단지 소정의 잔기, 예를 들어 FR1의 처음 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만 원래의 생식계열 서열로 역돌연변이된다. 다른 구현예에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 생식계열 서열(즉, 항원-결합 도메인이 원래 유래되는, 생식계열 서열과 상이한 생식계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 항원-결합 도메인은 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에서 2개 이상의 생식계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있고, 예를 들어, 소정의 개별 잔기는 특정 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 한편, 원래의 생식계열 서열과 상이한 소정의 다른 잔기는 유지되거나 상이한 생식계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 하나 이상의 생식계열 돌연변이를 함유하는 항원-결합 도메인은, 일단 획득되면, 하나 이상의 요망되는 특성, 예컨대 향상된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 향상되거나 증강된 길항제성 또는 작용제성 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적 방식으로 획득되는 하나 이상의 항원-결합 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자는 본 발명 내에 포괄된다.

[0139] pH-의존적 결합

[0140] 본 발명은 pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 예를 들어, CD20과 같은 종양 항원에 대해 감소된 결합을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 항체는 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 예를 들어, CD20과 같은 종양 항원에 대해 증강된 결합을 나타낼 수 있다. 표현 "산성 pH"는 약 6.2 미만, 예를 들어 약 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.8, 5.75, 5.7, 5.65, 5.6, 5.55, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0 이하의 pH 값을 포함한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 의미한다. 표현 "중성 pH"는 약 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35 및 7.4의 pH 값을 포함한다.

[0141] 소정의 예에서, "중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 감소된 결합 ... "은 산성 pH에서 항원으로서의 항체 결합의 K<sub>D</sub> 값 대 중성 pH에서 항원으로서의 항체의 K<sub>D</sub> 값의 비(또는 그 반대)로 표현된다. 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 약 3.0 이상의 산성/중성 K<sub>D</sub> 비를 나타낸다면, 본 발명의 목적을 위해 "중성 pH에 비해 산성 pH에서 예를 들어, CD20에 대한 감소된 결합"을 나타내는 것으로 간주될 수 있다. 소정의 예시적인 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 항원-결합 단편에 대한 산성/중성 K<sub>D</sub> 비는 약 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10.0, 10.5, 11.0, 11.5, 12.0, 12.5, 13.0, 13.5, 14.0, 14.5, 15.0, 20.0일 수 있다. 25.0, 30.0, 40.0, 50.0, 60.0, 70.0, 100.0 이상일 수 있다.

[0142] pH-의존적 결합 특징을 갖는 항체는 예를 들어, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 특정 항원으로서의 감소된(또는 증강된) 결합에 대해 항체 집단을 스크리닝함으로써 획득될 수 있다. 부가적으로, 아미노산 수준에서 항원-결합 도메인의 변형은 pH-의존적 특징을 갖는 항체를 산출할 수 있다. 예를 들어, 항원-결합 도메인(예를 들어 CDR 내의)의 하나 이상의 아미노산을 히스티딘 잔기로 치환함으로써, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 감소된 항원-결합을 갖는 항체가 획득될 수 있다.

[0143] **Fc 변이체를 포함하는 항체**

[0144] 본 발명의 소정의 구현예에 따르면, 예를 들어, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서, FcRn 수용체로의 항체 결합을 증강시키거나 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자가 제공된다. 예를 들어, 본 발명은 Fc 도메인의 C<sub>H</sub>2 또는 C<sub>H</sub>3 영역에 돌연변이를 포함하는 항체를 포함하며, 여기서, 돌연변이(들)는 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0의 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 돌연변이는 동물에게 투여될 때 항체의 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 위치 250(예를 들어, E 또는 Q)에서의 변형; 250 및 428(예를 들어, L 또는 F); 252(예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254(예를 들어, S 또는 T) 및 256(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433(예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434(예를 들어, H/F 또는 Y)에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308(예를 들어, 308F, V308F) 및 434에서의 변형을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I), 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254 및 256(예를 들어, 252Y, 254T 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다.

[0145] 예를 들어, 본 발명은 250Q 및 248L(예를 들어, T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E(예를 들어, M252Y, S254T 및 T256E); 428L 및 434S(예를 들어, M428L 및 N434S); 및 433K 및 434F(예를 들어, H433K 및 N434F)로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이의 하나 이상의 쌍 또는 그룹을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다. 전술한 Fc 도메인 돌연변이, 및 본원에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이의 모든 가능한 조합이 본 발명의 범위 내에서 고려된다.

[0146] **항원-결합 도메인의 제조 및 이중특이적 분자의 작제**

[0147] 특정 항원에 특이적인 항원-결합 도메인은 당업계에 알려진 임의의 항체 생성 기술에 의해 제조될 수 있다. 일단 수득되면, 2개의 상이한 항원(예를 들어, CD3 및 CD20)에 특이적인 2개의 상이한 항원-결합 도메인은 일상적인 방법을 사용하여 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 생성하도록 서로에 대해 적절하게 배열될 수 있다. (본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자를 작제하는 데 사용될 수 있는 예시적인 이중특이적 항체의 형식에 대한 논의는 본원의 어디에나 제공되어 있음). 소정의 구현예에서, 본 발명의 다중특이적 항원-결합 분자의 하나 이상의 개별적인 구성요소(예를 들어, 중쇄 및 경쇄)는 키메라, 인간화 또는 완전 인간 항체로부터 유래된다. 이러한 항체를 제조하기 위한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자의 중쇄 및/또는 경쇄 중 하나 이상은 VELOCIMMUNE™ 기술을 사용하여 제조될 수 있다. VELOCIMMUNE™ 기술(또는 임의의 다른 항체 생성 기술)을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는, 특정 항원(예를 들어, CD3 또는 CD20)에 대한 고친화도 키메라 항체가 초기에 단리된다. 상기 항체는 친화도, 선택성, 에피토프 등을 포함하는 바람직한 특징에 대해 특정화되고 선택된다. 마우스 불변 영역은 본 발명의 이중특이적 항원-결합 분자 내로 혼입될 수 있는 완전 인간 중쇄 및/또는 경쇄를 생성시키기 위해 요망되는 인간 불변 영역으로 대체된다.

[0148] 인간 이중특이적 항원-결합 분자를 제조하기 위해 유전자 조작된 동물이 사용될 수 있다. 예를 들어, 내인성 마우스 면역글로불린 경쇄 가변 서열을 재배열할 수 없고 발현할 수 없는 유전자 변형 마우스가 사용될 수 있으며, 여기서, 마우스는 내인성 마우스 카파 좌위에서 마우스 카파 불변 유전자에 작동 가능하게 연결된 인간 면역글로불린 서열에 의해 인코딩된 단지 1개 또는 2개의 인간 경쇄 가변 도메인을 발현한다. 2개의 상이한 인간 경쇄 가변 영역 유전자 분절 중 하나로부터 유래된 가변 도메인을 포함하는 동일한 경쇄와 회합하는 2개의 상이한 중쇄를 포함하는 완전 인간 이중특이적 항원-결합 분자를 생성하기 위해, 이러한 유전자 변형 마우스가 사용될 수 있다. (예를 들어, US 2011/0195454 참조). 완전 인간은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 면역글로불린 도메인의 각각의 폴리펩타이드의 전체 길이에 걸쳐 인간 서열로부터 유래된 DNA에 의해 인코딩되는 아미노산 서열을 포함하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편 또는 면역글로불린 도메인을 지칭한다. 일부 상황에서, 완전 인간 서열은 인간에 내인성인 단백질로부터 유래된다. 다른 상황에서, 완전 인간 단백질 또는 단백질 서열은 키메라 서열을 포함하며, 여기서, 각각의 구성요소 서열은 인간 서열로부터 유래된다. 임의의 하나의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 키메라 단백질 또는 키메라 서열은 일반적으로, 예를 들어, 임의의 야생형 인간 면역글로불린 영역 또는 도메인과 비교하여, 구성요소 서열의 연결(junction)에서 면역원성 에피토프의 생성을 최소화하도록 설계된다.

[0149] **생체등가물**

[0150] 본 발명은 본원에 개시된 예시적인 분자의 아미노산 서열과 다르지만 동일한 항원 또는 항원들에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 항원-결합 분자를 포괄한다. 이러한 변이체 분자는 부모 서열과 비교될 때 아미노산의 하나 이상의 첨가, 결실 또는 치환을 포함할 수 있지만, 기재된 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자와 본질적으로 등가인 생물학적 활성을 나타낸다.

[0151] 본 발명은 본원에 제시된 임의의 예시적인 항원-결합 분자에 대해 생체등가물인 항원-결합 분자를 포함한다. 2개의 항원-결합 단백질 또는 항체는, 예를 들어, 흡수 속도 및 정도가 단일 용량 또는 다중 용량으로 유사한 실험 조건 하에 동일한 물 용량으로 투여될 때, 이들이 유의한 차이를 제시하지 않는 약제학적 등가물 또는 약제학적 대안물인 경우 생체등가물로 고려된다. 일부 항원-결합 분자는, 이들이 흡수 정도는 동등하지만 흡수 속도가 동등하지 않으며, 이러한 흡수 속도에서의 이러한 차이가 의도적이고 표지화에 반영되고, 예를 들어 만성적인 사용 시 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않으며, 연구된 특정 약물에 대해 의학적으로 유의하지 않은 것으로 간주되기 때문에, 여전히 생체등가인 것으로 간주될 수 있는 경우, 등가물 또는 약제학적 대용물로 간주될 것이다.

[0152] 일 구현예에서, 2개의 항원-결합 단백질은 이의 안전성, 순도 또는 약효에서 임상적으로 의미 있는 차이가 없는 경우 생체등가이다.

[0153] 일 구현예에서, 2개의 항원-결합 단백질은, 전환 없이 지속되는 치료법과 비교하여, 면역원성의 임상적으로 유의한 변화, 또는 감소된 효과성을 포함한 예상되는 유해 효과의 위험의 증가 없이 환자가 기준 생성물과 생물학적 생성물 사이에서 1회 이상 전환될 수 있는 경우 생체등가이다.

[0154] 일 구현예에서, 2개의 항원-결합 단백질은 이들 단백질이 둘 다 사용 조건 또는 조건들에 대한 공통의 작용 기전 또는 기전들에 의해 이러한 기전이 알려져 있는 정도까지 작용하는 경우 생체등가이다.

[0155] 생체등가물은 생체내 및 시험관내 방법에 의해 실증될 수 있다. 생체등가물의 측정은, 예를 들어, (a) 항체 또는 이의 대사산물의 농도가 혈액, 혈장, 혈청, 또는 다른 생물학적 유체에서 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유류에서의 생체내 시험; (b) 인간 생체내 생체이용률 데이터와 상관관계가 있고 이를 합리적으로 예측하는 시험관내 시험; (c) 항체(또는 이의 표적)의 적절한 급성 약리학적 효과가 시간의 함수로서 측정되는, 인간 또는 다른 포유류에서의 생체내 시험; 및 (d) 항원-결합 분자의 안전성, 효능, 또는 생체이용률 또는 생체등가를 확립하는 잘 제어된 임상 시험을 포함한다.

[0156] 본원에 제시된 예시적인 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자의 생체등가 변이체는, 예를 들어, 잔기 또는 서열의 다양한 치환의 형성 또는 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열의 결실에 의해 작제될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 필수적이지 않은 시스테인 잔기는 복원 시 불필요한 또는 부정확한 분자내 이황화 교교의 형성을 방지하기 위해 결실되거나 다른 아미노산으로 대체될 수 있다. 다른 맥락에서, 생체등가 항원-결합 단백질은 분자의 글리코실화 특징을 변형하는 아미노산 변화, 예를 들어, 글리코실화를 없애거나 또는 제거하는 돌연변이를 포함하는 본원에 제시된 예시적인 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자의 변이체를 포함할 수 있다.

[0157] **치료 제형 및 전달**

[0158] 본 발명은 본 발명의 항원-결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 향상된 이전(transfer), 전달, 관용성 등을 제공하는 적합한 담체, 부형제 및 다른 제제와 함께 제형화된다. 다수의 적절한 제형은 모든 제약화학자에게 알려져 있는 처방집인 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]에서 찾을 수 있다. 이들 제형은 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 소포를 함유한 지질(양이온성 또는 음이온성)(예를 들어, LIPOFECTIN™, Life Technologies, 미국 캘리포니아주 칼즈배드 소재), DNA 접합체, 무수 흡수성 페이스트, 수-중-유 및 유-중-수에멀전, 에멀전 카르보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 겔, 및 카르보왁스를 함유한 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌 [Powell 등 "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311]을 참조한다.

[0159] 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜 내 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내이입이 알려져 있고 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Wu 등 (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432] 참조). 도입 방법은 피내, 근육내,

복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 상기 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사(bolus injection)에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 치료 단백질은 정맥내 주입을 통해 투여된다.

[0160] 본 발명의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기를 이용하여 피하로 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 게다가, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 본 발명의 약제학적 조성물을 전달하는 데 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용 가능하거나 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로, 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 일단 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 비워지면, 빈 카트리지는 용이하게 폐기되고, 상기 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 대체될 수 있다. 그 후에, 상기 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는 교체 가능한 카트리지 가 없다. 그보다는, 상기 일회용 펜 전달 장치는 상기 장치 내의 저장조에 보유된 약제학적 조성물로 사전충전된다. 일단 저장조에서 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치가 폐기된다.

[0161] 다수의 재사용 가능한 펜 및 자동주사기 전달 장치가 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 예는 몇 가지 언급하자면, AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc., 영국 우드스톡 소재), DISETRONIC™ 펜(Disetronic Medical Systems, 스위스 베르그도프 소재), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(Eli Lilly and Co., 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재), NOVOPEN™ I, II 및 III(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐 소재), NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk, 덴마크 코펜하겐 소재), BD™ 펜(Becton Dickinson, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, 및 OPTICLIK™(Sanofi-aventis, 독일 프랑크푸르트 소재)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예는 일부만 언급하자면, SOLOSTAR™ 펜(Sanofi-aventis), FLEXPEN™(Novo Nordisk) 및 KWIKPEN™(Eli Lilly), SURECLICK™ 자동주사기(Amgen, 미국 캘리포니아주 사우전드 오크스 소재), PENLET™(Haselmeier, 독일 스투트가르트 소재), EPIPEN(Dey, L.P.) 및 HUMIRA™ 펜(Abbott Labs, 미국 일리노이주 애벗 파크 소재)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0162] 소정의 상황에서, 상기 약제학적 조성물은 제어된 방출 시스템에서 전달될 수 있다. 일 구현예에서, 펌프가 사용될 수 있다(상기 Langer; 문헌[Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201] 참조). 또 다른 구현예에서, 중합체성 물질이 사용될 수 있으며; 문헌[Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise(eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]를 참조한다. 더 다른 구현예에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적 근처에 배치될 수 있어서, 전신 용량의 일부만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, 1984, Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 제어 방출 시스템은 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 의한 검토에서 논의된다.

[0163] 주사 가능한 조성물은 정맥내, 피하, 피부내 및 근육내 주사, 드립 주입 등을 위한 투약 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사 가능한 조성물은 공개적으로 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 주사 가능한 조성물은, 예를 들어, 주사에 통상적으로 사용되는 멸균 수성 배지 또는 유성 배지에 상기 기재된 항체 또는 이의 염을 용해시키거나, 현탁시키거나 또는 에멀전화함으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 배지로서, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 다른 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이들은 적절한 가용화제, 예를 들어 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제[예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(수소화된 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50 몰) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있는 예를 들어, 참기름, 대두유 등이 이용된다. 그러므로 제조된 주사액은 바람직하게는, 적절한 앰플에 충전된다.

[0164] **항원-결합 분자의 치료적 용도**

[0165] 본 발명은 치료 단백질을 포함하는 치료적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 치료적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 임의의 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 표현 "이를 필요로 하는 대상체"는 암의 하나 이상의 증상 또는 적응증을 나타내는 인간 또는 비-인간 동물(예를 들어, 종양을 나타내거나 본원 하기에 언급된 임의의 암을 앓고 있는 대상체)을 의미한다.

[0166] 본 발명의 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(및 이를 포함하는 치료적 조성물)는, 그 중에서도, 면역 반응

의 자극, 활성화, 및/또는 표적화가 유익할 임의의 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 특히, 본 발명의 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자는 예를 들어, CD20, PSMA, MUC16, STEAP2 또는 BCMA 발현 또는 CD20+, PSMA+, MUC16+, STEAP2+, 또는 BCMA+ 세포의 활성화 또는 증식과 관련되거나 이에 의해 매개되는 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선에 사용될 수 있다. 본 발명의 치료적 방법이 달성되는 작용 기전은 효과기 세포의 존재 하에 예를 들어, CDC, 세포자멸사, ADCC, 식세포작용에 의한, 또는 이들 기전 중 2 가지 이상의 조합에 의한, 이러한 단백질을 발현하는 세포의 사멸화를 포함한다.

[0167] 본 발명의 항원-결합 분자는 예를 들어, 뇌 및 뇌척수막, 두경부, 구강인두, 폐 및 기관지 나무(bronchial tree), 위장관, 남성 및 여성 생식관, 근육, 뼈, 피부 및 부속기관, 결합 조직, 비장, 면역계, 혈관 형성 세포 및 골수, 간 및 요로, 신장, 방광 및/또는 특수 감각 기관, 예컨대 눈에서 발생하는 원발성 및/또는 전이성 종양을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자는 이들로 제한되지는 않지만 하기 암: 췌장 암종, 두경부암, 전립선암, 악성 신경교종, 골육종, 결장직장암, 위암(예를 들어, MET 증폭을 갖는 위암), 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 활막 육종, 갑상선암, 유방암, 흑색종신경교종(melanoglioma), 유방암(예를 들어, 유관 또는 관상피내 유방 암종(ductal or intraductal breast carcinoma), 편평세포 암종, 식도암, 투명 세포 신세포 암종(clear cell renal cell carcinoma), 혐색소성 신세포 암종(chromophobe renal cell carcinoma), (신장) 호산성 과립세포종(oncocytoma), (신장) 이행 세포 암종(transitional cell carcinoma), 요로상피세포 암종, (방광) 선암종, 또는 (방광) 소세포 암종 중 하나를 치료하는 데 사용된다. 본 발명의 소정의 구현예에서, 본 발명의 항체 또는 이중특이적 항체는 불응성 또는 치료-저항성 암, 예를 들어, 거세-저항성 전립선암을 앓고 있는 환자를 치료하는 데 유용하다.

[0168] 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma), 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 원발성 종격동 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 림프모구성 림프종, 또는 버킷 림프종을 포함하여 CD20-발현 암을 치료하는 데 유용한 이중 특이적 항-CD3 x 항-CD20 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 여포성 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 외투 세포 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 변연부 림프종이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 여포성 림프종이고, 이중특이적 항체의 최대 매 주 용량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 DLBCL이고, 이중특이적 항체의 최대 매 주 용량은 80 mg이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 DLBCL이고, 이중특이적 항체의 최대 매 주 용량은 160 mg이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 DLBCL이고, 이중특이적 항체의 최대 매 주 용량은 320 mg이다. 임의의 이들 구현예, 또는 본원에 논의된 다른 구현예에서, 암 환자는 항-CD20 단일특이적 항체 치료법으로 전치료되었을 수 있다.

[0169] 비-호지킨 림프종(NHL)은 가장 흔한 혈액학적 악성물이다. NHL의 이종성 군 중에서, 85% 내지 90%는 B-세포 기원이고, 여포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(MZL), 및 몇몇 다른 B-NHL을 포함한다. 화학치료법과 조합된 항-CD20 항체는 B-NHL의 치료를 위한 표준 치유법이지만; 초기 반응에도 불구하고, 많은 환자들은 재발하며, 종종 후속 치료선(lines of therapy)에서 점진적으로 더 짧은 반응 기간 및 불량한 성과를 동반한다. 그러므로, 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 CD3+ T 세포 및 CD20+ B 세포에 결합하여, T-세포 매개 세포독성을 통해 CD20+ 종양 세포를 표적화하는 이중특이적 항-CD3 x 항-CD20이다. 일부 경우, 항-CD3 x CD20 이중특이적 항체는 항-CD20 단일특이적 항체에 의한 선행 치료법에 실패하였던 대상체에서 B-세포 암(예를 들어, NHL)의 치료를 위한 것이다.

[0170] CAR-T 치료법에 대해 완전 반응보다 덜한 반응을 갖는 환자에 대해, 성과는 일반적으로 불량하고, 표준-치유 치료 옵션은 없다. 그러므로, 일부 경우, 본 발명의 항-CD3 x CD20 이중특이적 항체는 선행 CAR-T 치료법에 실패하였거나 선행 CAR-T 치료법(예를 들어, 항-CD19 CAR-T 치료법)에 무반응성인 대상체에서 B-세포 암(예를 들어, NHL, 예컨대 DLBCL)의 치료를 위한 것이다.

[0171] 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 전립선암, 신장암, 방광암, 결장직장암, 및 위암을 포함한 PSMA-발현 암을 치료하는 데 유용한 이중특이적 항-CD3 x 항-PSMA 항체이다. 일부 구현예에서, 암은 전립선암(예를 들어, 거세-저항성 전립선암)이다.

[0172] 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 난소암, 유방암, 췌장암, 비-소세포 폐암, 간내 담관암-덩어리 형성 유형(intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type), 자궁경부의 선암종, 및 위장관의 선암종을 포함한 MUC16-발현 암을 치료하는 데 유용한 이중특이적 항-CD3 x 항-MUC16 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 난

소암이다.

[0173] 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 전립선암, 방광암, 자궁경부암, 폐암, 결장암, 신장암, 유방암, 췌장암, 위암, 자궁암, 및 난소암을 포함한 STEAP2-발현 암을 치료하는 데 유용한 이중특이적 항-CD3 x 항-STEAP2 항체이다. 일부 구현예에서, 암은 전립선암(예를 들어, 거세-저항성 전립선암)이다.

[0174] 일부 구현예에서, 항원-결합 분자는 다발성 골수종 또는 다른 B-세포 또는 형질 세포 암을 포함한 암, 예컨대 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 버킷 림프종, 및 미만성 거대 B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 여포성 림프종, 외투 세포 림프종, 변연부 림프종, 림프형질세포성 림프종, 및 호지킨 림프종을 포함한 BCMA-발현 암을 치료하는 데 유용한 이중특이적 항-CD3 x 항-BCMA 항체이다. 일부 구현예에서, 상기 암은 다발성 골수종이다.

[0175] **조합 치료법**

[0176] 본 발명은 본원에 기재된 임의의 예시적인 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자를 하나 이상의 부가적인 치료제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다. 본 발명의 항원-결합 분자와 조합될 수 있거나 조합되어 투여될 수 있는 예시적인 부가적 치료제는 예를 들어, 항-종양제(예를 들어, 멜팔란, 빈크리스틴(Oncovin), 사이클로포스파미드(Cytoxan), 에토포사이드(VP-16), 독소루비신(Adriamycin), 리포솜 독소루비신(Doxil), 오벤다무스틴(obendamustine)(Treanda), 또는 대상체에서 혈장 세포 종양을 치료하기에 효과적인 것으로 알려진 임의의 다른 것들을 포함한 화학치료제)를 포함한다. 소정의 구현예에서 제2 치료제는 방사선치료법 또는 조절 줄기세포 이식을 포함하는 요법이다. 소정의 구현예에서, 제2 치료제는 면역조절제일 수 있다. 소정의 구현예에서, 제2 치료제는 보르테조미드(Velcade), 카르필조미드(Kyprolis), 닉사조미드(Ninlaro)을 포함한 프로테아좀 저해제일 수 있다. 소정의 구현예에서 제2 치료제는 파노비노스탁(Farydak)과 같은 히스톤 데아세틸라제 저해제일 수 있다. 소정의 구현예에서, 제2 치료제는 모노클로날 항체, 항체 약물 접합체, 항-종양제에 접합된 이중특이적 항체, 면역 체크포인트 저해제, 또는 이들의 조합일 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물(예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 약제학적 조성물)은 또한, 형질 세포 표면 상의 상이한 항원과 상호작용할 수 있는 본원에 기재된 것들 이외의 모노클로날 항체, 종양 세포 표면 상의 항원에 결합하는 하나의 아암 및 T 세포 상의 항원에 결합하는 다른 아암을 갖는 이중특이적 항체, 항체 약물 접합체, 항-종양제와 접합된 이중특이적 항체, 체크포인트 저해제, 예를 들어, PD-1 또는 CTLA-4를 표적화하는 체크포인트 저해제, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 하나 이상의 치료적 조합을 포함하는 치료 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 소정의 구현예에서, 체크포인트 저해제는 PD-1 저해제, 예컨대 켈브롤리주맵(Keytruda), 니볼루맵(Opdivo), 또는 세미플리맵으로부터 선택될 수 있다. 소정의 구현예에서, 체크포인트 저해제는 PD-L1 저해제, 예컨대 아테졸리주맵(Tecentriq), 아벨루맵(Bavencio), 또는 듀르발루맵(Imfinzi)으로부터 선택될 수 있다. 소정의 구현예에서, 체크포인트 저해제는 CTLA-4 저해제, 예컨대 이필리무맵(Yervoy)으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 항체와 함께 사용될 수 있는 다른 조합은 상기에 기재되어 있다.

[0177] 본 발명은 또한, 본원에 언급된 임의의 항원-결합 분자 및 VEGF, Ang2, DLL4, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFRvIII, cMet, IGF1R, B-raf, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , FOLH1 (PSMA), PRLR, STEAP1, STEAP2, Tmprss2, MSLN, CA9, 또는 유로플라킨 중 하나 이상의 저해제를 포함하는 치료적 조합을 포함하며, 여기서, 저해제는 앵타머, 안티센스 분자, 리보자임, siRNA, 펩티마이드, 나노마이드 또는 항체 단편(예를 들어, Fab 단편; F(ab')<sub>2</sub> 단편; Fd 단편; Fv 단편; scFv; dAb 단편; 또는 다른 조작된 분자, 예컨대 디아마이드, 트리아마이드, 테트라마이드, 미니마이드 및 최소 인식 단위)을 포함한다. 본 발명의 항원-결합 분자는 또한, 항바이러스제, 항생제, 진통제, 및/또는 NSAID와 조합되어 투여되고/되거나 공동-제형화될 수 있다. 본 발명의 항원-결합 분자는 또한, 방사선 치료 및/또는 통상적인 화학치료법을 포함하는 치료 요법의 부분으로서 투여될 수 있다.

[0178] 부가적인 치료적 활성 구성요소(들)는 본 발명의 항원-결합 분자의 투여 바로 전에, 동시에 또는 직후에 투여될 수 있다; (본 발명의 목적을 위해, 이러한 투여 요법은 부가적인 치료적 활성 구성요소와 "조합된" 항원-결합 분자의 투여인 것으로 간주됨).

[0179] 본 발명은 본 발명의 항원-결합 분자가 본원의 어디에나 기재된 바와 같은 부가적인 치료적 활성 구성요소(들) 중 하나 이상과 함께 공동-제형화되는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0180] **실시예**

[0181] 하기 실시예는 당업자에게 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을

제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)의 측면에서 정확성을 보장하고자 노력하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 다르게 지시되지 않는 한, 부(part)는 중량부이고, 분자량은 평균 분자량이며, 온도는 섭씨도이고, 압력은 대기압에 또는 대기압 근처이다.

**[0182] 실시예 1: 이중특이적 항체의 임상적 평가 및 용량 상승**

**[0183]** 하기-기재된 임상 연구는 CD20-방향(directed) 항체 치료법으로 이전에 치료된 CD20+ B-세포 악성물 환자에서 REGN1979, 항-CD20 x 항-CD3 이중특이적 모노클로날 항체를 조사하기 위한 오픈-라벨, 다기관 1상 연구이다.

**[0184] 목적:** 본 연구의 1차 목적은 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T) 치료법의 실패 후 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 공격형 림프종(CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외), 여포성 림프종(FL) 등급 1-3a, 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하는 확장 코호트에서 정맥내로(IV) 투여된 REGN1979의 안전성, 내약성, 및 용량-제한 독성(DLT)을 평가하고 REGN1979의 항종양 활성을 연구하는 것이었다. 본 연구의 2차 목적은 (1) REGN1979의 약물동력학적(PK) 프로파일을 특징화하며; (2) REGN1979의 면역원성을 평가하고; (3) CD20+ B-세포 악성물(항-CD20 항체 치료법으로 이전에 치료된 비-호지킨 림프종[NHL], 또는 만성 림프구성 백혈병[CLL]) 환자에게 투여된 REGN1979의 예비 항종양 활성을 연구하고; (4) 연구의 용량 상승 기간에서 REGN1979의 예비 항종양 활성을 연구하는 것이었다. 최소 잔존 질환(MRD; minimal residual disease) 평가를 CLL 환자에서 수행하였다. 본 연구의 탐구 목적은 (1) 사이토카인 프로파일링 및 염증 마커(예를 들어, C-반응성 단백질[CRP])의 평가; (2) 말초 혈액 B-세포 및 T-세포 서브세트 및 면역 표현형화; 및 (3) 말초 혈액에서의 유전자 발현의 변화를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 작용 기전, 관찰된 독성, 및 잠재적인 항종양 활성과 상관관계가 있을 수 있는 바이오마커를 평가하는 것이었다.

**[0185] 연구 설계:** 초기 시작 용량, 뒤이어 제2 및 후속 용량 투여를 위한 더 높은 단계-상승 용량으로 구성된 용량 수준(DL) 코호트에 환자를 지정하였다. 환자를 적응증(NHL 또는 CLL)에 기초하여 등록시켰다. 각각의 DL에서, 2개의 코호트(각각의 적응증에 대해 1개)가 있었으며, 이때 NHL 코호트당 3명 내지 6명의 환자가 있었고, CLL 코호트당 1명 내지 6명의 환자가 있었다. 소림프구성 림프종(SLL) 환자를 CLL 아암에 등록시켰고, NHL 평가를 따른다.

**[0186]** 처음에 임상적 이익을 보여준 환자 및 후속적으로 재발 또는 진행되었거나 치료에 차선의 반응을 가졌던 환자는 재발 또는 진행 시기에 내약성이 있는 것으로 여겨진 최고 DL에서 REGN1979로 재-치료를 받았을 수 있다.

**[0187]** 환자는 REGN1979의 초기 투여 전 28일 이내에 적격성을 결정하기 위한 스크리닝 절차를 받았다. 각각의 코호트가 프로토콜 기준당 충족될 때까지 스폰서에 의해 적격성을 확인하기 위해 환자를 적응증(NHL 또는 CLL)에 기초하여 순차적으로 등록시켰다.

**[0188]** 각각의 DL에서 NHL 및 CLL에 대해 별도의 독립적인 용량 상승 코호트가 있었다. 각각의 DL은 초기 용량, 및 시작 용량보다 더 높은 제2 및 후속 용량으로 구성되었고, 단, 초기 용량은 내약성이 있었다.

**[0189]** 용량 상승은 NHL 환자에 대한 전형적인 3+3 용량 상승 설계를 따랐다. 관찰된 독성에 기초하여, 코호트당 3명 내지 6명의 환자들을 계획하였다.

**[0190]** 용량 상승은 CLL 환자에 대해 가속화된 적정 구성요소와 함께 변형된 3+3을 따랐다. 관찰된 독성에 기초하여, 코호트당 1명 내지 6명의 환자들을 계획하였다.

**[0191]** 용량 상승 기간의 완료 시, 그리고 NHL 환자에서 추가 연구에 대한 권고 용량의 결정 시, 3개의 확장 코호트를 1) CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 환자(20명의 환자), 2) 공격형 림프종(CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외)(40명의 환자; 이 중에서 20명의 환자는 각각 공격형 림프종 코호트 1[160 mg 단계-상승 용량], 및 코호트 2 [80 mg 단계-상승 용량]에 등록되어야 했음), 및 3) 재발형/불응성 여포성 림프종 등급 1-3a환자(60명의 환자; 이 중에서 30명의 환자는 각각 코호트 1[80 mg 단계-상승 용량] 및 코호트 2[160 mg 단계-상승 용량]에 등록되어야 했음)에 대해 개방하였다. 이들 확장 코호트(공격형 림프종 코호트 2 및 여포성 림프종 코호트 1 제외) 각각에 대한 REGN1979의 매주 단계-상승 용량을 매주 160 mg, 뒤이어 320 mg REGN1979에 의한 Q2W 유지 치료로 설정하였다. 공격형 림프종 코호트 2 및 여포성 림프종 코호트 1에서, REGN1979의 매주 단계-상승 용량은 80 mg 이었고, REGN1979의 Q2W 유지 용량은 160 mg이었다. 80 mg의 단계-상승 용량에 지정된 환자에 대해, 환자는 4-주 유도 기간 동안 80 mg을 매주 받았으며, 초기 용량 상승 후, 뒤이어 추가 8개의 매주 용량, 및 진행을 통해 160 mg Q2W 치료를 받았고, 이때 환자가 CR의 초기 실증 후 적어도 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 후 치료를 중단할 옵션이 있었다. 160 mg의 단계-상승 용량에 지정된 환자에 대해, 환자는 4-주 유도 기간 동안 160 mg을

매주 받았으며, 초기 용량 상승 후, 뒤이어 추가 8개의 매주 용량, 및 진행을 통해 320 mg Q2W 치료를 받았고, 이때 환자가 CR의 초기 실증 후 적어도 9개월 동안 지속적인 반응을 보인 후 치료를 중단할 옵션이 있었다.

- [0192] REGN1979의 제1 투여 전 리톡시맙 리드-인 용량의 유용성을 NHL 환자에서 연구하여, 본 개입이 주입-관련 반응 (IRR) 및 사이토카인 방출 증후군(CRS)의 발생률 및 중증도를 저하시킬 수 있는지의 여부를 결정하였다. 리톡시맙 리드-인 코호트에서, REGN1979를 매주 치료 동안 160 mg의 단계-상승 용량 및 Q2W 유지 치료 동안 320 mg을 사용하여 투여하였다. 후속적으로, 추가 24명의 환자를 이러한 최적 용량 요법 및 용량으로 치료해야 했으며, 더불어 총 30명의 환자에서 최적 용량으로 치료되는 리톡시맙 리드-인 군의 6명의 환자를 안전성 및 내약성에 대해 검토하였다.
- [0193] 용량 상승 기간 동안 제1 DL에서, 동일한 적응증 내의 처음 3명의 환자에 대해 초기 연구 약물 투여들 사이에 48-시간 대기 기간(waiting period)이 필요하였다. 제1 DL에서 후속 환자들을 적응증에 상관없이 동일한 일자에 치료하지 않았다. 후속 코호트에서, 이전 코호트에서 또는 코호트 내에서 예상치 못한 독성이 관찰되지 않았던, 처음 3명의 환자에 대한 초기 주입을 적어도 24시간 간격을 두고 투여하였다.
- [0194] 각각의 환자 코호트를 등록하며, 치료하고, DLT 관찰 기간을 완료한 후, 안전성 데이터가 스폰서와 조사자(들) 둘 다에 의해 검토되었을 때만 등록(또는 현재 개방형 DL 코호트의 확장)을 위한 후속 DL 코호트의 개방을 결정 하였다.
- [0195] DLT 관찰 기간을 치료의 처음 28일로서 정의하였으며, 이는 이 연구에서 유도 기간에 상응한다. 유도 동안, 환자를 REGN1979의 4회의 매주 투여로 치료하였다.
- [0196] DLT가 평가 가능하기 위해서는, 개별 환자는 REGN1979의 적어도 제1의 2개 투여(제1주 제1일["초기 또는 1차 용량"] 및 제2주 제1일["2차 및 후속 용량"])를 받았고 DLT를 경험해야 했다. DL11 및 상기에 등록된 환자는 REGN1979의 적어도 제1의 3개 투여(제1주 초기 용량, 제2주 중간 또는 2차 용량, 및 제3주 더 높은 3차 또는 단계-상승 용량)를 받았고 DLT를 경험해야 했다. 추가로, 환자는 제1 투여로부터 적어도 28일 동안, 그리고 제2 투여로부터 적어도 21일 동안 평가를 받았어야 했다.
- [0197] NHL 및 CLL 환자에 대한 용량 상승 및 코호트는 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

표 1. 용량 상승 및 코호트

용량 수준	초기 용량 (mcg)	중간 용량 (mcg)	최대 용량 (단계-상승 용량) (mcg)	NHL	n	CLL	n
DL1	30	-	100	코호트 1	3-6	코호트 1	1-6
DL2	100	-	300	코호트 2	3-6	코호트 2	1-6
DL3	300	-	1000	코호트 3	3-6	코호트 3	1-6
DL4	1000	-	2000	코호트 4	3-6	코호트 4	1-6
DL5	1000	-	3000	코호트 5	3-6	코호트 5	1-6
DL6	1000	-	4000	코호트 6	3-6	코호트 6	1-6
DL7	1000	-	5000	코호트 7	3-6	코호트 7	1-6
DL8	1000	-	6000	코호트 8	3-6	코호트 8	1-6
DL9	1000	-	7000	코호트 9	3-6	코호트 9	1-6
DL10	1000	-	8000	코호트 10	3-6	코호트 10	1-6
DL11	1000	6,000	12,000	코호트 11	3-6	코호트 11	1-6
DL12	1000	9,000	18,000	코호트 12	3-6	코호트 12	1-6
DL13	1000	13,500	27,000	코호트 13	3-6	코호트 13	1-6
DL14	1000	20,000	40,000	코호트 14	3-6	코호트 14	1-6
DL15	1000	20,000	80,000	코호트 15	3-6	코호트 15	1-6
DL16	1000	20,000	160,000	코호트 16	3-6	코호트 16	1-6
DL17	1000	20,000	320,000	코호트 17	3-6	코호트 17	1-6

[0198]

[0199]

이 연구에서, 각각의 용량 수준은 REGN1979 용량, 뒤이어 단계-상승 용량을 포함하며; 코호트 DL11 및 상기에 대해, 상기 단계-상승 용량에 도달하기 전에 2차 용량을 추가하였다(표 1 참조). 초기(1차) 용량, 중간(2차) 용량(적용 가능하다면), 및 단계-상승(3차) 용량의 제1 투여를 적어도 2일에 걸쳐 각각 선택적으로 분할한다. DL7 및 더 높은 최대 용량 코호트의 모든 환자들은 초기(1차) 및 중간(2차) 용량에 대해 분할 투약(예를 들어, 분획화된 투약)을 받았다. DL11 및 더 높은 최대 용량 코호트의 환자는 초기(1차), 중간(2차) 및 제1 단계-상승(3차) 용량, 뒤이어 이후에 단계-상승 용량(최대 매주 용량)에 대해 분할 투약(예를 들어, 분획화된 투약)을 받았다.

[0200]

**연구 기간:** 치료 기간은 9 개월이다. 24개 이하 용량 - 4-주 유도 기간 동안 4개의 매주 용량, 뒤이어 추가 8개 매주 용량, 및 진행을 통해 유지 기간 동안 매달 2회(Q2W) 투여되는 12개 이상의 용량의 REGN1979로 환자를 치료할 것이며, 이때 환자가 완전 반응을 달성한 후 9개월 후에 치료를 중단하는 옵션이 있다. 환자는 치료 종료 후 15개월 이하 동안 효능 및 안전성에 대해 추적조사될 수 있다.

[0201]

**연구 집단:** DL17을 통한 등록 및 모든 확장 코호트로의 완전 등록을 가정하여, 370명 이하의 환자를 미국 및 독일에 걸쳐 대략 15개 사이트에서 계획한다. 용량 상승 기간 동안 적응증 둘 다(NHL 및 CLL)에 대해 DL17을 통해 204명 이하의 환자를 용량 상승 코호트에 등록할 것이다. 90명의 NHL 환자를 포함하는 100명 이하의 환자(CAR-T 치료법의 실패 후 20명의 DLBCL 환자, 40명의 공격형 림프종 환자[CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외], 30명의 FL 등급 1-3a 환자), 및 10명의 CLL 환자를 질환-특이적 확장 코호트에 등록할 것이다. 42명 이하의 환자를 리툽시맵 리드-인 코호트에 등록하여, 최적 용량 요법을 결정할 것이다. 일단 최적 리툽시맵 리드-인 용량 요법이 결정되며, 추가 24명의 환자를 리툽시맵 리드-인 확장에 등록할 것이고 최적 용량 요법 및 용량으로 치료된 상기 리툽시맵 리드-인 군의 6명의 환자와 조합할 것이다. 그러므로, 총 30명의 환자를 최적 리툽시맵 리드-인 용량 요법 및 용량에서 평가할 것이다.

[0202]

환자는 선행 치료법에 무반응성인 활성 질환과 함께 CD20+ B-세포 악성물을 입증해야 했으며, 이 환자에 대한

표준 치유 옵션은 존재하지 않고, 이 환자에 대한 항-CD20 항체 치료는 적절할 수 있다. NHL 환자는 CD20-방향 항체 치료법으로 이전에 치료를 받은 적이 있어야 한다.

- [0203] **포함 기준:** 환자는 연구에 포함되기에 적격이기 위해서는 하기 기준을 충족시켜야 한다:
- [0204] 1. 선행 치료법에 무반응성인 활성 질환과 함께 CD20+ B-세포 악성물을 입증해야 했으며, 이 환자에 대한 표준 치유 옵션은 존재하지 않고, 이 환자에 대한 항-CD20 항체 치료는 적절할 수 있다:
- [0205] · NCI 연구 군 기준에 의해 확인된 B-NHL, 2007(Cheson 2007, 부록 2); 및
- [0206] · 만성 림프구성 백혈병(IWCLL) 연구 군 기준에서 국제 워크샵에 의해 확인된 CLL, 2008(Hallek 2008, 부록 3) - 소림프구성 림프종(SLL) 환자는 CLL 아암에 등록되고 NHL 평가를 따를 것이다.
- [0207] **주목 -** 등록 직전 표준 치유로서 수행된 CD20-음성 림프절(NHL) 생검을 갖는 환자는 연구에 적격인 채로 남아 있으며, 단, 상기 환자는 이전에 입증된 CD20+ 질환을 가졌고 대략 6개월 이내에 리툽시맙 또는 다른 CD20-방향 항체 치료법으로 이전에 치료되었다. 개별 사례는 의료 모니터로 검토될 수 있다.
- [0208] 2. NHL 환자는 항-CD20 항체 치료법으로 선행 치료를 받았어야 한다. CLL 환자는 항-CD20 항체 치료법으로 선행 치료를 받았을 필요는 없으며, 단, 이 환자는 BTK 저해제 또는 PI3K 저해제를 실패하였으며 치료 임상이는 상기 환자를 1상 시험에 진입시키기에 적절한 것으로 여긴다. FL 등급 1-3a 확장 코호트에 포함되기 위해, 환자는 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하는 적어도 2개의 선행 전신 치료법선을 받았어야 한다. CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 환자를 등록시키는 질환-특이적 확장 코호트에 포함되기 위해, 환자는 림프구고갈(lymphodepletion) 치료법 및 CAR-T 주입의 독성으로부터 회복했어야 한다. 연구 등록 전에 가장 최근의 치료법선이기 위해 선행 CAR-T 치료법에 대한 요건이 없다.
- [0209] 3. 모든 환자들(B-세포 NHL 및 CLL)은 CT 스캔, 또는 CT 스캔이 불가능하다면 MRI 스캔에 의해 입증된  $\geq 1.5$  cm 의 적어도 하나의 2-차원적으로 측정 가능한 병변을 갖고 있어야 한다.
- [0210] 4. CLL 환자는  $\leq 200 \times 10^9/L$ 의 백혈구(WBC)를 가져야 한다
- [0211] 5. 연령  $\geq 18$ 세
- [0212] 6. 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도  $\leq 1$
- [0213] 7. 적어도 6개월의 기대 수명
- [0214] 8. 하기에 의해 입증된 적절한 골수 기능: a. 혈소판 카운트  $\geq 75 \times 10^9/L$ ; b. Hb 수준  $\geq 9$  g/dL; c. ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$
- [0215] **주목 -** 상기 나열된 역치 미만의 세포 카운트를 갖는 환자는, 조사자의 견해상, 그 이유가 기저 질환에 의한 골수 침윤으로 인한 것으로 여겨진다면, 등록되는 것으로 간주될 수 있다. 이러한 경우, 조사자는 스폰서와 적격성에 대해 논의하고 등록에 대한 승인을 서면으로 받아야 한다.
- [0216] 9. 하기에 의해 입증된 적절한 기관 기능:
- [0217] · 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT)  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$
- [0218] · 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
- [0219] **주목 -** 길버트 증후군(Gilbert's syndrome) 환자는 이 요건을 충족시킬 필요가 없으며, 단, 이의 총 빌리루빈은 이의 기준선으로부터 변하지 않는다.
- [0220] · 콕크로프트-가울트(Cockcroft-Gault)에 의한 계산된 크레아틴 청소율  $\geq 50$  mL/분
- [0221] **주목 -** 환자는, 조사자의 견해상, 비정상적인 실험 결과가 기저 질환으로 인한 것이라면, 등록되는 것으로 간주될 수 있다. 이러한 경우, 조사자는 스폰서와 적격성에 대해 논의하고 등록에 대한 승인을 서면으로 받아야 한다.
- [0222] **주목 -** 콕크로프트-가울트에 의한 경계선(borderline) 크레아틴 청소율을 갖는 환자는, 측정된 크레아틴 청소율(24-시간 소변 또는 다른 신뢰할 만한 방법에 기초함)이  $\geq 50$  mL/분이라면, 등록되는 것으로 간주될 수 있다.
- [0223] 10. 의무적인 중앙 생검 전처리를 받을 의향이 있다면, 조사자의 견해상, 환자는 상기 환자에게 유의한 위험 없이 생검을 받을 수 있는 접근 가능한 병변을 갖는다.

- [0224] 11. 임상 방문 및 연구-관련 절차에 부응할 의향 및 능력
- [0225] 12. 서명된 정보에 입각한 동의를 제공함.
- [0226] 배제 기준: 임의의 하기 기준을 충족시키는 환자는 연구로부터 배제될 것이다:
- [0227] 1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 또는 비-원발성 CNS NHL에 의한 기지의 또는 의심되는 CNS 관여
- [0228] 2. 관련 CNS 병상의 병력 또는 현재의 관련 CNS 병력, 예컨대
- [0229] · 간질, 발작, 부전 마비(paresis), 실어증, 졸중(apoplexia), 중증 뇌손상, 소뇌 질환, 기질성 뇌 증후군 (organic brain syndrome), 정신병, 또는
- [0230] · 뇌 MRI 상 염증성 병변 및/또는 혈관염의 존재에 대한 증거
- [0231] 3. 연구 약물의 제1 투여 전, 반감기의 5-배 이내 또는 28일 이내 중 어느 쪽이 더 짧은지 간에 상기 기간 이내의 표준 항-신생물 화학치료법(비-생물학적).
- [0232] 4. 연구 약물의 제1 투여 14일 이내의 표준 방사선치료법.
- [0233] 주목 - 증상적 림프절/병변에 대한 완화적 방사선치료법이 가능하며, 단, 조사된 병변(들) 또는 림프절(들)은 종양 평가를 위한 표적 병변으로서 포함되지 않는다
- [0234] 5. 동종이계 줄기세포 이식
- [0235] 6. 연구 약물의 제1 투여 12주 이내에 리툽시맙, 알렘투주맙(alemtuzumab) 또는 다른 조사용 또는 상업적인 생물학적 제제에 의한 치료.
- [0236] 주목 - 즉각 치료가 필요한 공격형 림프종을 갖는 환자에 대해, 휴약기간(wash-out period)은 28일까지 단축될 수 있다. 이는 스폰서와의 논의 및 스폰서에 의한 서면상의 승인을 필요로 할 것이다.
- [0237] 7. 연구 약물의 제1 투여 28일 이내에 면역억제제 치료법(생물학적 이외).
- [0238] 8. 연구 약물의 제1 투여 28일 이내에 조사의 비-생물학적 제제에 의한 치료.
- [0239] 9. 연구 약물의 유사한 화학적 또는 생물학적 조성물의 화합물에 기인한 알레르기 반응 병력.
- [0240] 10. 테트라사이클린 항생제 군 내의 임의의 화합물에 대한 과민증의 병력.
- [0241] 11. 환자가 치료를 받고 있는 공존(concurrent) 활성 약성물.
- [0242] 12. 제1 투여의 4주 이내에 입원 또는 IV 항-감염성병원체 제제(anti-infective)에 의한 치료를 필요로 하는 기지의 활성 박테리아, 바이러스, 진균류, 미코박테리아 또는 다른 감염 또는 감염의 임의의 주요 에피소드.
- [0243] 13. 유의한 심혈관 질환(예를 들어, 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근 경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐 질환(예를 들어, 폐쇄성 폐질환 및 증상적 기관지경련(symptomatic bronchospasm)의 병력)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 연구의 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 놓이게 할 수 있을 유의한 공존 질환 또는 의학적 병태의 증거.
- [0244] 주목 - 심장 질환의 병력이 있는 환자는 적절한 심장 보존 및 기능을 보장하기 위해 REGN1979의 제1 투여 전 ECHO 또는 다중게이트 획득 스캔(MUGA; multigated acquisition scan)에 의해 평가되어야 한다.
- [0245] 14. 진행중인 전신 코르티코스테로이드 치료로서, 단, 다른(비-종양 및 비-면역억제성) 적응증에 대한 코르티코스테로이드 사용 최대 10 mg/일 이하의 프레드니손 또는 등가물을 제외한다.
- [0246] 15. 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염 또는 B형 간염 바이러스(HBV) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 의한 만성 감염. 감염(검출 한계 미만인 혈청 B형 간염 바이러스 DNA를 갖고 B형 간염에 대한 항-바이러스 치료법을 받음)을 통제된 B형 간염(HepBsAg+) 환자는 감염을 관리하는 의사와 상담 시 허용된다.
- [0247] 16. 알로푸리놀(allopurinol)과 라스부리카제(rasburicase) 둘 다에 대한 기지의 과민증.
- [0248] 17. 임신 또는 모유-수유 여성.
- [0249] 18. 초기 연구 약물 치료 전, 연구 동안, 그리고 마지막 용량 후 적어도 6개월 동안 고도로 효과적인 피임을 수행할 의향이 없는 가임기 여성\*. 고도로 효과적인 피임 조치는, 스크리닝 전 2개 이상의 월경 주기를 개시한 배

란 저해와 관련된 조합된(에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스테론-단독 호르몬 피임(경구, 주사형, 이식형)의 안전한 사용; 자궁내 장치; 자궁내 호르몬-방출 시스템; 양측 난관 결찰술(bilateral tubal ligation); 정관절제술을 한 파트너; 및/또는 성적 금욕을 포함한다†, ‡.

- [0250] \* 폐경후 여성은 가임인 것으로 간주되지 않기 위해 적어도 12개월 동안 무월경이어야 한다. 임신 검사 및 피임은 입증된 자궁절제술 또는 난관 결찰술을 받은 여성에게는 필요하지 않다.
- [0251] † 성적 금욕은 연구 치료와 관련된 위험의 전체 기간 동안 이성 관계로부터 절제하는 것으로 정의되는 경우에만 고도로 효과적인 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험의 기간 및 환자의 바람직하고 통상적인 생활방식과 관련하여 평가되어야 한다.
- [0252] ‡ 주기적인 금욕(캘린더, 증상체온(symptothermal), 배란-후 방법), 철회(질외 사정), 살정자제 단독, 및 수유성 무월경 방법(LAM; lactational amenorrhoea method)은 허용 가능한 피임 방법이 아니다. 여성용 콘돔 및 남성용 콘돔은 함께 사용되지 않아야 한다.
- [0253] 19. 연구 약물의 제1 투여 28일 이내에 생백신화의 투여
- [0254] 20. 임상 사이트 연구 팀의 구성원 및/또는 그의/그녀의 직계 가족은 선행 승인이 없는 한, 스폰서에 의해 승인을 받는다.
- [0255] **치료:** REGN1979를 멸균, 1회용 바이얼 중 액체로서 공급하였다. 각각의 바이얼은 REGN1979를 2 mg/mL의 농도로 함유하였다. 상세한 제조 및 투여 설명을 약학 매뉴얼의 사이트에 제공하였다. REGN1979 연구 약물 제조용 희석제를 공급하였다.
- [0256] 환자는 4-주 유도 기간 동안 매주 REGN1979, 뒤이어 또 다른 8개의 매주 용량, 및 진행 시까지 Q2W를 이들의 지정된 코호트당 용량으로 받았다.
- [0257] 리톡시맙 리드-인 코호트 및 확장 단독에서, 단일 용량의 리톡시맙(375 mg/m<sup>2</sup>)을 제1 용량의 REGN1979 전 1일차에[즉, 연구일(-1)에] 투여하였다. REGN1979를 제1주 제1일에 시작하였고, REGN1979에 대한 치료 기간은 9개월이었다. 24개 이하 용량: 4-주 유도 기간 동안 4개의 매주 용량, 뒤이어 추가 8개 매주 용량, 및 진행 시까지 유지 기간 동안 Q2W 투여되는 12개 이상의 용량의 REGN1979로 환자를 치료하였다. 리톡시맙 리드-인 코호트에서, REGN1979를 매주 치료 동안 160 mg의 단계-상승 용량 및 Q2W 유지 치료 동안 320 mg을 사용하여 투여하였다. 160 mg 미만의 매주 치료의 REGN1979의 단계-상승 용량 및 320 mg 미만의 REGN1979 Q2W 유지 치료를 갖는 용량 군을 또한 평가할 수 있다. 후속적으로, 추가 24명의 환자를 이러한 최적 용량 요법 및 용량으로 평가하였으며, 더불어 총 30명의 환자에서 최적 용량 요법 및 용량으로 치료되는 리톡시맙 리드-인 군의 6명의 환자를 안전성 및 내약성에 대해 검토하였다.
- [0258] **종점**
- [0259] **1차:** 1차 종점은 REGN1979의 권고된 2상 용량(RP2D)으로서 최대 내약 용량(MTD) 및/또는 최적 생물학적 용량(OBD)를 결정하기 위한 안전성(구체적으로, 부작용[AE] 및 DLT); 및 CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 환자의 확장 코호트, 공격형 림프종(CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외) 확장 코호트 1과 2, FL 등급 1-3a 확장 코호트, 및 CLL 확장 코호트에서 객관적 반응률(ORR)에 의해 측정된 바와 같은 효능이었다.
- [0260] **2차:** 2차 종점은 하기와 같았다:
- [0261] • 약물동력학: REGN1979의 농도
- [0262] • 면역원성: 항-REGN1979 항체
- [0263] • 항종양 활성:
- [0264] - 객관적 반응률(ORR)
- [0265] • NCI-국제 연구 군(NCI-WG)의 악성 림프종에 대한 개정된 반응 기준에 따른 종양 반응 평가
- [0266] • CLL의 진단 및 치료에 대한 만성 림프구성 백혈병 가이드라인에 대한 국제 워크샵에 따른 종양 반응 평가
- [0267] • NHL 확장 코호트로 등록된 환자에 대해, 루가노 분류에 따른 종양 반응 평가

- [0268] - 무진행 생존율(PFS) 및 전체 생존율(OS)
- [0269] - CLL 환자에 대한 최소 잔존 질환(MRD)
- [0270] 탐구 중점은 하기를 포함한다:
- [0271] · 하기를 포함하는 약력학적(PD) 측정치:
- [0272] - B-세포 및 T-세포 서브세트 및 표현형
- [0273] - 순환형 사이토카인 수준
- [0274] - CRP
- [0275] - 말초 혈액에서 유전자 발현의 변화
- [0276] **절차 및 평가**
- [0277] 기준선 절차: 뇌 MRI, 심전도(ECG), 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에, C형 간염 바이러스(HCV), 및 B형 간염 바이러스(HBV) 검사, 및 응고.
- [0278] 안전성 절차: 의학적 병력, 신체 검사, 증상 평가, 수행도 평가, 임상 실험실 시험, 활력 징후, AE, 및 공존 의약.
- [0279] 효능 절차: CT 또는 MRI 스캔, 18F-플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층 촬영(FDG-PET) 스캔, 골수 천자 및 생검, 림프절 및/또는 종양 생검, 및 말초 혈액 샘플(CLL 환자 단독)을 포함한 종양 평가.
- [0280] PK 및 항-약물 항체(ADA) 평가를 위한 혈액 샘플을 수집하였다.
- [0281] 바이오마커 샘플을 수집하여, 사이토카인 생성의 변화, 전-염증성 사이토카인의 혈청 수준, 및 림프구 서브세트와 활성화 상태의 변화에 대해 모니터링하였다. 게다가, 이들 샘플은 기저 질환의 임상 경과에 영향을 주거나 치료 부작용을 조절하는 변이에 대한 종양 또는 체세포 유전자 분석을 가능하게 하였다.
- [0282] **통계학적 계획:** 연구 설계는 NHL 환자에 대해 DL당 3명 내지 6명의 환자를 갖는 전형적인 3+3 설계, 및 CLL 환자에 대해 DL당 1명 내지 6명의 환자를 갖는 가속화된 적정 구성요소를 갖는 변형된 3+3 설계에 기초하였다. 등록된 환자의 정확한 수는, 프로토콜-정의 DLT, 및 급성 효과(관련된 실험적 비정상은 제외함)가 72시간(가속화된 적정 구성요소 동안 CLL) 이내에  $\leq$  등급 1 또는 기준선까지 해소되는 등급 2 이상의 치료-관련 독성, 및 현재 정의된 DL을 확장시키는 필요성, 또는 더 낮은 DL에서 개방형 추가 코호트로 관찰된 환자(NHL 및 CLL)의 수에 좌우할 것이다.
- [0283] **환자 등록은 진행중이고**, 370명 이하의 환자가 계획된다. 용량 상승 기간 동안 적응증 둘 다(NHL 및 CLL)에 대해 DL17을 통해 204명 이하의 환자를 용량 상승 코호트에 등록할 것이다. 90명의 NHL 환자를 포함하는 100명 이하의 환자(CAR-T 치료법의 실패 후 20명의 DLBCL 환자, 40명의 공격형 림프종 환자[CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외], 30명의 FL 등급 1-3a 환자), 및 10명의 CLL 환자를 질환-특이적 확장 코호트에 등록할 것이다. 42명 이하의 환자를 리툽시맵 리드-인 코호트에 등록하여, 최적 용량 요법을 결정할 것이다. 추가 24명의 환자를 리툽시맵 리드-인 확장에 등록할 것이고 최적 용량 요법 및 용량으로 치료된 상기 리툽시맵 리드-인 코호트의 6명의 환자와 조합할 것이다. 그러므로, 총 30명의 환자를 최적 리툽시맵 리드-인 용량 요법 및 용량에서 평가할 것이다.
- [0284] 기술 통계학만 사용하여 데이터를 요약한다. 일반적으로, 데이터를 DL에 의해, 그리고 적응증(NHL 또는 CLL)에 의해 요약한다. NHL 적응증 내에서, 데이터를 또한, CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL의 서브군 및 용량, 공격형 림프종(CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외) 코호트 1과 2, 및 FL 등급 1-3a에 의해 요약할 것이다. NHL 적응증 내에서, 데이터를 또한, 무통성(indolent) NHL 및 공격형 NHL의 서브군에 의해 요약한다. 인구 통계 및 기준선 특징을 군(group)에 의해 기술적으로 요약한다.
- [0285] 안전성 요약 및 분석을 안전성 분석 세트(SAF) 상에서 수행하였다. 안전성의 1차 분석은 치료-유발 AE(TEAE; treatment-emergent AE)에 기초하였다. 이 분석은, REGN1979의 안전성 프로파일에 관하여 결론을 내렸을 때의 근거를 포함하였다. 이 연구에서 보고된 모든 AE를 국제 공통 의약 용어(Medical Dictionary for Regulatory Activities)(MedDRA®)의 현재 입수 가능한 버전을 사용하여 코딩하였다. 코딩은 최하위 용어(lowest level term)가 될 것이다. 버batim 텍스트(verbatim text), 우선 용어(PT; preferred term), 및 1차 기관계 대분류

(SOC; system organ class)를 나열하였다. 효능 및 기준선 변수에 대한 분석을 효능 분석 세트(FAS; efficacy analysis set) 상에서 수행하였다. CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL, 공격형 림프종(CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 이외) 코호트 1과 2, FL 등급 1-3a, 및 CLL을 포함하는 확장 코호트에 대한 효능 분석을, 각각의 코호트 내의 모든 환자가 24-주 방문을 완료하였거나 이 시간 전에 연구로부터 중단되고 난 후 별도로 수행할 것이다.

[0286] **결과:** 5 내지 320 mg의 최대 매주 용량을 투여한 환자에 대한 결과는 CRS의 낮은 발생률을 나타낸다. 12 mg만큼 적은 최대 매주 용량을 받은 환자에서 REGN1979의 혈청 농도는, Raji 종양 이종이식 마우스 모델(데이터는 제시되지 않음)에서 효과적인 것으로 실증되었던 혈청 농도에 접근하거나 이를 초과하는 것으로 관찰되었다. 40 mg만큼 적은 최대 매주 용량을 받은 환자는, Raji 종양 이종이식 마우스 모델(데이터는 제시되지 않음)에서 효과적인 것으로 실증된 최소 농도 수준(2000 µg/L)을 초과하는 혈청 농도를 유지하였다. 게다가, 수많은 부분 및 완전 반응 또한, 하기 표 2 내지 표 9에 제시된 바와 같이 이들 수준에서 치료된 환자에서 관찰되었다. 코호트 13N(27,000 mcg REGN1979)의 DLT 평가 기간을 통한 누적 REGN1979 안전성 및 PK 경험은, CRS 또는 IRR 반응(즉, 증분적 용량 상승, REGN1979 투여의 초기 주 동안 분할 투약, 및 코르티코스테로이드에 의한 전투약 (premedication))에 대한 관리 알고리즘이 연속적인 용량 코호트에서 투약의 증분적인 증가에도 불구하고 중증 CRS 또는 IRR을 예방하는 데 효과적인 것으로 입증되었음을 실증하였다. 분할 투약은 제1주 내지 제4주에서 환자 안정성에 대한 이익을 제공하였으며(입수 가능한 데이터), 여기서, 중증 CRS/IRR의 더 작은 전체 발생률이 관찰되었다. 특히, 본원에서 논의된 투약 전략은 용량을 80 mg 초과, 심지어 160 mg 이상의 수준까지 상승시키기 위한 더 안전한 전략을 제공하였으며, 이때 더 높은 용량이 상기 논의된 요망되는 혈청 농도에 도달하고 이를 초과하였을 때 덜 중증의 사건이 제3주 및 제4주에서 발생하였다. 도 1은 320 mg의 최대 용량 이하를 받은 환자에 대한 CRS/IRR의 발생률을 예시한다. 현재까지, 어떠한 환자도 CRS/IRR 부작용으로 인해 중단되지 않았다.

**표 2**

**표 2. 여포성 림프종 등급 1-3a 에서 관찰된 반응**

	CD20xCD3 <sup>†</sup>			
	<5 mg (N=7)	5-12 mg (N=5)	18-40 mg (N=6)	160 mg (N=1)
전체 반응률, n (%)	1 (14.3)	5 (100)	5 (83.4)	1 (100)
완전 반응, n (%)	1 (14.3)	4 (80)	4 (66.7)	0
부분 반응, n (%)	0	1 (20)	1 (16.7)	1 (100)
안정한 질환, n (%)	4 (57.1)	0	1 (16.7)	0
진행적 질환, n (%)	2 (28.6)	0	0	0
반응 기간, 중앙치 (95% CI), 개월	5.3 N/A	N/A (5.75 – 도달되지 않음)	11.8 (4.37-11.83)	N/A

<sup>†</sup>80 mg REGN1979 에서 투약되지 않은 환자

[0287]

[0288] 데이터 컷-오프(표 2) 후, 2명의 추가의 평가 가능한 환자들은 완전 반응(CR)을 보여주었으며, 1명의 환자는 40 mg에서 2번째 환자는 320 mg에서 보여주었다.

**표 3**

**표 3. 미만성 거대 B-세포 림프종에서 관찰된 반응**

	CD20xCD3					
	<5 mg (N=15)	5-12 mg (N=11)	18-40 mg (N=11)	80 mg (N=3)	160 mg (N=3)	320 mg (N=2)
전체 반응률, n (%)	2 (13.3)	2 (18.2)	6 (54.5)	3 (100)	1 (33.3)	1 (50.0)
완전 반응, n (%)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	3 (100)	1 (33.3)	1 (50.0)
부분 반응, n (%)	2 (13.3)	1 (9.1)	4 (36.4)	0	0	0
안정한 질환, n (%)	4 (26.7)	4 (36.4)	3 (27.3)	0	1 (33.3)	1 (50.0)
진행적 질환, n (%)	8 (53.3)	4 (36.4)	1 (9.1)	0	1 (33.3)	0
결측/평가 불가능, n (%)	1 (6.7)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	0
반응 기간, 중앙치 (95% CI), 개월	2.1 (1.5-2.6)	N/A	4.4 (2.5- 도달되지 않음)	N/A	N/A	N/A

[0289]

[0290]

CR을 갖는 3명의 80 mg 환자 중 2명은 CAR T-세포 치료법에 실패하였다. 표 3에서 주지된 모든 완전 반응은 완전 대사 반응이었다.

[0291]

80 mg, 160 mg 및 320 mg 용량에서 모든 CR은 연구 치료 시 진행중의(on-going) CR이며, 반응의 지속성(durability)을 나타낸다.

**표 4**

**표 4. CAR-T 치료법 실패 후 DLBCL 에서 관찰된 반응**

	CD20xCD3				
	3 mg (N=1)	27 mg (N=1)	40 mg (N=1)	80 mg (N=3)	160 mg (N=1)
전체 반응률, n (%)	0	0		2 (66.7)	
완전 반응, n (%)	0	0		2 (66.7)	
부분 반응, n (%)	0	0		0	
안정한 질환, n (%)	0	1 (100)		0	
진행적 질환, n (%)	1 (100)	0	1 (100)	1 (33.3)	1 (100)
결측/평가 불가능, n (%)	0	0		0	

[0292]

표 5

표 5. 외투 세포 림프종에서 관찰된 반응

	CD20xCD3		
	5-12 mg (N=1)	18-40 mg (N=1)	160 mg (N=1)
객관적 반응 (CR/PR)	1 (100%)	1 (100%)	0
완전 반응	0	1 (100%)	0
부분 반응	1 (100%)	0	0
안정한 질환	0	0	0
진행적 질환	0	0	0
결측/평가 불가능	0	0	1 (100%)

[0293]

표 6

표 6. 변연부 림프종에서 관찰된 반응

	CD20xCD3		
	5-12 mg (N=1)	18-40 mg (N=1)	80 mg (N=3)
객관적 반응 (CR/PR)	0	1 (100%)	2 (66.7%)
완전 반응	0	0	2 (66.7%)
부분 반응	0	1 (100%)	0
안정한 질환	0	0	0
진행적 질환	1 (100%)	0	1 (33.3%)

[0294]

표 7

표 7. MCL 을 갖는 환자에서 용량 수준에 의한 반응

	CD20xCD3					
	0.3 mg (N=1)	2 mg (N=1)	4 mg (N=1)	8 mg (N=1)	27 mg (N=1)	160 mg (N=1)
객관적 반응 (CR/PR)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
완전 반응	0	0	0	0	1 (100%)	1 (100%)
부분 반응	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0
안정한 질환	0	0	0	0	0	0
진행적 질환	1 (100%)	0	1 (100%)	0	0	0
결측/평가 불가능	0	0	0	0	0	0

[0295]

표 8

표 8. MZL 을 갖는 환자에서 용량 수준에 의한 반응

	CD20xCD3			
	4 mg (N=1)	5 mg (N=1)	27 mg (N=1)	80 mg (N=3)
객관적 반응 (CR/PR)	1 (100%)	0	1 (100%)	2 (66.7%)
완전 반응	0	0	0	2 (66.7%)
부분 반응	1 (100%)	0	1 (100%)	0
안정한 질환	0	0	0	0
진행적 질환	0	1 (100%)	0	1 (33.3%)
결측/평가 불가능	0	0	0	0

[0296]

표 9

표 9. 다른-NHL 을 갖는 환자에서 용량 수준에 의한 반응

	CD20xCD3			
	4 mg (N=1)	12 mg (N=1)	18 mg (N=1)	27 mg (N=1)
NHL 서브유형	미지의 FL 등급	발덴스트롬 거대글로블린혈증	FL 등급 3b	미지의 FL 등급
객관적 반응 (CR/PR)	0	0	1 (100%)	0
완전 반응	0	0	1 (100%)	0
부분 반응	0	0	0	0
안정한 질환	1 (100%)	0	0	0
진행적 질환	0	0	0	0
결측/평가 불가능	0	1 (100%)	0	1 (100%)

[0297]

[0298] 일반적으로, 선행 CAR T-세포 치료법 후 진행이 있는 일부를 포함하여 REGN1979로 치료된 고도로 전치료된 재발형/불응성 B-NHL 환자에서 광범위하게 관찰되는 활성은 하기를 포함하였다:

[0299] (i) FL 등급 1-3a:  $\geq 5$  mg 용량에서 12/13(92.3%) ORR; 8/13 CR(61.5%);

[0300] (ii) DLBCL: 80 내지 160 mg의 용량에서 4/6(66.7%) ORR(모두 CR), 이때, 2명의 환자는 CD19-방향 CAR T-세포 치료법의 실패 후 CR을 달성한다;

[0301] (iii) MCL: 하나의 CR을 포함하여,  $\geq 5$  mg의 용량에서 3/3 반응;

[0302] (iv) MZL: 2개의 CR을 포함하여,  $\geq 5$  mg의 용량에서 3/5 반응;

[0303] (v) B-NHL 환자에서의 내약성은 매주 320 mg 이하의 용량에서 실증되었으며, 이때 B-NHL 환자에서 DLT는 관찰되지 않았다;

- [0304] (vi) 대부분의 부작용은 중증도 측면에서 경증 내지 중등도였다;
- [0305] (vii) 감염은 49.4%의 환자(14.8% 등급 3-4, 이때 2명이 사망함(2.5%))에서 보고되었다;
- [0306] (viii) 어떠한 환자도 CRS 또는 신경학적 부작용으로 인해 치료를 중단하지 않았다. 96명의 초기 환자들 중에서, 단지 7명의 환자만 등급 3 CRS를 경험하였고;
- [0307] (ix) 텍사메타손은 REGN1979의 세포독성을 저해하지 않았으며, T-세포 활성화의 상승조절에 중간 정도로 영향을 주었고, 사이토카인 방출을 저해하였다.
- [0308] **실시예 2: 이중특이적 항체의 임상적 평가**
- [0309] 하기-기재된 임상 연구는 재발형 또는 불응성 여포성 림프종을 갖는 환자에서 REGN1979, 항-CD20 x 항-CD3 이중 특이적 모노클로날 항체의 항종양 활성 및 안전성을 평가하기 위한 오픈-라벨, 다기관 2상 연구이다.
- [0310] **목적:** 본 연구의 1차 목적은, 재발하였거나 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하여 적어도 2개의 선행 전신 치료 법선에 불응성인 여포성 림프종(FL) 환자에서, 독립적인 중앙 검토에 의해 악성 림프종(Cheson, 2014)에서 반응의 루가노 분류에 따라 객관적인 반응률(ORR)에 의해 측정된 바와 같이, 단일 제제 REGN1979의 항종양 활성을 평가하는 것이다. 본 발명의 2차 목적은, (1) (a) 국지 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류(Cheson, 2014)에 따라 ORR, (b) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따른 완전 반응(CR)률, (c) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따른 무진행 생존율(PFS), (d) 전체 생존율(OS), (e) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따른 반응 기간(DOR), (f) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따른 질환 통제율(DCR), (g) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따른 질환 통제 기간(DDC)에 의해 측정된 바와 같이, 재발성 또는 불응성 FL 환자에서 단일 제제 REGN1979의 항종양 활성을 평가하며; (2) REGN1979의 안전성 및 내약성을 평가하고; (3) REGN1979의 약물동력학(PK)을 평가하며; (4) REGN1979의 면역원성을 평가하고; (5) 암 연구 및 치료 삶의 질 설문에 대한 유럽 기관(EORTC QLQ-C30) 및 EuroQoL 5 차원 3 수준(EQ-5D-3L)의 확증된 기기에 의해 측정된 바와 같이 삶의 질에 미치는 REGN1979의 효과를 평가하는 것이다.
- [0311] **연구 설계:** 연구는 28일 이하의 스크리닝 기간, 12의 매주(QW) 용량, 뒤이어 86주 이하 동안 2-주마다(Q2W) 투약을 포함하는 98주 이하의 총 치료 기간, 및 96주의 치료-후 추적조사 기간으로 구성된다.
- [0312] REGN1979를 1 mg의 초기(1차) 용량, 뒤이어 20 mg의 중간(2차) 용량, 및 후속적으로 12 QW 치료의 투약 섭생에서 80 mg의 공칭(3차 및 최대 매주) 용량, 뒤이어 80 mg REGN1979 Q2W의 투약에서 정맥내로(IV) 단일 제제로서 투여한다.
- [0313] 등록은 오픈-라벨, 단일-아암 설계를 따른다.
- [0314] 스크리닝 기간은 정보 고지에 입각한 동의서(ICF)의 서명으로 시작하고, 환자가 연구에 적극적인 것으로 확인되었고 치료를 시작할 때 종료되거나, 환자가 부적격이고 스크린 실패로서 지정되었다는 결정으로 종료된다.
- [0315] 치료 기간은 REGN1979의 초기 투여로 시작하고, 환자가 질환 진행, 후속 림프종 치료법의 시작, 부작용(AE), 또는 임의의 다른 이유로 인해 연구 치료를 중단하지 않는 한, 98주의 연구 약물 투약의 총 치료 기간 동안 REGN1979의 12 QW 주입, 뒤이어 86주 동안 Q2W 투약으로 구성된다.
- [0316] 치료-후 추적조사 기간은 연구 치료의 마지막 용량 후 96주 동안일 것이다. 모든 환자는 사망, 추적조사 상실, 추적조사 동안 환자에 의한 동의 철회, 또는 스폰서에 의한 연구 종료 중 어느 것이 더 이르던지 간에 그때까지 생존율 상태에 대해 12주마다 추적조사될 것이다. 질환 진행, 후속 림프종 치료법의 시작, 또는 사망 이외의 임의의 이유로 연구 치료를 중단한 환자에 대해, 질환 반응은 질환 진행 시, 사망, 후속 림프종 치료법의 시작, 또는 추적조사 동안 환자에 의한 동의 철회 중 어느 것이 더 이르던지 간에 그때까지 치료-후 추적조사 기간 동안 12주마다 평가될 것이다.
- [0317] **연구 기간:** 스크리닝 기간을 제외한 각각의 환자에 대한 연구 기간은, 환자가 질환 진행을 갖거나 후속 치료법을 시작하지 않는 한, 또는 사망, 추적조사 상실, 추적조사 동안 환자에 의한 동의 철회, 또는 스폰서에 의한 연구 종료 시까지 대략 194주일 것이다. 연구 종료는 마지막 환자의 마지막 방문으로서 정의된다.
- [0318] **연구 집단:** 100개 이하의 사이트에서 481명 이하의 환자를 등록할 것이다. 연구 집단은, 재발하였거나 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하는 적어도 2개의 선행 전신 치료법선에 불응성인 이전에 치료된 FL 등급 1 내지 3a를

갖는 18세 이상의 환자로 구성될 것이다. FL 진단의 중앙 조직병리학적 확인은 등록 전에 요구될 것이다. FL 등급 3b를 갖는 환자는 부적격이다. 불응성 질환은 마지막 치료 6개월 이내에 표준 요법에 대한 반응의 결여 또는 진행으로서 정의된다.

[0319] **포함 기준:** 각각의 환자는 연구에 포함되기에 적격이기 위해서는 하기 기준을 충족시켜야 한다:

- [0320] 1. 18세 이상의 연령
- [0321] 2. FL 등급 1 내지 3a의 중앙 조직병리학적 확인은 연구 등록 전에 취득되어야 한다. FL 등급 3b를 갖는 환자는 부적격이다. 여포성 림프종 서브유형화(subtyping)은 세계보건기구(WHO) 분류에 기초한다(Swerdlow, 2017).
- [0322] 3. 질환은 재발되었어야 하거나 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하는  $\geq 2$ 의 선행 전신 치료법선에 불응성이어야 한다. 환자는 조사자의 견해상, 연구 등록 시 FL에 대한 치료법을 필요로 해야 한다.
- [0323] 4. 진단 영상(컴퓨터 단층촬영[CT], 또는 자기 공명 영상[MRI])에 의해 입증된 단면 영상 상에서 측정 가능한 질환(단축 직경과 상관없이 가장 큰 횡단 직경(GTD; greatest transverse diameter)에서  $\geq 1.5$  cm의 적어도 1개의 2-차원적으로 측정 가능한 결절 병변으로서 정의됨).
- [0324] 5. 미국 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행도 0 또는 1.
- [0325] 6. 하기에 의해 입증된 적절한 골수 기능: (a) 혈소판 카운트  $\geq 50 \times 10^9/L$ . 환자는 혈소판 적격성 기준; (b) 헤모글로빈  $\geq 9.0$  g/dL; (c) 절대 호중구 카운트(ANC)  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 을 충족시키기 위해 제1 용량의 REGN1979 전 7일 이내에 혈소판 수혈을 받지 않았을 수 있다. 환자는 ANC 적격성 기준을 충족시키기 위해 제1 용량의 REGN1979 전 2일 이내에 과립구 콜로니 자극 인자를 받지 않았을 수 있다.
- [0326] 7. 적절한 간 기능: (a) 총 빌리루빈  $\leq 1.5 \times$  정상의 상한(ULN)(간의 림프종 침윤에 기인한다면  $\leq 3 \times$  ULN); (b) 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)  $\leq 2.5 \times$  ULN(간의 림프종 침윤에 기인한다면  $\leq 5 \times$  ULN); (c) 알칼리 포스파타제(ALP)  $\leq 2.5 \times$  ULN(간의 림프종 침윤에 기인한다면  $\leq 5 \times$  ULN); 주목 - 간의 림프종 침윤의 존재와 상관없이,  $>1.5 \times$  ULN의 총 빌리루빈과 공존하여 AST  $>2.5 \times$  ULN 및/또는 ALT  $>2.5 \times$  ULN을 갖는 환자는 배제될 것이고, 기지의 길버트 증후군을 갖는 환자는 이러한 총 빌리루빈 요건을 충족시킬 필요가 없으며, 단, 그 값은 기준선 수준으로부터 변하지 않는다.
- [0327] 8.  $\leq 1.5 \times$  ULN의 크레아틴 청소율, 또는 콕크로프트-가울트 식에 의한  $\geq 50$  mL/분의 계산된 크레아틴 청소율;  $<50$  mL/분의 계산된 크레아틴 청소율을 갖는 환자는, 측정된 크레아틴 청소율(24-시간 소변 수집 또는 다른 신뢰할 만한 방법에 기초함)이  $\geq 50$  mL/분이라면, 등록되는 것으로 간주될 수 있다.
- [0328] 9. 기준선에서 중앙 생검을 받을 의향이 있다. 기준선 중앙 생검이 안전하게 취득될 수 없는 것으로 조사자가 결정하였다면, 스폰서는 의료 모니터와의 논의 및 이에 의한 승인 후에만 생검에 대한 요건에 대한 예외를 승인할 수 있다.
- [0329] 10. 연구의 목적 및 위험을 이해하고, 보호된 건강 정보를 사용하기 위해 서명되고 날짜가 기재된 정보 고지에 입각한 동의서 및 권한을 제공하는 능력(국가 및 지역 대상체 사생활 규제에 따름).
- [0330] 11. 임상 방문 및 연구-관련 절차에 부응할 의향 및 능력이 있다.
- [0331] 12. 연구 환자 또는 법적으로 허용 가능한 대표에 의해 서명된 정보 고지에 입각한 동의서를 제공한다.
- [0332] 13. 연구-관련 설문조사를 이해하고 완성할 수 있다.
- [0333] **배제 기준:** 임의의 하기 기준을 충족시키는 환자는 연구로부터 배제될 것이다:
- [0334] 1. 원발성 중추신경계(CNS) 림프종 또는 비-원발성 CNS NHL에 의한 기지의 관여(의심되는 CNS 림프종은 적절하다면, 의무적인 머리 CT 또는 MRI 외에도 요추 천자에 의해 평가되어야 함).
- [0335] 2. 연구 약물의 제1 투여 전, 반감기의 5-배 이내 또는 28일 이내 중 어느 쪽이 더 짧은지 간에 상기 기간 이내의 임의의 전신 항-림프종 치료법에 의한 치료.
- [0336] 3. 동종이계 줄기세포 이식의 병력.
- [0337] 4. 임의의 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 치료법에 의한 선행 치료.
- [0338] 5. 연구 약물의 시작 72시간 이내에 프레드니손 또는 항-염증 증가물의 일일당 10 mg 초과에 의한 연속적인 전

신 코르티코스테로이드 치료.

- [0339] 6. 신경퇴행성 병태 또는 CNS 운동 장애의 병력. 연구 등록 전 12개월 이내에 임의의 발작으로서 정의되는 비통제된 발작 장애의 병력.
- [0340] 7. 제1 연구 약물 투여 전 28일 이내에 복제 잠재력을 갖는 벡터에 의한 백신화.
- [0341] 8. 지난 5년 이내에 FL을 제외한 또 다른 악성물로서, 치유 치료법을 잠재적으로 받은 비-흑색종 피부암 또는 인 시추 자궁경부 암종, 또는 정의적 지역 통제 및 치유 의향으로 효과적으로 치료될 것으로 여겨진 임의의 다른 종양은 제외한다.
- [0342] 9. 유의한 심혈관 질환(예를 들어, 뉴욕 심장 협회 클래스 III 또는 IV 심장 질환, 이전 6개월 이내의 심근 경색, 불안정 부정맥 또는 불안정 협심증) 및/또는 유의한 폐 질환(예를 들어, 폐쇄성 폐질환 및 증상적 기관지경련의 병력)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는, 연구의 수행을 방해하거나 환자를 유의한 위험에 놓이게 할 수 있을 유의한 공존 질환 또는 의학적 병태의 증거.
- [0343] 10. 심전도 또는 다중게이트 획득(MUGA) 스캔에 의한 <40%의 심장 구혈률(cardiac ejection fraction).
- [0344] 11. 연구 약물의 제1 투여의 2주 이내에 입원 또는 IV 항-감염성병원체 제제에 의한 치료를 필요로 하는 임의의 감염.
- [0345] 12. 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 비통제된 감염, B형 간염 또는 C형 간염 감염, 또는 다른 비통제된 감염으로서, 예외: (a) 통제된 감염을 갖는 HIV 환자(자발적으로 또는 안정한 항바이러스 요법에서 비검출 가능한 바이러스 부하(virus load) 및 350개 세포/마이크로리터 초과 CD4 카운트)는 허용되며; (b) 통제된 감염을 갖는 B형 간염(HepBsAg+) 환자(검출 한계 미만이고 B형 간염에 대한 항-바이러스 치료법을 받는 혈청 B형 간염 바이러스 DNA 중합효소 연쇄 반응[PCR])는 허용되고; (c) 통제된 감염을 갖는 C형 간염 바이러스 항체 양성(HCV Ab +) 환자(자발적으로 또는 항-HCV 치료법의 성공적인 선행 경과에 반응성인 PCR에 의해 검출 불가능한 HCV RNA)는 허용된다.
- [0346] 13. 연구 약물 또는 부형제와 유사한 화학적 또는 생물학적 조성물의 화합물에 기인한 중증 알레르기 반응 병력. 중증 알레르기 반응은 이 목적을 위해 입원 및/또는 에피네프린에 의한 치료를 필요로 하는 것으로서 정의된다.
- [0347] 14. 알룰푸리놀과 라스부리카제 둘 다에 대한 기지의 과민증.
- [0348] 15. 임상 사이트 연구 팀의 구성원 또는 그의/그녀의 직계 가족은 선행 승인이 없는 한, 스폰서에 의해 승인을 받는다.
- [0349] 16. 스크리닝 방문 시 양성 혈청  $\beta$ -hCG 임신 검사를 갖는 여성. 양성인 경우, 임신은 환자가 적절한 것에 대해 초음파에 의해 배제되어야 한다.
- [0350] 17. 사법 또는 행정 당국에 의해 발행된 순서로 인해 기관에 수용된 환자.
- [0351] 18. 임신 또는 모유-수유 여성.
- [0352] 19. 초기 요양/제1 치료의 시작 전, 연구 동안, 그리고 마지막 용량 후 적어도 6개월 동안 고도로 효과적인 피임을 수행할 의향이 없는 가임기 여성\* 또는 남성. 고도로 효과적인 피임 조치는, (a) 스크리닝 전 2개 이상의 월경 주기를 개시한 배란 저해와 관련된 조합된(에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임(경구, 질내, 경피) 또는 프로게스테론-단독 호르몬 피임(경구, 주사형, 이식형)의 안정적인 사용; (b) 자궁내 장치(IUD); 자궁내 호르몬-방출 시스템(IUS); (c) 양측 난관 결찰술; (d) 정관절제술을 한 파트너; 및/또는 (e) 성적 금욕을 포함한다<sup>†, ‡</sup>.
- [0353] 폐경후 여성은 가임인 것으로 간주되지 않기 위해 적어도 12개월 동안 무월경이어야 한다. 임신 검사 및 피임은 입증된 자궁절제술 또는 난관 결찰술을 받은 여성에게는 필요하지 않다.
- [0354] <sup>†</sup> 금욕은 연구 약물과 관련된 위험의 전체 기간 동안 이성 관계로부터 절제하는 것으로 정의되는 경우에만 고도로 효과적인 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 시험의 기간 및 대상체의 바람직하고 통상적인 생활방식과 관련하여 평가되어야 한다.
- [0355] <sup>‡</sup> 주기적인 금욕(캘린더, 증상체온(symptothermal), 배란-후 방법), 철회(질외 사정), 살정자제 단독, 및 수유

성 무월경 방법(LAM; lactational amenorrhoea method)은 허용 가능한 피임 방법이 아니다. 여성용 콘돔 및 남성용 콘돔은 함께 사용되지 않아야 한다.

[0356] **치료:** REGN1979를 제1주 동안 1 mg의 초기 용량, 제2주 동안 20 mg의 중간 용량, 및 후속 투여 동안 80 mg 또는 160 mg의 공칭 용량에서 IV 주입에 의해 투여할 것이다. 초기 용량, 중간 용량 및 제1 공칭 용량(각각 1차, 2차 및 3차)에 대해, 치료를 2개의 별도의 주입으로 분할할 것이며, 각각의 주입은 바람직하게는 연속적이지만 3일 이하의 간격을 두어 2일 각각에서 4시간에 걸쳐 있다(예를 들어, 제1주 제1일 및 제1주 제2일). 후속 치료(최대 매주 용량; 예를 들어, 320 mg)를 단일 주입으로서 또는 2개의 별도의 주입으로서 투여할 수 있고, 내약성에 따라 1시간 내지 4시간에 걸쳐 투여할 수 있다. 연구 치료는 총 98주의 연구 약물 투약 동안 12 QW 투여, 뒤이어 86주 동안 Q2W 투약을 포함한다.

[0357] **중점:** 본 연구의 1차 목적은, 재발하였거나 항-CD20 항체 및 알킬화제를 포함하여 적어도 2개의 선행 전신 치료 법선에 불응성인 FL 환자에서, 악성 림프종(Cheson, 2014)에서 반응의 루가노 분류에 의해 그리고 독립적인 중앙 검토에 따라 측정된 바와 같이, 제1 용량 후 194주까지 상기 제1 용량으로부터의 ORR이다. 2차 중점은 (1) 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 ORR; (2) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 CR 비율; (3) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 PFS; (4) 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 OS; (5) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 DOR; (6) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 DCR; (7) 독립적인 중앙 검토, 및 지역 조사자 평가에 의해 평가된 바와 같이 루가노 분류에 따라 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 DDC; (8) 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주 이하까지 치료-유발 부작용(TEAE)의 발생률 및 중증도; 및 (9) 확증된 기기 EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D-3L에 의해 측정된 바와 같이 제1 용량으로부터 상기 제1 용량 후 194주까지 환자-보고 성과의 점수 변화이다.

[0358] **절차 및 평가:** 모든 환자에 대해, 질환을 컴퓨터 단층 촬영(CT) 또는 자기 공명 영상(MRI)을 사용하고 <sup>18</sup>F-플루오로데옥시글루코스-양전자 방출 단층 촬영(FDG-PET) 영상에 의해 방사선적으로 평가할 것이다. 루가노 분류에 따른 중앙 평가를 독립적인 중앙 방사선학 검토에 의해 심사할 것이다. 골수 흡인물, 골수 생검, 및 림프절 및/또는 중앙 생검을 수행할 것이고, 샘플을 조직학적으로 평가할 것이고 면역조직화학을 포함하는 다른 연구에 사용할 수 있다. 안전성을 할력 징후의 평가, 신체 검사, 미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행도, 심전도(ECG), AE의 발생률, 및 공존 의약의 보고에 의해 평가할 것이다. 실험실 평가는 차별적인 전혈 카운트, 혈액 화학 값, 혈청 면역글로블린 G(IgG), 혈청 임신 검사(관련있다면), 페리틴, 및 C-반응성 단백질(CRP)을 포함한다. PK 및 항-약물 항체(ADA) 평가를 위한 혈액 샘플을 수집할 것이다. 말초 혈액 샘플을 수집하여, 바이오마커(예를 들어, 사이토카인 생성의 변화, 전-염증성 사이토카인의 혈청 수준, 및 림프구 서브세트와 활성화 상태)의 변화에 대해 평가할 것이다. 게다가, 이들 샘플은 기저 질환의 임상 경과에 영향을 주거나 치료 부작용을 조절하는 변이에 대한 중앙 또는 체세포 유전자 분석을 가능하게 할 것이다. 삶의 질 평가를 자가-투여된 EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D-3L 설문조사를 사용하여 수행할 것이다.

[0359] **통계학적 계획:** 재발하였거나 적어도 2개의 선행 전신 치료선에 불응성인 FL 환자에 대해 REGN1979의 효능 및 안전성을 평가하기 위해 이 연구를 설계한다. 모든 환자들이 평가까지 28주의 연구 치료 기간을 완료하고 중앙 반응의 평가를 받았거나 연구로부터 철회된 후 1차 효능 중점에 대한 분석을 수행할 것이다. 샘플 크기의 정당화 - 단일-단계 정확한 이항(binomial) 설계를 ORR의 1차 중점에 채택한다. 관찰된 ORR에 대한 양측(2-sided) 95% 신뢰 구간을 샘플 크기 100에 기초하여 계산하였다. 100명의 환자에서, 관찰된 ORR이 적어도 60%, 66%, 70%, 및 75%라면, 95% CI의 하한은 49%, 55%, 60%, 및 65%의 ORR을 각각 배제할 것이며; 즉, ORR은 하기 표 10에 제시된 바와 같이 49%, 55%, 60%, 및 65%와 유의하게 상이하다.

표 10

표 10. 주어진 100 명의 환자의 샘플 크기에서 관찰된 ORR 에 대한 양측 95% 정확한 신뢰 구간

반응자의 수	관찰된 ORR	95%CI - 하위	95% CI - 상위
60	0.60	0.497	0.697
66	0.66	0.558	0.752
70	0.70	0.6002	0.788
75	0.75	0.653	0.831

[0360]

[0361]

100명의 환자로 이루어진 샘플 크기에서, REGN1979의 참(true) 치료 효과가 64%, 70%, 75%, 또는 80%라면, 49%, 55%, 60%, 또는 65%를 각각 배제하기 위해 95% CI의 관찰된 하부 경계(lower bound)에 대해 확률은 82%, 83%, 89%, 또는 91%이다. 연구로부터 조기에 철회된 환자에 대해 보상하기 위해 샘플 크기를 10%만큼 추가로 증가시킬 것이다. 그러므로, 총 샘플 크기는 112명의 환자일 것이다.

[0362]

**통계학적 방법:** 인구 통계 및 기준선 특징을 기술적으로 요약할 것이다. 1차 효능 증점은 독립적인 중앙 검토에 기초한 루가노 분류에 따른 ORR이다. 양측 95% 신뢰 구간과 함께 ORR을 요약할 것이다. 최고 전체 반응(best overall response)에 대해 평가 불가능한 환자를 무반응자로 간주할 것이다. 루가노 분류에 따라 조사자 검토에 의해 결정되는 바와 같은 ORR의 2차 효능 증점, 및 루가노 분류에 따라 국지 조사자 평가에 의한 그리고 독립적인 중앙 검토에 의한 CR 비율(rate) 및 DCR을 양측 95% 신뢰 구간과 함께 요약할 것이다. DOR, DDC, PFS, 및 OS를 포함한 다른 2차 효능 증점을, 루가노 분류에 따라 카플란-마이어 방법을 사용하여 중앙치 및 이의 95% 신뢰 구간에 의해 요약할 것이다. 질환 통제율(disease control rate)을 양측 신뢰 구간과 함께 요약할 것이다. 입증 기구(validated instrument) EORTC QLQ-C30 및 EQ-5D-3L에 의해 측정된 삶의 질을 기술 통계학에 의해 요약할 것이다. 약물 노출, AE, 실험실 데이터, 활력 징후, 및 ECOG 수행도를 포함한 안전성 관찰 및 측정을 표 및 목록에서 요약하고 제시할 것이다.

[0363]

**중간 분석(Interim Analysis):** 처음 50명의 환자들이 28주차에 중앙 평가를 완료하였거나 연구로부터 조기에 철회된 후, 중간 분석을 수행할 것이다. ORR 및 관련된 95% 신뢰 구간을 요약할 것이다. 이러한 중간 분석의 1차 목적이 ORR 상에서의 점추정(point estimation) 및 점추정의 정밀도의 특징화이므로, 이러한 중간 분석과 관련된 가설 검증은 없다. 따라서, 제1종 오류 보정(Type I error adjustment)은 이러한 계획된 중간 분석에 적용 가능하지 않다. 다른 효능 증점에 대해, 양측 95% 신뢰 구간이 또한 제시될 것이다.

[0364]

REGN1979의 추가 효능 조사를 (a) 3선 이상(3L+) 치료법으로서 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (b) 2선 이상(2L+) 치료법으로서 전체 용량(full dose) 화학치료법에 대해 적합화된 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (c) 2L+ 치료법으로서 전체 용량 화학치료법에 대해 적합화되지 않은 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (d) 이전에 치료받지 않고 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화된 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (e) 이전에 치료받지 않고 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화되지 않은 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (f) 표준 치유와 비교하여 1선(1L) 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화된 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (g) 표준 치유와 비교하여 1L 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화되지 않은 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (h) 표준 치유와 비교하여 2L+ 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화된 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자, (i) 표준 치유와 비교하여 2L+ 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화되지 않은 여포성 림프종(등급 1-3a) 환자; 및/또는 (j) 표준 치유와 조합된 여포성 림프종 환자를 포함하여 본 연구에 또는 추가 연구에 포함시킬 수 있다.

[0365]

REGN1979의 추가 효능 조사를 (a) 3L+ 치료법으로서 드노보(de novo)이거나 형질전환된 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 환자, (b) CAR-T 치료법의 실패 후 DLBCL 환자, (c) 2L+ 치료법으로서 자가 HSCT(조혈 줄기세포 이식)에 적격인 DLBCL 환자, (d) 2L+ 치료법으로서 HSCT에 부적격인 DLBCL 환자, (e) 이전에 치료받지 않고, 불량한 분자 진단 인자(비(非)-배중심(germinal center) B, 이중 히트(double hit) 또는 삼중 히트)를 갖고 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화된 DLBCL 환자, (f) 이전에 치료받지 않고, 불량한 분자 진단 인자(비-배중심 B, 이중 히트 또는 삼중 히트)를 갖고 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화되지 않은 DLBCL 환자, (g) CAR-T 미접촉인 DLBCL 환자, (h) 320 mg의 최대 매주 용량에서 DLBCL 환자, (i) 표준 치료와 조합된 DLBCL 환자, (j) 표준 치유와 비교하여 1L 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대한 DLBCL 환자, (k) 표준 치유

와 비교하여 1L 치료법으로서 전체 용량 화학-면역치료법에 대해 적합화되지 않는 DLBCL 환자, (1) 표준 치유와 비교하여 2L+ 치료법으로서 자가-HSCT에 적절한 DLBCL 환자, 및/또는 (m) 표준 치유와 비교하여 2L+ 치료법으로서 자가-HSCT에 부적절한 DLBCL 환자를 포함하여 본 연구에 또는 추가 연구에 포함시킬 수 있다.

[0366] REGN1979의 추가 효능 조사를 (a) 2L+ 치료법으로서 BTK 저해제 실패 후 외투 세포 림프종(MCL) 환자, (b) 2L+ 치료법으로서 변연부 림프종 (MZL) 환자, 및/또는 (c) 2L+ 치료법으로서 림프모구성 림프종, 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma), 버킷 림프종, 또는 다른 B-NHL 서브유형을 갖는 환자를 포함하여 본 연구에, 또는 추가 연구에 포함시킬 수 있다.

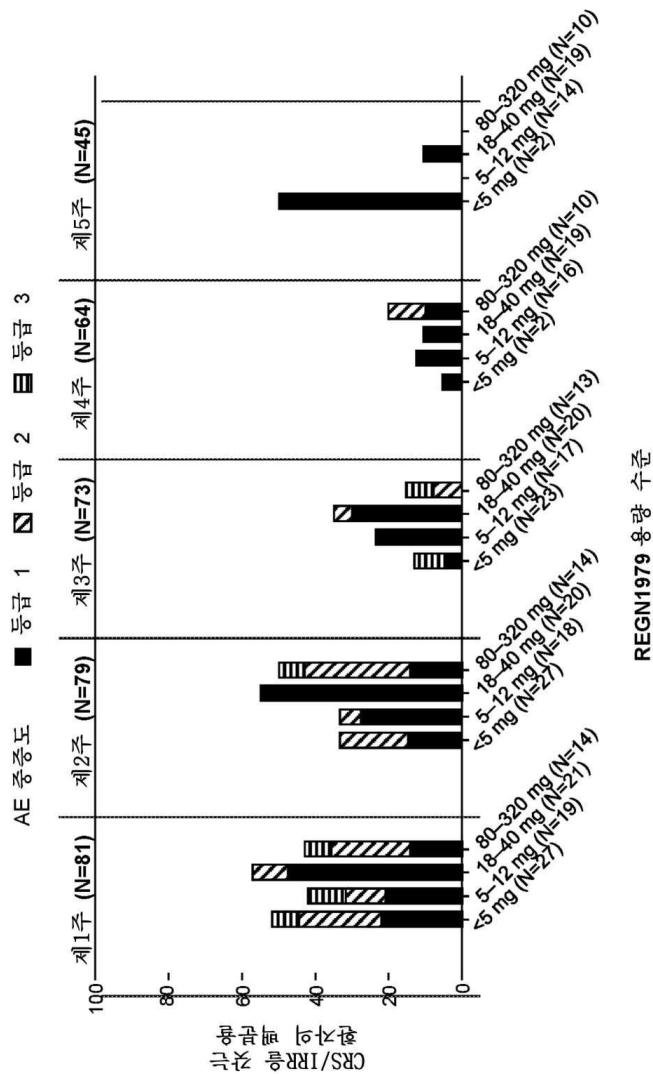
[0367] REGN1979의 추가 효능 조사는 (a) REGN1979의 제1 용량 전 1일차에 단일 용량의 리툭시맵을 받았던 CD20+ B-세포 악성물 환자를 포함하여 본 연구에, 또는 추가 연구에 포함시킬 수 있다. 이러한 리툭시맵 리드-인 코호트 및 확장 단독에서, 단일 용량의 리툭시맵(375 mg/m<sup>2</sup>)을 제1 용량의 REGN1979 전 1일차에[즉, 연구일(-1)에] 투여할 것이다. REGN1979를 제1주 제1일에 시작할 것이고, REGN1979에 대한 치료 기간은 9개월이 될 것이다. 24개 이하 용량: 4-주 유도 기간 동안 4개의 매주 용량, 뒤이어 추가 8개 매주 용량, 및 6-개월 유지 기간 동안 Q2W 투여되는 12개 용량의 REGN1979로 환자를 치료할 것이다. 이러한 리툭시맵 리드-인 코호트의 제1 부분에서, REGN1979를 80 mg의 단계-상승 용량을 사용하여 투여할 것이다. 일단 최적 용량 요법이 식별되면, 320 mg REGN1979의 단계-상승 용량에서 6명의 환자로 이루어진 하나의 추가 용량 군을 최적 용량 요법으로 평가할 것이다. 80 mg 내지 320 mg의 REGN1979의 단계-상승 용량을 갖는 용량 군을 또한 평가할 수 있다. 후속적으로, 추가 24명의 환자를 이러한 최적 용량 요법 및 최적 용량으로 평가할 것이며, 더불어 총 30명의 환자에서 최적 용량으로 치료되는 리툭시맵 리드-인 군의 6명의 환자를 안전성 및 내약성에 대해 검토할 것이다.

[0368] 치유 표준과 함께 임의의 조합 연구에서, 상기 조합은 REGN1979 + CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴 및 에토포사이드), Gem-Ox(젬시타빈 및 옥살리플라틴), 레날리도마이드, 또는 레날리도마이드 + 리툭시맵을 포함할 수 있다.

[0369] 본 발명은 그 범위가 본원에 기재된 구체적인 구현예에 의해 제한되지 않는다. 사실상, 본원에 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 상기 상세한 설명으로부터 당업자에게 명확해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것을 의도한다.

도면

도면1



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

<120> DOSING STRATEGY THAT MITIGATES CYTOKINE RELEASE SYNDROME  
FOR CD3/C20 BISPECIFIC ANTIBODIES

<130> 10496W001

<150> 62/726,137

<151> 2018-08-31

<150> 62/774,019

<151> 2018-11-30

<150> 62/861,100

<151> 2019-06-13

<160> 24

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 207

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human CD3 Epsilon Protein (>NP\_000724.1 T-cell

surface glycoprotein CD3 epsilon chain precursor

<400> 1

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser

1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr

20 25 30

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

35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys

50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp

65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr

85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu

100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met

115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu

130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys

145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn

165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg  
 180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile  
 195 200 205

<210> 2

<211> 171

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human CD3 Delta Protein (>NP\_000723.1 T-cell  
 surface glycoprotein CD3 delta chain isoform A  
 precursor

<400> 2

Met Glu His Ser Thr Phe Leu Ser Gly Leu Val Leu Ala Thr Leu Leu  
 1 5 10 15

Ser Gln Val Ser Pro Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg  
 20 25 30

Val Phe Val Asn Cys Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val  
 35 40 45

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

Leu Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys  
 65 70 75 80

Asp Lys Glu Ser Thr Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys  
 85 90 95

Val Glu Leu Asp Pro Ala Thr Val Ala Gly Ile Ile Val Thr Asp Val  
 100 105 110

Ile Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu Gly Val Phe Cys Phe Ala Gly His  
 115 120 125

Glu Thr Gly Arg Leu Ser Gly Ala Ala Asp Thr Gln Ala Leu Leu Arg  
 130 135 140

Asn Asp Gln Val Tyr Gln Pro Leu Arg Asp Arg Asp Asp Ala Gln Tyr

145                    150                    155                    160

Ser His Leu Gly Gly Asn Trp Ala Arg Asn Lys

165                    170

<210> 3

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human CD3 Zeta Protein (>NP\_932170.1 T-cell  
surface glycoprotein CD3 zeta chain isoform 1  
precursor

<400> 3

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu

1                    5                    10                    15

Pro Ile Thr Glu Ala Gln Ser Phe Gly Leu Leu Asp Pro Lys Leu Cys

20                    25                    30

Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu Thr Ala

35                    40                    45

Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

50                    55                    60

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg

65                    70                    75                    80

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

85                    90                    95

Gly Gly Lys Pro Gln Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

100                    105                    110

Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met

115                    120                    125

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly

130                    135                    140

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala

145                    150                    155                    160

Leu Pro Pro Arg

<210> 4

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human CD3 Gamma Protein (>NP\_000064.1 T-cell

surface glycoprotein CD3 gamma chain precursor

<400> 4

Met Glu Gln Gly Lys Gly Leu Ala Val Leu Ile Leu Ala Ile Ile Leu

1                    5                    10                    15

Leu Gln Gly Thr Leu Ala Gln Ser Ile Lys Gly Asn His Leu Val Lys

20                    25                    30

Val Tyr Asp Tyr Gln Glu Asp Gly Ser Val Leu Leu Thr Cys Asp Ala

35                    40                    45

Glu Ala Lys Asn Ile Thr Trp Phe Lys Asp Gly Lys Met Ile Gly Phe

50                    55                    60

Leu Thr Glu Asp Lys Lys Lys Trp Asn Leu Gly Ser Asn Ala Lys Asp

65                    70                    75                    80

Pro Arg Gly Met Tyr Gln Cys Lys Gly Ser Gln Asn Lys Ser Lys Pro

85                    90                    95

Leu Gln Val Tyr Tyr Arg Met Cys Gln Asn Cys Ile Glu Leu Asn Ala

100                    105                    110

Ala Thr Ile Ser Gly Phe Leu Phe Ala Glu Ile Val Ser Ile Phe Val

115                    120                    125

Leu Ala Val Gly Val Tyr Phe Ile Ala Gly Gln Asp Gly Val Arg Gln

130                    135                    140

Ser Arg Ala Ser Asp Lys Gln Thr Leu Leu Pro Asn Asp Gln Leu Tyr

145                                    150                                    155                                    160  
  
 Gln Pro Leu Lys Asp Arg Glu Asp Asp Gln Tyr Ser His Leu Gln Gly  
     165                                    170                                    175  
 Asn Gln Leu Arg Arg Asn  
     180  
 <210> 5  
 <211> 297  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> human CD20 Protein  
 <400> 5  
 Met Thr Thr Pro Arg Asn Ser Val Asn Gly Thr Phe Pro Ala Glu Pro  
   1                                    5                                    10                                    15  
 Met Lys Gly Pro Ile Ala Met Gln Ser Gly Pro Lys Pro Leu Phe Arg  
     20                                    25                                    30  
  
 Arg Met Ser Ser Leu Val Gly Pro Thr Gln Ser Phe Phe Met Arg Glu  
     35                                    40                                    45  
 Ser Lys Thr Leu Gly Ala Val Gln Ile Met Asn Gly Leu Phe His Ile  
     50                                    55                                    60  
 Ala Leu Gly Gly Leu Leu Met Ile Pro Ala Gly Ile Tyr Ala Pro Ile  
   65                                    70                                    75                                    80  
 Cys Val Thr Val Trp Tyr Pro Leu Trp Gly Gly Ile Met Tyr Ile Ile  
     85                                    90                                    95  
  
 Ser Gly Ser Leu Leu Ala Ala Thr Glu Lys Asn Ser Arg Lys Cys Leu  
     100                                    105                                    110  
 Val Lys Gly Lys Met Ile Met Asn Ser Leu Ser Leu Phe Ala Ala Ile  
     115                                    120                                    125  
 Ser Gly Met Ile Leu Ser Ile Met Asp Ile Leu Asn Ile Lys Ile Ser  
     130                                    135                                    140  
 His Phe Leu Lys Met Glu Ser Leu Asn Phe Ile Arg Ala His Thr Pro

145                      150                      155                      160  
 Tyr Ile Asn Ile Tyr Asn Cys Glu Pro Ala Asn Pro Ser Glu Lys Asn  
    165                      170                      175  
 Ser Pro Ser Thr Gln Tyr Cys Tyr Ser Ile Gln Ser Leu Phe Leu Gly  
    180                      185                      190  
 Ile Leu Ser Val Met Leu Ile Phe Ala Phe Phe Gln Glu Leu Val Ile  
    195                      200                      205  
 Ala Gly Ile Val Glu Asn Glu Trp Lys Arg Thr Cys Ser Arg Pro Lys  
    210                      215                      220  
  
 Ser Asn Ile Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Lys Lys Glu Gln Thr Ile  
 225                      230                      235                      240  
 Glu Ile Lys Glu Glu Val Val Gly Leu Thr Glu Thr Ser Ser Gln Pro  
    245                      250                      255  
 Lys Asn Glu Glu Asp Ile Glu Ile Ile Pro Ile Gln Glu Glu Glu Glu  
    260                      265                      270  
 Glu Glu Thr Glu Thr Asn Phe Pro Glu Pro Pro Gln Asp Gln Glu Ser  
    275                      280                      285  
  
 Ser Pro Ile Glu Asn Asp Ser Ser Pro  
    290                      295  
 <210> 6  
 <211> 184  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220>  
 <223> human BCMA (TNFRSF17) Protein NP\_001183.2  
 <400> 6  
 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser  
   1                      5                      10                      15  
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr  
    20                      25                      30  
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser

35 40 45  
 Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu  
 50 55 60  
 Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile  
 65 70 75 80  
 Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu  
 85 90 95  
 Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu

100 105 110  
 Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys  
 115 120 125  
 Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe  
 130 135 140  
 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys  
 145 150 155 160  
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu

165 170 175  
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg  
 180

<210> 7

<211> 750

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> human PSMA (FOLH1) Protein

<400> 7

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

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu  
 35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu  
 50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile  
 65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile  
 85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His  
 100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile  
 115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe  
 130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro  
 145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr  
 165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met  
 180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val  
 195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly  
 210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys  
 225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly  
 245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr  
 260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly  
 275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys





Met Leu Lys Pro Ser Gly Leu Pro Gly Ser Ser Ser Pro Thr Arg Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Met Thr Gly Ser Arg Ser Thr Lys Ala Thr Pro Glu Met Asp Ser  
                   20                    25                    30  
 Gly Leu Thr Gly Ala Thr Leu Ser Pro Lys Thr Ser Thr Gly Ala Ile  
                   35                    40                    45  
 Val Val Thr Glu His Thr Leu Pro Phe Thr Ser Pro Asp Lys Thr Leu  
                   50                    55                    60  
 Ala Ser Pro Thr Ser Ser Val Val Gly Arg Thr Thr Gln Ser Leu Gly  
 65                    70                    75                    80  
 Val Met Ser Ser Ala Leu Pro Glu Ser Thr Ser Arg Gly Met Thr His  
                   85                    90                    95  
 Ser Glu Gln Arg Thr Ser Pro Ser Leu Ser Pro Gln Val Asn Gly Thr  
                   100                    105                    110  
 Pro Ser Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Ser Met Val Ser Gly Leu Ser Ser  
                   115                    120                    125  
 Pro Arg Thr Arg Thr Ser Ser Thr Glu Gly Asn Phe Thr Lys Glu Ala  
                   130                    135                    140  
 Ser Thr Tyr Thr Leu Thr Val Glu Thr Thr Ser Gly Pro Val Thr Glu  
 145                    150                    155                    160  
 Lys Tyr Thr Val Pro Thr Glu Thr Ser Thr Thr Glu Gly Asp Ser Thr  
                   165                    170                    175  
 Glu Thr Pro Trp Asp Thr Arg Tyr Ile Pro Val Lys Ile Thr Ser Pro  
                   180                    185                    190  
 Met Lys Thr Phe Ala Asp Ser Thr Ala Ser Lys Glu Asn Ala Pro Val  
                   195                    200                    205  
 Ser Met Thr Pro Ala Glu Thr Thr Val Thr Asp Ser His Thr Pro Gly  
                   210                    215                    220  
 Arg Thr Asn Pro Ser Phe Gly Thr Leu Tyr Ser Ser Phe Leu Asp Leu  
                   225                    230                    235                    240  
 Ser Pro Lys Gly Thr Pro Asn Ser Arg Gly Glu Thr Ser Leu Glu Leu



Thr Ala Ala His Gly Ser Ser Asp Ile Leu Arg Ala Thr Thr Ser Ser  
 500 505 510  
 Thr Ser Lys Ala Ser Ser Trp Thr Ser Glu Ser Thr Ala Gln Gln Phe  
 515 520 525  
 Ser Glu Pro Gln His Thr Gln Trp Val Glu Thr Ser Pro Ser Met Lys  
 530 535 540  
 Thr Glu Arg Pro Pro Ala Ser Thr Ser Val Ala Ala Pro Ile Thr Thr  
 545 550 555 560  
 Ser Val Pro Ser Val Val Ser Gly Phe Thr Thr Leu Lys Thr Ser Ser  
 565 570 575  
 Thr Lys Gly Ile Trp Leu Glu Glu Thr Ser Ala Asp Thr Leu Ile Gly  
 580 585 590  
 Glu Ser Thr Ala Gly Pro Thr Thr His Gln Phe Ala Val Pro Thr Gly  
 595 600 605  
 Ile Ser Met Thr Gly Gly Ser Ser Thr Arg Gly Ser Gln Gly Thr Thr  
 610 615 620  
 His Leu Leu Thr Arg Ala Thr Ala Ser Ser Glu Thr Ser Ala Asp Leu  
 625 630 635 640  
 Thr Leu Ala Thr Asn Gly Val Pro Val Ser Val Ser Pro Ala Val Ser  
 645 650 655  
 Lys Thr Ala Ala Gly Ser Ser Pro Pro Gly Gly Thr Lys Pro Ser Tyr  
 660 665 670  
 Thr Met Val Ser Ser Val Ile Pro Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Ser  
 675 680 685  
 Ala Phe Arg Glu Gly Thr Ser Leu Gly Leu Thr Pro Leu Asn Thr Arg  
 690 695 700  
 His Pro Phe Ser Ser Pro Glu Pro Asp Ser Ala Gly His Thr Lys Ile  
 705 710 715 720  
 Ser Thr Ser Ile Pro Leu Leu Ser Ser Ala Ser Val Leu Glu Asp Lys  
 725 730 735  
 Val Ser Ala Thr Ser Thr Phe Ser His His Lys Ala Thr Ser Ser Ile



Ser Ala Thr Val Met Val Ser Lys Phe Thr Ser Pro Ala Thr Ser Ser

	995		1000		1005									
Met	Glu	Ala	Thr	Ser	Ile	Arg	Glu	Pro	Ser	Thr	Thr	Ile	Leu	Thr
	1010				1015							1020		
Thr	Glu	Thr	Thr	Asn	Gly	Pro	Gly	Ser	Met	Ala	Val	Ala	Ser	Thr
	1025				1030							1035		
Asn	Ile	Pro	Ile	Gly	Lys	Gly	Tyr	Ile	Thr	Glu	Gly	Arg	Leu	Asp
	1040				1045							1050		
Thr	Ser	His	Leu	Pro	Ile	Gly	Thr	Thr	Ala	Ser	Ser	Glu	Thr	Ser
	1055				1060							1065		
Met	Asp	Phe	Thr	Met	Ala	Lys	Glu	Ser	Val	Ser	Met	Ser	Val	Ser
	1070				1075							1080		
Pro	Ser	Gln	Ser	Met	Asp	Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Thr	Pro	Gly	Arg
	1085				1090							1095		
Thr	Ser	Gln	Phe	Val	Asp	Thr	Phe	Ser	Asp	Asp	Val	Tyr	His	Leu
	1100				1105							1110		
Thr	Ser	Arg	Glu	Ile	Thr	Ile	Pro	Arg	Asp	Gly	Thr	Ser	Ser	Ala
	1115				1120							1125		
Leu	Thr	Pro	Gln	Met	Thr	Ala	Thr	His	Pro	Pro	Ser	Pro	Asp	Pro
	1130				1135							1140		
Gly	Ser	Ala	Arg	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Ile	Leu	Ser	Ser	Ser	Pro
	1145				1150							1155		
Ser	Ser	Pro	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Met	Ser	Ser	Thr	Phe	Ser	Thr
	1160				1165							1170		
Gln	Arg	Val	Thr	Thr	Ser	Met	Ile	Met	Asp	Thr	Val	Glu	Thr	Ser
	1175				1180							1185		
Arg	Trp	Asn	Met	Pro	Asn	Leu	Pro	Ser	Thr	Thr	Ser	Leu	Thr	Pro
	1190				1195							1200		
Ser	Asn	Ile	Pro	Thr	Ser	Gly	Ala	Ile	Gly	Lys	Ser	Thr	Leu	Val
	1205				1210							1215		
Pro	Leu	Asp	Thr	Pro	Ser	Pro	Ala	Thr	Ser	Leu	Glu	Ala	Ser	Glu

1220                      1225                      1230  
 Gly Gly Leu Pro Thr Leu Ser Thr Tyr Pro Glu Ser Thr Asn Thr

1235                      1240                      1245  
 Pro Ser Ile His Leu Gly Ala His Ala Ser Ser Glu Ser Pro Ser

1250                      1255                      1260  
 Thr Ile Lys Leu Thr Met Ala Ser Val Val Lys Pro Gly Ser Tyr

1265                      1270                      1275  
 Thr Pro Leu Thr Phe Pro Ser Ile Glu Thr His Ile His Val Ser

1280                      1285                      1290  
 Thr Ala Arg Met Ala Tyr Ser Ser Gly Ser Ser Pro Glu Met Thr

1295                      1300                      1305  
 Ala Pro Gly Glu Thr Asn Thr Gly Ser Thr Trp Asp Pro Thr Thr

1310                      1315                      1320  
 Tyr Ile Thr Thr Thr Asp Pro Lys Asp Thr Ser Ser Ala Gln Val

1325                      1330                      1335  
 Ser Thr Pro His Ser Val Arg Thr Leu Arg Thr Thr Glu Asn His

1340                      1345                      1350  
 Pro Lys Thr Glu Ser Ala Thr Pro Ala Ala Tyr Ser Gly Ser Pro

1355                      1360                      1365  
 Lys Ile Ser Ser Ser Pro Asn Leu Thr Ser Pro Ala Thr Lys Ala

1370                      1375                      1380  
 Trp Thr Ile Thr Asp Thr Thr Glu His Ser Thr Gln Leu His Tyr

1385                      1390                      1395  
 Thr Lys Leu Ala Glu Lys Ser Ser Gly Phe Glu Thr Gln Ser Ala

1400                      1405                      1410  
 Pro Gly Pro Val Ser Val Val Ile Pro Thr Ser Pro Thr Ile Gly

1415                      1420                      1425  
 Ser Ser Thr Leu Glu Leu Thr Ser Asp Val Pro Gly Glu Pro Leu

1430                      1435                      1440  
 Val Leu Ala Pro Ser Glu Gln Thr Thr Ile Thr Leu Pro Met Ala

1445                      1450                      1455

Thr Trp Leu Ser Thr Ser Leu Thr Glu Glu Met Ala Ser Thr Asp  
 1460 1465 1470  
 Leu Asp Ile Ser Ser Pro Ser Ser Pro Met Ser Thr Phe Ala Ile  
 1475 1480 1485  
 Phe Pro Pro Met Ser Thr Pro Ser His Glu Leu Ser Lys Ser Glu  
 1490 1495 1500  
 Ala Asp Thr Ser Ala Ile Arg Asn Thr Asp Ser Thr Thr Leu Asp  
 1505 1510 1515  
 Gln His Leu Gly Ile Arg Ser Leu Gly Arg Thr Gly Asp Leu Thr  
 1520 1525 1530  
 Thr Val Pro Ile Thr Pro Leu Thr Thr Thr Trp Thr Ser Val Ile  
 1535 1540 1545  
 Glu His Ser Thr Gln Ala Gln Asp Thr Leu Ser Ala Thr Met Ser  
 1550 1555 1560  
 Pro Thr His Val Thr Gln Ser Leu Lys Asp Gln Thr Ser Ile Pro  
 1565 1570 1575  
 Ala Ser Ala Ser Pro Ser His Leu Thr Glu Val Tyr Pro Glu Leu  
 1580 1585 1590  
 Gly Thr Gln Gly Arg Ser Ser Ser Glu Ala Thr Thr Phe Trp Lys  
 1595 1600 1605  
 Pro Ser Thr Asp Thr Leu Ser Arg Glu Ile Glu Thr Gly Pro Thr  
 1610 1615 1620  
 Asn Ile Gln Ser Thr Pro Pro Met Asp Asn Thr Thr Thr Gly Ser  
 1625 1630 1635  
 Ser Ser Ser Gly Val Thr Leu Gly Ile Ala His Leu Pro Ile Gly  
 1640 1645 1650  
 Thr Ser Ser Pro Ala Glu Thr Ser Thr Asn Met Ala Leu Glu Arg  
 1655 1660 1665  
 Arg Ser Ser Thr Ala Thr Val Ser Met Ala Gly Thr Met Gly Leu  
 1670 1675 1680  
 Leu Val Thr Ser Ala Pro Gly Arg Ser Ile Ser Gln Ser Leu Gly

1685                      1690                      1695  
 Arg Val Ser Ser Val Leu Ser Glu Ser Thr Thr Glu Gly Val Thr  
 1700                      1705                      1710  
 Asp Ser Ser Lys Gly Ser Ser Pro Arg Leu Asn Thr Gln Gly Asn  
  
 1715                      1720                      1725  
 Thr Ala Leu Ser Ser Ser Leu Glu Pro Ser Tyr Ala Glu Gly Ser  
 1730                      1735                      1740  
 Gln Met Ser Thr Ser Ile Pro Leu Thr Ser Ser Pro Thr Thr Pro  
 1745                      1750                      1755  
 Asp Val Glu Phe Ile Gly Gly Ser Thr Phe Trp Thr Lys Glu Val  
 1760                      1765                      1770  
 Thr Thr Val Met Thr Ser Asp Ile Ser Lys Ser Ser Ala Arg Thr  
  
 1775                      1780                      1785  
 Glu Ser Ser Ser Ala Thr Leu Met Ser Thr Ala Leu Gly Ser Thr  
 1790                      1795                      1800  
 Glu Asn Thr Gly Lys Glu Lys Leu Arg Thr Ala Ser Met Asp Leu  
 1805                      1810                      1815  
 Pro Ser Pro Thr Pro Ser Met Glu Val Thr Pro Trp Ile Ser Leu  
 1820                      1825                      1830  
 Thr Leu Ser Asn Ala Pro Asn Thr Thr Asp Ser Leu Asp Leu Ser  
  
 1835                      1840                      1845  
 His Gly Val His Thr Ser Ser Ala Gly Thr Leu Ala Thr Asp Arg  
 1850                      1855                      1860  
 Ser Leu Asn Thr Gly Val Thr Arg Ala Ser Arg Leu Glu Asn Gly  
 1865                      1870                      1875  
 Ser Asp Thr Ser Ser Lys Ser Leu Ser Met Gly Asn Ser Thr His  
 1880                      1885                      1890  
 Thr Ser Met Thr Tyr Thr Glu Lys Ser Glu Val Ser Ser Ser Ile  
  
 1895                      1900                      1905  
 His Pro Arg Pro Glu Thr Ser Ala Pro Gly Ala Glu Thr Thr Leu  
 1910                      1915                      1920

Thr Ser Thr Pro Gly Asn Arg Ala Ile Ser Leu Thr Leu Pro Phe  
 1925 1930 1935  
 Ser Ser Ile Pro Val Glu Glu Val Ile Ser Thr Gly Ile Thr Ser  
 1940 1945 1950  
 Gly Pro Asp Ile Asn Ser Ala Pro Met Thr His Ser Pro Ile Thr  
 1955 1960 1965  
 Pro Pro Thr Ile Val Trp Thr Ser Thr Gly Thr Ile Glu Gln Ser  
 1970 1975 1980  
 Thr Gln Pro Leu His Ala Val Ser Ser Glu Lys Val Ser Val Gln  
 1985 1990 1995  
 Thr Gln Ser Thr Pro Tyr Val Asn Ser Val Ala Val Ser Ala Ser  
 2000 2005 2010  
 Pro Thr His Glu Asn Ser Val Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ser Ser  
 2015 2020 2025  
 Pro Tyr Ser Ser Ala Ser Leu Glu Ser Leu Asp Ser Thr Ile Ser  
 2030 2035 2040  
 Arg Arg Asn Ala Ile Thr Ser Trp Leu Trp Asp Leu Thr Thr Ser  
 2045 2050 2055  
 Leu Pro Thr Thr Thr Trp Pro Ser Thr Ser Leu Ser Glu Ala Leu  
 2060 2065 2070  
 Ser Ser Gly His Ser Gly Val Ser Asn Pro Ser Ser Thr Thr Thr  
 2075 2080 2085  
 Glu Phe Pro Leu Phe Ser Ala Ala Ser Thr Ser Ala Ala Lys Gln  
 2090 2095 2100  
 Arg Asn Pro Glu Thr Glu Thr His Gly Pro Gln Asn Thr Ala Ala  
 2105 2110 2115  
 Ser Thr Leu Asn Thr Asp Ala Ser Ser Val Thr Gly Leu Ser Glu  
 2120 2125 2130  
 Thr Pro Val Gly Ala Ser Ile Ser Ser Glu Val Pro Leu Pro Met  
 2135 2140 2145  
 Ala Ile Thr Ser Arg Ser Asp Val Ser Gly Leu Thr Ser Glu Ser

2150                      2155                      2160  
 Thr Ala Asn Pro Ser Leu Gly Thr Ala Ser Ser Ala Gly Thr Lys  
 2165                      2170                      2175  
 Leu Thr Arg Thr Ile Ser Leu Pro Thr Ser Glu Ser Leu Val Ser  
 2180                      2185                      2190  
 Phe Arg Met Asn Lys Asp Pro Trp Thr Val Ser Ile Pro Leu Gly  
  
 2195                      2200                      2205  
 Ser His Pro Thr Thr Asn Thr Glu Thr Ser Ile Pro Val Asn Ser  
 2210                      2215                      2220  
 Ala Gly Pro Pro Gly Leu Ser Thr Val Ala Ser Asp Val Ile Asp  
 2225                      2230                      2235  
 Thr Pro Ser Asp Gly Ala Glu Ser Ile Pro Thr Val Ser Phe Ser  
 2240                      2245                      2250  
 Pro Ser Pro Asp Thr Glu Val Thr Thr Ile Ser His Phe Pro Glu  
  
 2255                      2260                      2265  
 Lys Thr Thr His Ser Phe Arg Thr Ile Ser Ser Leu Thr His Glu  
 2270                      2275                      2280  
 Leu Thr Ser Arg Val Thr Pro Ile Pro Gly Asp Trp Met Ser Ser  
 2285                      2290                      2295  
 Ala Met Ser Thr Lys Pro Thr Gly Ala Ser Pro Ser Ile Thr Leu  
 2300                      2305                      2310  
 Gly Glu Arg Arg Thr Ile Thr Ser Ala Ala Pro Thr Thr Ser Pro  
  
 2315                      2320                      2325  
 Ile Val Leu Thr Ala Ser Phe Thr Glu Thr Ser Thr Val Ser Leu  
 2330                      2335                      2340  
 Asp Asn Glu Thr Thr Val Lys Thr Ser Asp Ile Leu Asp Ala Arg  
 2345                      2350                      2355  
 Lys Thr Asn Glu Leu Pro Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Asp Leu  
 2360                      2365                      2370  
 Ile Asn Thr Ser Ile Ala Ser Ser Thr Met Asp Val Thr Lys Thr  
  
 2375                      2380                      2385

Ala Ser Ile Ser Pro Thr Ser Ile Ser Gly Met Thr Ala Ser Ser  
 2390 2395 2400

Ser Pro Ser Leu Phe Ser Ser Asp Arg Pro Gln Val Pro Thr Ser  
 2405 2410 2415

Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser Asn  
 2420 2425 2430

Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Gly Ser Asn Val Gly Gly Thr Pro Ser  
 2435 2440 2445

Thr Leu Pro Pro Phe Thr Ile Thr His Pro Val Glu Thr Ser Ser  
 2450 2455 2460

Ala Leu Leu Ala Trp Ser Arg Pro Val Arg Thr Phe Ser Thr Met  
 2465 2470 2475

Val Ser Thr Asp Thr Ala Ser Gly Glu Asn Pro Thr Ser Ser Asn  
 2480 2485 2490

Ser Val Val Thr Ser Val Pro Ala Pro Gly Thr Trp Thr Ser Val  
 2495 2500 2505

Gly Ser Thr Thr Asp Leu Pro Ala Met Gly Phe Leu Lys Thr Ser  
 2510 2515 2520

Pro Ala Gly Glu Ala His Ser Leu Leu Ala Ser Thr Ile Glu Pro  
 2525 2530 2535

Ala Thr Ala Phe Thr Pro His Leu Ser Ala Ala Val Val Thr Gly  
 2540 2545 2550

Ser Ser Ala Thr Ser Glu Ala Ser Leu Leu Thr Thr Ser Glu Ser  
 2555 2560 2565

Lys Ala Ile His Ser Ser Pro Gln Thr Pro Thr Thr Pro Thr Ser  
 2570 2575 2580

Gly Ala Asn Trp Glu Thr Ser Ala Thr Pro Glu Ser Leu Leu Val  
 2585 2590 2595

Val Thr Glu Thr Ser Asp Thr Thr Leu Thr Ser Lys Ile Leu Val  
 2600 2605 2610

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

2615	2620	2625
Phe Pro Ser Thr Gly Thr Leu Ser Gly Ala Ser Phe Pro Thr Leu		
2630	2635	2640
Leu Pro Asp Thr Pro Ala Ile Pro Leu Thr Ala Thr Glu Pro Thr		
2645	2650	2655
Ser Ser Leu Ala Thr Ser Phe Asp Ser Thr Pro Leu Val Thr Ile		
2660	2665	2670
Ala Ser Asp Ser Leu Gly Thr Val Pro Glu Thr Thr Leu Thr Met		
2675	2680	2685
Ser Glu Thr Ser Asn Gly Asp Ala Leu Val Leu Lys Thr Val Ser		
2690	2695	2700
Asn Pro Asp Arg Ser Ile Pro Gly Ile Thr Ile Gln Gly Val Thr		
2705	2710	2715
Glu Ser Pro Leu His Pro Ser Ser Thr Ser Pro Ser Lys Ile Val		
2720	2725	2730
Ala Pro Arg Asn Thr Thr Tyr Glu Gly Ser Ile Thr Val Ala Leu		
2735	2740	2745
Ser Thr Leu Pro Ala Gly Thr Thr Gly Ser Leu Val Phe Ser Gln		
2750	2755	2760
Ser Ser Glu Asn Ser Glu Thr Thr Ala Leu Val Asp Ser Ser Ala		
2765	2770	2775
Gly Leu Glu Arg Ala Ser Val Met Pro Leu Thr Thr Gly Ser Gln		
2780	2785	2790
Gly Met Ala Ser Ser Gly Gly Ile Arg Ser Gly Ser Thr His Ser		
2795	2800	2805
Thr Gly Thr Lys Thr Phe Ser Ser Leu Pro Leu Thr Met Asn Pro		
2810	2815	2820
Gly Glu Val Thr Ala Met Ser Glu Ile Thr Thr Asn Arg Leu Thr		
2825	2830	2835
Ala Thr Gln Ser Thr Ala Pro Lys Gly Ile Pro Val Lys Pro Thr		
2840	2845	2850

Ser Ala Glu Ser Gly Leu Leu Thr Pro Val Ser Ala Ser Ser Ser  
 2855 2860 2865  
 Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Leu Thr Thr Ala Pro Pro Thr Trp  
 2870 2875 2880  
 Gly Ile Pro Gln Ser Thr Leu Thr Phe Glu Phe Ser Glu Val Pro  
 2885 2890 2895  
 Ser Leu Asp Thr Lys Ser Ala Ser Leu Pro Thr Pro Gly Gln Ser  
 2900 2905 2910  
 Leu Asn Thr Ile Pro Asp Ser Asp Ala Ser Thr Ala Ser Ser Ser  
 2915 2920 2925  
 Leu Ser Lys Ser Pro Glu Lys Asn Pro Arg Ala Arg Met Met Thr  
 2930 2935 2940  
 Ser Thr Lys Ala Ile Ser Ala Ser Ser Phe Gln Ser Thr Gly Phe  
 2945 2950 2955  
 Thr Glu Thr Pro Glu Gly Ser Ala Ser Pro Ser Met Ala Gly His  
 2960 2965 2970  
 Glu Pro Arg Val Pro Thr Ser Gly Thr Gly Asp Pro Arg Tyr Ala  
 2975 2980 2985  
 Ser Glu Ser Met Ser Tyr Pro Asp Pro Ser Lys Ala Ser Ser Ala  
 2990 2995 3000  
 Met Thr Ser Thr Ser Leu Ala Ser Lys Leu Thr Thr Leu Phe Ser  
 3005 3010 3015  
 Thr Gly Gln Ala Ala Arg Ser Gly Ser Ser Ser Ser Pro Ile Ser  
 3020 3025 3030  
 Leu Ser Thr Glu Lys Glu Thr Ser Phe Leu Ser Pro Thr Ala Ser  
 3035 3040 3045  
 Thr Ser Arg Lys Thr Ser Leu Phe Leu Gly Pro Ser Met Ala Arg  
 3050 3055 3060  
 Gln Pro Asn Ile Leu Val His Leu Gln Thr Ser Ala Leu Thr Leu  
 3065 3070 3075  
 Ser Pro Thr Ser Thr Leu Asn Met Ser Gln Glu Glu Pro Pro Glu

3080	3085	3090
Leu Thr Ser Ser Gln Thr Ile Ala Glu Glu Glu Gly Thr Thr Ala		
3095	3100	3105
Glu Thr Gln Thr Leu Thr Phe Thr Pro Ser Glu Thr Pro Thr Ser		
3110	3115	3120
Leu Leu Pro Val Ser Ser Pro Thr Glu Pro Thr Ala Arg Arg Lys		
3125	3130	3135
Ser Ser Pro Glu Thr Trp Ala Ser Ser Ile Ser Val Pro Ala Lys		
3140	3145	3150
Thr Ser Leu Val Glu Thr Thr Asp Gly Thr Leu Val Thr Thr Ile		
3155	3160	3165
Lys Met Ser Ser Gln Ala Ala Gln Gly Asn Ser Thr Trp Pro Ala		
3170	3175	3180
Pro Ala Glu Glu Thr Gly Ser Ser Pro Ala Gly Thr Ser Pro Gly		
3185	3190	3195
Ser Pro Glu Met Ser Thr Thr Leu Lys Ile Met Ser Ser Lys Glu		
3200	3205	3210
Pro Ser Ile Ser Pro Glu Ile Arg Ser Thr Val Arg Asn Ser Pro		
3215	3220	3225
Trp Lys Thr Pro Glu Thr Thr Val Pro Met Glu Thr Thr Val Glu		
3230	3235	3240
Pro Val Thr Leu Gln Ser Thr Ala Leu Gly Ser Gly Ser Thr Ser		
3245	3250	3255
Ile Ser His Leu Pro Thr Gly Thr Thr Ser Pro Thr Lys Ser Pro		
3260	3265	3270
Thr Glu Asn Met Leu Ala Thr Glu Arg Val Ser Leu Ser Pro Ser		
3275	3280	3285
Pro Pro Glu Ala Trp Thr Asn Leu Tyr Ser Gly Thr Pro Gly Gly		
3290	3295	3300
Thr Arg Gln Ser Leu Ala Thr Met Ser Ser Val Ser Leu Glu Ser		
3305	3310	3315

Pro Thr Ala Arg Ser Ile Thr Gly Thr Gly Gln Gln Ser Ser Pro  
 3320 3325 3330

Glu Leu Val Ser Lys Thr Thr Gly Met Glu Phe Ser Met Trp His  
 3335 3340 3345

Gly Ser Thr Gly Gly Thr Thr Gly Asp Thr His Val Ser Leu Ser  
 3350 3355 3360

Thr Ser Ser Asn Ile Leu Glu Asp Pro Val Thr Ser Pro Asn Ser  
 3365 3370 3375

Val Ser Ser Leu Thr Asp Lys Ser Lys His Lys Thr Glu Thr Trp  
 3380 3385 3390

Val Ser Thr Thr Ala Ile Pro Ser Thr Val Leu Asn Asn Lys Ile  
 3395 3400 3405

Met Ala Ala Glu Gln Gln Thr Ser Arg Ser Val Asp Glu Ala Tyr  
 3410 3415 3420

Ser Ser Thr Ser Ser Trp Ser Asp Gln Thr Ser Gly Ser Asp Ile  
 3425 3430 3435

Thr Leu Gly Ala Ser Pro Asp Val Thr Asn Thr Leu Tyr Ile Thr  
 3440 3445 3450

Ser Thr Ala Gln Thr Thr Ser Leu Val Ser Leu Pro Ser Gly Asp  
 3455 3460 3465

Gln Gly Ile Thr Ser Leu Thr Asn Pro Ser Gly Gly Lys Thr Ser  
 3470 3475 3480

Ser Ala Ser Ser Val Thr Ser Pro Ser Ile Gly Leu Glu Thr Leu  
 3485 3490 3495

Arg Ala Asn Val Ser Ala Val Lys Ser Asp Ile Ala Pro Thr Ala  
 3500 3505 3510

Gly His Leu Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ala Glu Val Ser Ile Leu  
 3515 3520 3525

Asp Val Thr Thr Ala Pro Thr Pro Gly Ile Ser Thr Thr Ile Thr  
 3530 3535 3540

Thr Met Gly Thr Asn Ser Ile Ser Thr Thr Thr Pro Asn Pro Glu

3545	3550	3555
Val Gly Met Ser Thr Met Asp Ser Thr Pro Ala Thr Glu Arg Arg		
3560	3565	3570
Thr Thr Ser Thr Glu His Pro Ser Thr Trp Ser Ser Thr Ala Ala		
3575	3580	3585
Ser Asp Ser Trp Thr Val Thr Asp Met Thr Ser Asn Leu Lys Val		
3590	3595	3600
Ala Arg Ser Pro Gly Thr Ile Ser Thr Met His Thr Thr Ser Phe		
3605	3610	3615
Leu Ala Ser Ser Thr Glu Leu Asp Ser Met Ser Thr Pro His Gly		
3620	3625	3630
Arg Ile Thr Val Ile Gly Thr Ser Leu Val Thr Pro Ser Ser Asp		
3635	3640	3645
Ala Ser Ala Val Lys Thr Glu Thr Ser Thr Ser Glu Arg Thr Leu		
3650	3655	3660
Ser Pro Ser Asp Thr Thr Ala Ser Thr Pro Ile Ser Thr Phe Ser		
3665	3670	3675
Arg Val Gln Arg Met Ser Ile Ser Val Pro Asp Ile Leu Ser Thr		
3680	3685	3690
Ser Trp Thr Pro Ser Ser Thr Glu Ala Glu Asp Val Pro Val Ser		
3695	3700	3705
Met Val Ser Thr Asp His Ala Ser Thr Lys Thr Asp Pro Asn Thr		
3710	3715	3720
Pro Leu Ser Thr Phe Leu Phe Asp Ser Leu Ser Thr Leu Asp Trp		
3725	3730	3735
Asp Thr Gly Arg Ser Leu Ser Ser Ala Thr Ala Thr Thr Ser Ala		
3740	3745	3750
Pro Gln Gly Ala Thr Thr Pro Gln Glu Leu Thr Leu Glu Thr Met		
3755	3760	3765
Ile Ser Pro Ala Thr Ser Gln Leu Pro Phe Ser Ile Gly His Ile		
3770	3775	3780

Thr Ser Ala Val Thr Pro Ala Ala Met Ala Arg Ser Ser Gly Val  
 3785 3790 3795  
 Thr Phe Ser Arg Pro Asp Pro Thr Ser Lys Lys Ala Glu Gln Thr  
 3800 3805 3810  
 Ser Thr Gln Leu Pro Thr Thr Thr Ser Ala His Pro Gly Gln Val  
 3815 3820 3825  
 Pro Arg Ser Ala Ala Thr Thr Leu Asp Val Ile Pro His Thr Ala  
 3830 3835 3840  
 Lys Thr Pro Asp Ala Thr Phe Gln Arg Gln Gly Gln Thr Ala Leu  
 3845 3850 3855  
 Thr Thr Glu Ala Arg Ala Thr Ser Asp Ser Trp Asn Glu Lys Glu  
 3860 3865 3870  
 Lys Ser Thr Pro Ser Ala Pro Trp Ile Thr Glu Met Met Asn Ser  
 3875 3880 3885  
 Val Ser Glu Asp Thr Ile Lys Glu Val Thr Ser Ser Ser Ser Val  
 3890 3895 3900  
 Leu Arg Thr Leu Asn Thr Leu Asp Ile Asn Leu Glu Ser Gly Thr  
 3905 3910 3915  
 Thr Ser Ser Pro Ser Trp Lys Ser Ser Pro Tyr Glu Arg Ile Ala  
 3920 3925 3930  
 Pro Ser Glu Ser Thr Thr Asp Lys Glu Ala Ile His Pro Ser Thr  
 3935 3940 3945  
 Asn Thr Val Glu Thr Thr Gly Trp Val Thr Ser Ser Glu His Ala  
 3950 3955 3960  
 Ser His Ser Thr Ile Pro Ala His Ser Ala Ser Ser Lys Leu Thr  
 3965 3970 3975  
 Ser Pro Val Val Thr Thr Ser Thr Arg Glu Gln Ala Ile Val Ser  
 3980 3985 3990  
 Met Ser Thr Thr Thr Trp Pro Glu Ser Thr Arg Ala Arg Thr Glu  
 3995 4000 4005  
 Pro Asn Ser Phe Leu Thr Ile Glu Leu Arg Asp Val Ser Pro Tyr

4010                      4015                      4020  
 Met Asp Thr Ser Ser Thr Thr Gln Thr Ser Ile Ile Ser Ser Pro  
 4025                      4030                      4035  
 Gly Ser Thr Ala Ile Thr Lys Gly Pro Arg Thr Glu Ile Thr Ser  
 4040                      4045                      4050  
 Ser Lys Arg Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Gln Ser Met Arg Ser  
  
 4055                      4060                      4065  
 Ser Asp Ser Pro Ser Glu Ala Ile Thr Arg Leu Ser Asn Phe Pro  
 4070                      4075                      4080  
 Ala Met Thr Glu Ser Gly Gly Met Ile Leu Ala Met Gln Thr Ser  
 4085                      4090                      4095  
 Pro Pro Gly Ala Thr Ser Leu Ser Ala Pro Thr Leu Asp Thr Ser  
 4100                      4105                      4110  
 Ala Thr Ala Ser Trp Thr Gly Thr Pro Leu Ala Thr Thr Gln Arg  
  
 4115                      4120                      4125  
 Phe Thr Tyr Ser Glu Lys Thr Thr Leu Phe Ser Lys Gly Pro Glu  
 4130                      4135                      4140  
 Asp Thr Ser Gln Pro Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser  
 4145                      4150                      4155  
 Ser Ser Ser Leu Val Pro Ile His Ala Thr Thr Ser Pro Ser Asn  
 4160                      4165                      4170  
 Ile Leu Leu Thr Ser Gln Gly His Ser Pro Ser Ser Thr Pro Pro  
  
 4175                      4180                      4185  
 Val Thr Ser Val Phe Leu Ser Glu Thr Ser Gly Leu Gly Lys Thr  
 4190                      4195                      4200  
 Thr Asp Met Ser Arg Ile Ser Leu Glu Pro Gly Thr Ser Leu Pro  
 4205                      4210                      4215  
 Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ala Gly Glu Ala Leu Ser Thr Tyr Glu  
 4220                      4225                      4230  
 Ala Ser Arg Asp Thr Lys Ala Ile His His Ser Ala Asp Thr Ala  
  
 4235                      4240                      4245

Val Thr Asn Met Glu Ala Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Pro Ile Pro  
 4250 4255 4260

Gly His Thr Lys Pro Ser Lys Ala Thr Ser Pro Leu Val Thr Ser  
 4265 4270 4275

His Ile Met Gly Asp Ile Thr Ser Ser Thr Ser Val Phe Gly Ser  
 4280 4285 4290

Ser Glu Thr Thr Glu Ile Glu Thr Val Ser Ser Val Asn Gln Gly  
 4295 4300 4305

Leu Gln Glu Arg Ser Thr Ser Gln Val Ala Ser Ser Ala Thr Glu  
 4310 4315 4320

Thr Ser Thr Val Ile Thr His Val Ser Ser Gly Asp Ala Thr Thr  
 4325 4330 4335

His Val Thr Lys Thr Gln Ala Thr Phe Ser Ser Gly Thr Ser Ile  
 4340 4345 4350

Ser Ser Pro His Gln Phe Ile Thr Ser Thr Asn Thr Phe Thr Asp  
 4355 4360 4365

Val Ser Thr Asn Pro Ser Thr Ser Leu Ile Met Thr Glu Ser Ser  
 4370 4375 4380

Gly Val Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro Thr Gly Ala Ala Thr  
 4385 4390 4395

Gln Gly Pro Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Thr Met Pro Tyr Leu Thr  
 4400 4405 4410

Glu Thr Pro Leu Ala Val Thr Pro Asp Phe Met Gln Ser Glu Lys  
 4415 4420 4425

Thr Thr Leu Ile Ser Lys Gly Pro Lys Asp Val Ser Trp Thr Ser  
 4430 4435 4440

Pro Pro Ser Val Ala Glu Thr Ser Tyr Pro Ser Ser Leu Thr Pro  
 4445 4450 4455

Phe Leu Val Thr Thr Ile Pro Pro Ala Thr Ser Thr Leu Gln Gly  
 4460 4465 4470

Gln His Thr Ser Ser Pro Val Ser Ala Thr Ser Val Leu Thr Ser

4475	4480	4485
Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Asn Thr Ser Met Glu Pro		
4490	4495	4500
Val Thr Asn Ser Pro Gln Asn Leu Asn Asn Pro Ser Asn Glu Ile		
4505	4510	4515
Leu Ala Thr Leu Ala Ala Thr Thr Asp Ile Glu Thr Ile His Pro		
4520	4525	4530
Ser Ile Asn Lys Ala Val Thr Asn Met Gly Thr Ala Ser Ser Ala		
4535	4540	4545
His Val Leu His Ser Thr Leu Pro Val Ser Ser Glu Pro Ser Thr		
4550	4555	4560
Ala Thr Ser Pro Met Val Pro Ala Ser Ser Met Gly Asp Ala Leu		
4565	4570	4575
Ala Ser Ile Ser Ile Pro Gly Ser Glu Thr Thr Asp Ile Glu Gly		
4580	4585	4590
Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ala Gly Arg Lys Glu Asn Ser Thr		
4595	4600	4605
Leu Gln Glu Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser Asn Ile Ile Leu Ser		
4610	4615	4620
Asn Val Ser Val Gly Ala Ile Thr Glu Ala Thr Lys Met Glu Val		
4625	4630	4635
Pro Ser Phe Asp Ala Thr Phe Ile Pro Thr Pro Ala Gln Ser Thr		
4640	4645	4650
Lys Phe Pro Asp Ile Phe Ser Val Ala Ser Ser Arg Leu Ser Asn		
4655	4660	4665
Ser Pro Pro Met Thr Ile Ser Thr His Met Thr Thr Thr Gln Thr		
4670	4675	4680
Gly Ser Ser Gly Ala Thr Ser Lys Ile Pro Leu Ala Leu Asp Thr		
4685	4690	4695
Ser Thr Leu Glu Thr Ser Ala Gly Thr Pro Ser Val Val Thr Glu		
4700	4705	4710

Gly Phe Ala His Ser Lys Ile Thr Thr Ala Met Asn Asn Asp Val  
 4715 4720 4725  
 Lys Asp Val Ser Gln Thr Asn Pro Pro Phe Gln Asp Glu Ala Ser  
 4730 4735 4740  
 Ser Pro Ser Ser Gln Ala Pro Val Leu Val Thr Thr Leu Pro Ser  
 4745 4750 4755  
 Ser Val Ala Phe Thr Pro Gln Trp His Ser Thr Ser Ser Pro Val  
 4760 4765 4770  
 Ser Met Ser Ser Val Leu Thr Ser Ser Leu Val Lys Thr Ala Gly  
 4775 4780 4785  
 Lys Val Asp Thr Ser Leu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gln Ser  
 4790 4795 4800  
 Met Ser Asn Thr Leu Asp Asp Ile Ser Val Thr Ser Ala Ala Thr  
 4805 4810 4815  
 Thr Asp Ile Glu Thr Thr His Pro Ser Ile Asn Thr Val Val Thr  
 4820 4825 4830  
 Asn Val Gly Thr Thr Gly Ser Ala Phe Glu Ser His Ser Thr Val  
 4835 4840 4845  
 Ser Ala Tyr Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Asn Val Thr  
 4850 4855 4860  
 Thr Ser Thr Met Glu Asp Thr Thr Ile Ser Arg Ser Ile Pro Lys  
 4865 4870 4875  
 Ser Ser Lys Thr Thr Arg Thr Glu Thr Glu Thr Thr Ser Ser Leu  
 4880 4885 4890  
 Thr Pro Lys Leu Arg Glu Thr Ser Ile Ser Gln Glu Ile Thr Ser  
 4895 4900 4905  
 Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val Pro Tyr Lys Glu Leu Thr Gly Ala  
 4910 4915 4920  
 Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Asp Val Thr Ser Ser Ser Ser Thr  
 4925 4930 4935  
 Ser Phe Pro Gly Pro Asp Gln Ser Thr Val Ser Leu Asp Ile Ser

4940                      4945                      4950  
 Thr Glu Thr Asn Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu  
  
 4955                      4960                      4965  
 Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr Thr Gln Thr Gly Pro His Gly Ala  
 4970                      4975                      4980  
 Thr Ser Gln Asp Thr Phe Thr Met Asp Pro Ser Asn Thr Thr Pro  
 4985                      4990                      4995  
 Gln Ala Gly Ile His Ser Ala Met Thr His Gly Phe Ser Gln Leu  
 5000                      5005                      5010  
 Asp Val Thr Thr Leu Met Ser Arg Ile Pro Gln Asp Val Ser Trp  
  
 5015                      5020                      5025  
 Thr Ser Pro Pro Ser Val Asp Lys Thr Ser Ser Pro Ser Ser Phe  
 5030                      5035                      5040  
 Leu Ser Ser Pro Ala Met Thr Thr Pro Ser Leu Ile Ser Ser Thr  
 5045                      5050                      5055  
 Leu Pro Glu Asp Lys Leu Ser Ser Pro Met Thr Ser Leu Leu Thr  
 5060                      5065                      5070  
 Ser Gly Leu Val Lys Ile Thr Asp Ile Leu Arg Thr Arg Leu Glu  
  
 5075                      5080                      5085  
 Pro Val Thr Ser Ser Leu Pro Asn Phe Ser Ser Thr Ser Asp Lys  
 5090                      5095                      5100  
 Ile Leu Ala Thr Ser Lys Asp Ser Lys Asp Thr Lys Glu Ile Phe  
 5105                      5110                      5115  
 Pro Ser Ile Asn Thr Glu Glu Thr Asn Val Lys Ala Asn Asn Ser  
 5120                      5125                      5130  
 Gly His Glu Ser His Ser Pro Ala Leu Ala Asp Ser Glu Thr Pro  
  
 5135                      5140                      5145  
 Lys Ala Thr Thr Gln Met Val Ile Thr Thr Thr Val Gly Asp Pro  
 5150                      5155                      5160  
 Ala Pro Ser Thr Ser Met Pro Val His Gly Ser Ser Glu Thr Thr  
 5165                      5170                      5175

Asn Ile Lys Arg Glu Pro Thr Tyr Phe Leu Thr Pro Arg Leu Arg  
 5180 5185 5190

Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu Ser Ser Phe Pro Thr Asp Thr Ser  
 5195 5200 5205

Phe Leu Leu Ser Lys Val Pro Thr Gly Thr Ile Thr Glu Val Ser  
 5210 5215 5220

Ser Thr Gly Val Asn Ser Ser Ser Lys Ile Ser Thr Pro Asp His  
 5225 5230 5235

Asp Lys Ser Thr Val Pro Pro Asp Thr Phe Thr Gly Glu Ile Pro  
 5240 5245 5250

Arg Val Phe Thr Ser Ser Ile Lys Thr Lys Ser Ala Glu Met Thr  
 5255 5260 5265

Ile Thr Thr Gln Ala Ser Pro Pro Glu Ser Ala Ser His Ser Thr  
 5270 5275 5280

Leu Pro Leu Asp Thr Ser Thr Thr Leu Ser Gln Gly Gly Thr His  
 5285 5290 5295

Ser Thr Val Thr Gln Gly Phe Pro Tyr Ser Glu Val Thr Thr Leu  
 5300 5305 5310

Met Gly Met Gly Pro Gly Asn Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro  
 5315 5320 5325

Val Glu Glu Thr Ser Ser Val Ser Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala  
 5330 5335 5340

Met Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Ser Pro Gln Ser Ile  
 5345 5350 5355

Pro Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ala Leu Pro Thr Ser Val Leu  
 5360 5365 5370

Val Thr Thr Thr Asp Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro Glu Ser Val  
 5375 5380 5385

Thr Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Ile Thr His Glu Arg Pro  
 5390 5395 5400

Ala Thr Tyr Lys Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Ala Met His His

5405                      5410                      5415  
 Ser Thr Asn Thr Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Ser Gly Ser Gly  
 5420                      5425                      5430  
 His Lys Ser Gln Ser Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Ser Lys  
  
 5435                      5440                      5445  
 Ala Thr Pro Leu Met Ser Thr Thr Ser Thr Leu Gly Asp Thr Ser  
 5450                      5455                      5460  
 Val Ser Thr Ser Thr Pro Asn Ile Ser Gln Thr Asn Gln Ile Gln  
 5465                      5470                      5475  
 Thr Glu Pro Thr Ala Ser Leu Ser Pro Arg Leu Arg Glu Ser Ser  
 5480                      5485                      5490  
 Thr Ser Glu Lys Thr Ser Ser Thr Thr Glu Thr Asn Thr Ala Phe  
  
 5495                      5500                      5505  
 Ser Tyr Val Pro Thr Gly Ala Ile Thr Gln Ala Ser Arg Thr Glu  
 5510                      5515                      5520  
 Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Asp Leu Asp Arg Pro Thr  
 5525                      5530                      5535  
 Ile Ala Pro Asp Ile Ser Thr Gly Met Ile Thr Arg Leu Phe Thr  
 5540                      5545                      5550  
 Ser Pro Ile Met Thr Lys Ser Ala Glu Met Thr Val Thr Thr Gln  
  
 5555                      5560                      5565  
 Thr Thr Thr Pro Gly Ala Thr Ser Gln Gly Ile Leu Pro Trp Asp  
 5570                      5575                      5580  
 Thr Ser Thr Thr Leu Phe Gln Gly Gly Thr His Ser Thr Val Ser  
 5585                      5590                      5595  
 Gln Gly Phe Pro His Ser Glu Ile Thr Thr Leu Arg Ser Arg Thr  
 5600                      5605                      5610  
 Pro Gly Asp Val Ser Trp Met Thr Thr Pro Pro Val Glu Glu Thr  
  
 5615                      5620                      5625  
 Ser Ser Gly Phe Ser Leu Met Ser Pro Ser Met Thr Ser Pro Ser  
 5630                      5635                      5640

Pro Val Ser Ser Thr Ser Pro Glu Ser Ile Pro Ser Ser Pro Leu  
 5645 5650 5655

Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr Ser Val Leu Val Thr Thr Thr Asn  
 5660 5665 5670

Val Leu Gly Thr Thr Ser Pro Glu Pro Val Thr Ser Ser Pro Pro  
 5675 5680 5685

Asn Leu Ser Ser Pro Thr Gln Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys Asp  
 5690 5695 5700

Thr Ala His Thr Glu Ala Met His Ala Ser Met His Thr Asn Thr  
 5705 5710 5715

Ala Val Ala Asn Val Gly Thr Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln  
 5720 5725 5730

Ser Ser Val Pro Ala Asp Ser His Thr Ser Lys Ala Thr Ser Pro  
 5735 5740 5745

Met Gly Ile Thr Phe Ala Met Gly Asp Thr Ser Val Ser Thr Ser  
 5750 5755 5760

Thr Pro Ala Phe Phe Glu Thr Arg Ile Gln Thr Glu Ser Thr Ser  
 5765 5770 5775

Ser Leu Ile Pro Gly Leu Arg Asp Thr Arg Thr Ser Glu Glu Ile  
 5780 5785 5790

Asn Thr Val Thr Glu Thr Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Thr  
 5795 5800 5805

Thr Thr Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Ile Thr Ser Ser  
 5810 5815 5820

Arg Thr Thr Ile Ser Gly Pro Asp His Ser Lys Met Ser Pro Tyr  
 5825 5830 5835

Ile Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Ser Thr Phe Pro Phe Val  
 5840 5845 5850

Thr Gly Ser Thr Glu Met Ala Ile Thr Asn Gln Thr Gly Pro Ile  
 5855 5860 5865

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

5870	5875	5880
Ala Ser Trp Glu Gly Thr His Ser Pro Val Thr Gln Arg Phe Pro		
5885	5890	5895
His Ser Glu Glu Thr Thr Thr Met Ser Arg Ser Thr Lys Gly Val		
5900	5905	5910
Ser Trp Gln Ser Pro Pro Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Pro Ser		
5915	5920	5925
Ser Pro Val Pro Leu Pro Ala Ile Thr Ser His Ser Ser Leu Tyr		
5930	5935	5940
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Pro Thr Ser Ala Leu Pro Val Thr		
5945	5950	5955
Ser Leu Leu Thr Ser Gly Arg Arg Lys Thr Ile Asp Met Leu Asp		
5960	5965	5970
Thr His Ser Glu Leu Val Thr Ser Ser Leu Pro Ser Ala Ser Ser		
5975	5980	5985
Phe Ser Gly Glu Ile Leu Thr Ser Glu Ala Ser Thr Asn Thr Glu		
5990	5995	6000
Thr Ile His Phe Ser Glu Asn Thr Ala Glu Thr Asn Met Gly Thr		
6005	6010	6015
Thr Asn Ser Met His Lys Leu His Ser Ser Val Ser Ile His Ser		
6020	6025	6030
Gln Pro Ser Gly His Thr Pro Pro Lys Val Thr Gly Ser Met Met		
6035	6040	6045
Glu Asp Ala Ile Val Ser Thr Ser Thr Pro Gly Ser Pro Glu Thr		
6050	6055	6060
Lys Asn Val Asp Arg Asp Ser Thr Ser Pro Leu Thr Pro Glu Leu		
6065	6070	6075
Lys Glu Asp Ser Thr Ala Leu Val Met Asn Ser Thr Thr Glu Ser		
6080	6085	6090
Asn Thr Val Phe Ser Ser Val Ser Leu Asp Ala Ala Thr Glu Val		
6095	6100	6105

Ser Arg Ala Glu Val Thr Tyr Tyr Asp Pro Thr Phe Met Pro Ala  
 6110 6115 6120  
 Ser Ala Gln Ser Thr Lys Ser Pro Asp Ile Ser Pro Glu Ala Ser  
 6125 6130 6135  
 Ser Ser His Ser Asn Ser Pro Pro Leu Thr Ile Ser Thr His Lys  
 6140 6145 6150  
 Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly Pro Ser Gly Val Thr Ser Leu Gly  
 6155 6160 6165  
 Gln Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Ile Ala Thr Ser Ala Gly Thr  
 6170 6175 6180  
 Pro Ser Ala Arg Thr Gln Asp Phe Val Asp Ser Glu Thr Thr Ser  
 6185 6190 6195  
 Val Met Asn Asn Asp Leu Asn Asp Val Leu Lys Thr Ser Pro Phe  
 6200 6205 6210  
 Ser Ala Glu Glu Ala Asn Ser Leu Ser Ser Gln Ala Pro Leu Leu  
 6215 6220 6225  
 Val Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Thr Ser Thr Leu Gln Glu His  
 6230 6235 6240  
 Ser Thr Ser Ser Leu Val Ser Val Thr Ser Val Pro Thr Pro Thr  
 6245 6250 6255  
 Leu Ala Lys Ile Thr Asp Met Asp Thr Asn Leu Glu Pro Val Thr  
 6260 6265 6270  
 Arg Ser Pro Gln Asn Leu Arg Asn Thr Leu Ala Thr Ser Glu Ala  
 6275 6280 6285  
 Thr Thr Asp Thr His Thr Met His Pro Ser Ile Asn Thr Ala Val  
 6290 6295 6300  
 Ala Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser Pro Asn Glu Phe Tyr Phe Thr  
 6305 6310 6315  
 Val Ser Pro Asp Ser Asp Pro Tyr Lys Ala Thr Ser Ala Val Val  
 6320 6325 6330  
 Ile Thr Ser Thr Ser Gly Asp Ser Ile Val Ser Thr Ser Met Pro

6335	6340	6345
Arg Ser Ser Ala Met Lys Lys Ile Glu Ser Glu Thr Thr Phe Ser		
6350	6355	6360
Leu Ile Phe Arg Leu Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Lys Ile Gly		
6365	6370	6375
Ser Ser Ser Asp Thr Ser Thr Val Phe Asp Lys Ala Phe Thr Ala		
6380	6385	6390
Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu Leu Thr Ser Ser Ser Arg		
6395	6400	6405
Thr Ser Ile Gln Gly Thr Glu Lys Pro Thr Met Ser Pro Asp Thr		
6410	6415	6420
Ser Thr Arg Ser Val Thr Met Leu Ser Thr Phe Ala Gly Leu Thr		
6425	6430	6435
Lys Ser Glu Glu Arg Thr Ile Ala Thr Gln Thr Gly Pro His Arg		
6440	6445	6450
Ala Thr Ser Gln Gly Thr Leu Thr Trp Asp Thr Ser Ile Thr Thr		
6455	6460	6465
Ser Gln Ala Gly Thr His Ser Ala Met Thr His Gly Phe Ser Gln		
6470	6475	6480
Leu Asp Leu Ser Thr Leu Thr Ser Arg Val Pro Glu Tyr Ile Ser		
6485	6490	6495
Gly Thr Ser Pro Pro Ser Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser Ser		
6500	6505	6510
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Ile Thr Ser Pro Ser Pro Val Pro Thr		
6515	6520	6525
Thr Leu Pro Glu Ser Arg Pro Ser Ser Pro Val His Leu Thr Ser		
6530	6535	6540
Leu Pro Thr Ser Gly Leu Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Ala Ser		
6545	6550	6555
Val Ala Ser Leu Pro Pro Asn Leu Gly Ser Thr Ser His Lys Ile		
6560	6565	6570

Pro Thr Thr Ser Glu Asp Ile Lys Asp Thr Glu Lys Met Tyr Pro  
 6575 6580 6585  
 Ser Thr Asn Ile Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Thr Ser Glu  
 6590 6595 6600  
 Lys Glu Ser Tyr Ser Ser Val Pro Ala Tyr Ser Glu Pro Pro Lys  
 6605 6610 6615  
 Val Thr Ser Pro Met Val Thr Ser Phe Asn Ile Arg Asp Thr Ile  
 6620 6625 6630  
 Val Ser Thr Ser Met Pro Gly Ser Ser Glu Ile Thr Arg Ile Glu  
 6635 6640 6645  
 Met Glu Ser Thr Phe Ser Leu Ala His Gly Leu Lys Gly Thr Ser  
 6650 6655 6660  
 Thr Ser Gln Asp Pro Ile Val Ser Thr Glu Lys Ser Ala Val Leu  
 6665 6670 6675  
 His Lys Leu Thr Thr Gly Ala Thr Glu Thr Ser Arg Thr Glu Val  
 6680 6685 6690  
 Ala Ser Ser Arg Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Asp His Ser Thr  
 6695 6700 6705  
 Glu Ser Pro Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile Pro Ser Leu Pro Ile  
 6710 6715 6720  
 Ser Leu Gly Ile Thr Glu Ser Ser Asn Met Thr Ile Ile Thr Arg  
 6725 6730 6735  
 Thr Gly Pro Pro Leu Gly Ser Thr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Leu  
 6740 6745 6750  
 Asp Thr Pro Thr Thr Ser Ser Arg Ala Gly Thr His Ser Met Ala  
 6755 6760 6765  
 Thr Gln Glu Phe Pro His Ser Glu Met Thr Thr Val Met Asn Lys  
 6770 6775 6780  
 Asp Pro Glu Ile Leu Ser Trp Thr Ile Pro Pro Ser Ile Glu Lys  
 6785 6790 6795  
 Thr Ser Phe Ser Ser Ser Leu Met Pro Ser Pro Ala Met Thr Ser

6800                      6805                      6810  
 Pro Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Lys Thr Ile His Thr Thr Pro  
  
 6815                      6820                      6825  
 Ser Pro Met Thr Ser Leu Leu Thr Pro Ser Leu Val Met Thr Thr  
 6830                      6835                      6840  
 Asp Thr Leu Gly Thr Ser Pro Glu Pro Thr Thr Ser Ser Pro Pro  
 6845                      6850                      6855  
 Asn Leu Ser Ser Thr Ser His Glu Ile Leu Thr Thr Asp Glu Asp  
 6860                      6865                      6870  
 Thr Thr Ala Ile Glu Ala Met His Pro Ser Thr Ser Thr Ala Ala  
  
 6875                      6880                      6885  
 Thr Asn Val Glu Thr Thr Ser Ser Gly His Gly Ser Gln Ser Ser  
 6890                      6895                      6900  
 Val Leu Ala Asp Ser Glu Lys Thr Lys Ala Thr Ala Pro Met Asp  
 6905                      6910                      6915  
 Thr Thr Ser Thr Met Gly His Thr Thr Val Ser Thr Ser Met Ser  
 6920                      6925                      6930  
 Val Ser Ser Glu Thr Thr Lys Ile Lys Arg Glu Ser Thr Tyr Ser  
  
 6935                      6940                      6945  
 Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr Ser Ile Ser Gln Asn Ala Ser  
 6950                      6955                      6960  
 Phe Ser Thr Asp Thr Ser Ile Val Leu Ser Glu Val Pro Thr Gly  
 6965                      6970                      6975  
 Thr Thr Ala Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser Ser Gly Arg  
 6980                      6985                      6990  
 Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ser Gln Ser Thr Val Leu Pro Glu Ile  
  
 6995                      7000                      7005  
 Ser Thr Arg Thr Met Thr Arg Leu Phe Ala Ser Pro Thr Met Thr  
 7010                      7015                      7020  
 Glu Ser Ala Glu Met Thr Ile Pro Thr Gln Thr Gly Pro Ser Gly  
 7025                      7030                      7035

Ser Thr Ser Gln Asp Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Lys  
 7040 7045 7050  
 Ser Gln Ala Lys Thr His Ser Thr Leu Thr Gln Arg Phe Pro His  
 7055 7060 7065  
 Ser Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Gly Pro Gly Asp Met Ser  
 7070 7075 7080  
 Trp Gln Ser Ser Pro Ser Leu Glu Asn Pro Ser Ser Leu Pro Ser  
 7085 7090 7095  
 Leu Leu Ser Leu Pro Ala Thr Thr Ser Pro Pro Pro Ile Ser Ser  
 7100 7105 7110  
 Thr Leu Pro Val Thr Ile Ser Ser Ser Pro Leu Pro Val Thr Ser  
 7115 7120 7125  
 Leu Leu Thr Ser Ser Pro Val Thr Thr Thr Asp Met Leu His Thr  
 7130 7135 7140  
 Ser Pro Glu Leu Val Thr Ser Ser Pro Pro Lys Leu Ser His Thr  
 7145 7150 7155  
 Ser Asp Glu Arg Leu Thr Thr Gly Lys Asp Thr Thr Asn Thr Glu  
 7160 7165 7170  
 Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ile  
 7175 7180 7185  
 Pro Ser Ser Gly His Glu Ser Pro Ser Ser Ala Leu Ala Asp Ser  
 7190 7195 7200  
 Glu Thr Ser Lys Ala Thr Ser Pro Met Phe Ile Thr Ser Thr Gln  
 7205 7210 7215  
 Glu Asp Thr Thr Val Ala Ile Ser Thr Pro His Phe Leu Glu Thr  
 7220 7225 7230  
 Ser Arg Ile Gln Lys Glu Ser Ile Ser Ser Leu Ser Pro Lys Leu  
 7235 7240 7245  
 Arg Glu Thr Gly Ser Ser Val Glu Thr Ser Ser Ala Ile Glu Thr  
 7250 7255 7260  
 Ser Ala Val Leu Ser Glu Val Ser Ile Gly Ala Thr Thr Glu Ile

7265	7270	7275
Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile Ser Gly		
7280	7285	7290
Ser Ala Glu Ser Thr Met Leu Pro Glu Ile Ser Thr Thr Arg Lys		
7295	7300	7305
Ile Ile Lys Phe Pro Thr Ser Pro Ile Leu Ala Glu Ser Ser Glu		
7310	7315	7320
Met Thr Ile Lys Thr Gln Thr Ser Pro Pro Gly Ser Thr Ser Glu		
7325	7330	7335
Ser Thr Phe Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Pro Ser Leu Val Ile		
7340	7345	7350
Thr His Ser Thr Met Thr Gln Arg Leu Pro His Ser Glu Ile Thr		
7355	7360	7365
Thr Leu Val Ser Arg Gly Ala Gly Asp Val Pro Arg Pro Ser Ser		
7370	7375	7380
Leu Pro Val Glu Glu Thr Ser Pro Pro Ser Ser Gln Leu Ser Leu		
7385	7390	7395
Ser Ala Met Ile Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Ala		
7400	7405	7410
Ser Ser His Ser Ser Ser Ala Ser Val Thr Ser Leu Leu Thr Pro		
7415	7420	7425
Gly Gln Val Lys Thr Thr Glu Val Leu Asp Ala Ser Ala Glu Pro		
7430	7435	7440
Glu Thr Ser Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile		
7445	7450	7455
Leu Ala Thr Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro		
7460	7465	7470
Phe Ser Asn Thr Ala Val Thr Lys Val Gly Thr Ser Ser Ser Gly		
7475	7480	7485
His Glu Ser Pro Ser Ser Val Leu Pro Asp Ser Glu Thr Thr Lys		
7490	7495	7500

Ala Thr Ser Ala Met Gly Thr Ile Ser Ile Met Gly Asp Thr Ser  
 7505 7510 7515

Val Ser Thr Leu Thr Pro Ala Leu Ser Asn Thr Arg Lys Ile Gln  
 7520 7525 7530

Ser Glu Pro Ala Ser Ser Leu Thr Thr Arg Leu Arg Glu Thr Ser  
 7535 7540 7545

Thr Ser Glu Glu Thr Ser Leu Ala Thr Glu Ala Asn Thr Val Leu  
 7550 7555 7560

Ser Lys Val Ser Thr Gly Ala Thr Thr Glu Val Ser Arg Thr Glu  
 7565 7570 7575

Ala Ile Ser Phe Ser Arg Thr Ser Met Ser Gly Pro Glu Gln Ser  
 7580 7585 7590

Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser Ile Gly Thr Ile Pro Arg Ile Ser  
 7595 7600 7605

Ala Ser Ser Val Leu Thr Glu Ser Ala Lys Met Thr Ile Thr Thr  
 7610 7615 7620

Gln Thr Gly Pro Ser Glu Ser Thr Leu Glu Ser Thr Leu Asn Leu  
 7625 7630 7635

Asn Thr Ala Thr Thr Pro Ser Trp Val Glu Thr His Ser Ile Val  
 7640 7645 7650

Ile Gln Gly Phe Pro His Pro Glu Met Thr Thr Ser Met Gly Arg  
 7655 7660 7665

Gly Pro Gly Gly Val Ser Trp Pro Ser Pro Pro Phe Val Lys Glu  
 7670 7675 7680

Thr Ser Pro Pro Ser Ser Pro Leu Ser Leu Pro Ala Val Thr Ser  
 7685 7690 7695

Pro His Pro Val Ser Thr Thr Phe Leu Ala His Ile Pro Pro Ser  
 7700 7705 7710

Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Pro Ala Thr Thr  
 7715 7720 7725

Thr Asp Ile Leu Gly Thr Ser Thr Glu Pro Gly Thr Ser Ser Ser

7730                      7735                      7740  
 Ser Ser Leu Ser Thr Thr Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Tyr Lys  
 7745                      7750                      7755  
 Asp Thr Ala His Thr Glu Ala Val His Pro Ser Thr Asn Thr Gly  
 7760                      7765                      7770  
 Gly Thr Asn Val Ala Thr Thr Ser Ser Gly Tyr Lys Ser Gln Ser  
  
 7775                      7780                      7785  
 Ser Val Leu Ala Asp Ser Ser Pro Met Cys Thr Thr Ser Thr Met  
 7790                      7795                      7800  
 Gly Asp Thr Ser Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Leu Glu Thr  
 7805                      7810                      7815  
 Arg Arg Ile Gln Thr Glu Leu Ala Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu  
 7820                      7825                      7830  
 Arg Glu Ser Ser Gly Ser Glu Gly Thr Ser Ser Gly Thr Lys Met  
  
 7835                      7840                      7845  
 Ser Thr Val Leu Ser Lys Val Pro Thr Gly Ala Thr Thr Glu Ile  
 7850                      7855                      7860  
 Ser Lys Glu Asp Val Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr  
 7865                      7870                      7875  
 Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Arg Thr Val Ser Trp Phe Ser Thr  
 7880                      7885                      7890  
 Ser Pro Val Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Met Asn Thr His  
  
 7895                      7900                      7905  
 Thr Ser Pro Leu Gly Ala Thr Thr Gln Gly Thr Ser Thr Leu Asp  
 7910                      7915                      7920  
 Thr Ser Ser Thr Thr Ser Leu Thr Met Thr His Ser Thr Ile Ser  
 7925                      7930                      7935  
 Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Ser Thr Leu Met Arg Arg Gly  
 7940                      7945                      7950  
 Pro Glu Asp Val Ser Trp Met Ser Pro Pro Leu Leu Glu Lys Thr  
  
 7955                      7960                      7965

Arg Pro Ser Phe Ser Leu Met Ser Ser Pro Ala Thr Thr Ser Pro  
 7970 7975 7980

Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Glu Ser Ile Ser Ser Ser Pro  
 7985 7990 7995

Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Ala Lys Thr Thr  
 8000 8005 8010

Asp Met Leu His Lys Ser Ser Glu Pro Val Thr Asn Ser Pro Ala  
 8015 8020 8025

Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Leu Ala Thr Ser Glu Val  
 8030 8035 8040

Thr Thr Asp Thr Glu Lys Thr His Pro Ser Ser Asn Arg Thr Val  
 8045 8050 8055

Thr Asp Val Gly Thr Ser Ser Ser Gly His Glu Ser Thr Ser Phe  
 8060 8065 8070

Val Leu Ala Asp Ser Gln Thr Ser Lys Val Thr Ser Pro Met Val  
 8075 8080 8085

Ile Thr Ser Thr Met Glu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ser Thr Pro  
 8090 8095 8100

Gly Phe Phe Glu Thr Ser Arg Ile Gln Thr Glu Pro Thr Ser Ser  
 8105 8110 8115

Leu Thr Leu Gly Leu Arg Lys Thr Ser Ser Ser Glu Gly Thr Ser  
 8120 8125 8130

Leu Ala Thr Glu Met Ser Thr Val Leu Ser Gly Val Pro Thr Gly  
 8135 8140 8145

Ala Thr Ala Glu Val Ser Arg Thr Glu Val Thr Ser Ser Ser Arg  
 8150 8155 8160

Thr Ser Ile Ser Gly Phe Ala Gln Leu Thr Val Ser Pro Glu Thr  
 8165 8170 8175

Ser Thr Glu Thr Ile Thr Arg Leu Pro Thr Ser Ser Ile Met Thr  
 8180 8185 8190

Glu Ser Ala Glu Met Met Ile Lys Thr Gln Thr Asp Pro Pro Gly

8195	8200	8205
Ser Thr Pro Glu Ser Thr His Thr Val Asp Ile Ser Thr Thr Pro		
8210	8215	8220
Asn Trp Val Glu Thr His Ser Thr Val Thr Gln Arg Phe Ser His		
8225	8230	8235
Ser Glu Met Thr Thr Leu Val Ser Arg Ser Pro Gly Asp Met Leu		
8240	8245	8250
Trp Pro Ser Gln Ser Ser Val Glu Glu Thr Ser Ser Ala Ser Ser		
8255	8260	8265
Leu Leu Ser Leu Pro Ala Thr Thr Ser Pro Ser Pro Val Ser Ser		
8270	8275	8280
Thr Leu Val Glu Asp Phe Pro Ser Ala Ser Leu Pro Val Thr Ser		
8285	8290	8295
Leu Leu Asn Pro Gly Leu Val Ile Thr Thr Asp Arg Met Gly Ile		
8300	8305	8310
Ser Arg Glu Pro Gly Thr Ser Ser Thr Ser Asn Leu Ser Ser Thr		
8315	8320	8325
Ser His Glu Arg Leu Thr Thr Leu Glu Asp Thr Val Asp Thr Glu		
8330	8335	8340
Asp Met Gln Pro Ser Thr His Thr Ala Val Thr Asn Val Arg Thr		
8345	8350	8355
Ser Ile Ser Gly His Glu Ser Gln Ser Ser Val Leu Ser Asp Ser		
8360	8365	8370
Glu Thr Pro Lys Ala Thr Ser Pro Met Gly Thr Thr Tyr Thr Met		
8375	8380	8385
Gly Glu Thr Ser Val Ser Ile Ser Thr Ser Asp Phe Phe Glu Thr		
8390	8395	8400
Ser Arg Ile Gln Ile Glu Pro Thr Ser Ser Leu Thr Ser Gly Leu		
8405	8410	8415
Arg Glu Thr Ser Ser Ser Glu Arg Ile Ser Ser Ala Thr Glu Gly		
8420	8425	8430

Ser Thr Val Leu Ser Glu Val Pro Ser Gly Ala Thr Thr Glu Val  
 8435 8440 8445  
 Ser Arg Thr Glu Val Ile Ser Ser Arg Gly Thr Ser Met Ser Gly  
 8450 8455 8460  
 Pro Asp Gln Phe Thr Ile Ser Pro Asp Ile Ser Thr Glu Ala Ile  
 8465 8470 8475  
 Thr Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ser  
 8480 8485 8490  
 Ala Ile Thr Ile Glu Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Glu Gly  
 8495 8500 8505  
 Thr Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Thr Phe Trp Ser Gly Thr  
 8510 8515 8520  
 His Ser Thr Ala Ser Pro Gly Phe Ser His Ser Glu Met Thr Thr  
 8525 8530 8535  
 Leu Met Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Pro Ser Leu Pro  
 8540 8545 8550  
 Ser Val Glu Glu Ala Ser Ser Val Ser Ser Ser Leu Ser Ser Pro  
 8555 8560 8565  
 Ala Met Thr Ser Thr Ser Phe Phe Ser Thr Leu Pro Glu Ser Ile  
 8570 8575 8580  
 Ser Ser Ser Pro His Pro Val Thr Ala Leu Leu Thr Leu Gly Pro  
 8585 8590 8595  
 Val Lys Thr Thr Asp Met Leu Arg Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr  
 8600 8605 8610  
 Ser Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala  
 8615 8620 8625  
 Thr Ser Glu Val Thr Lys Asp Arg Glu Lys Ile His Pro Ser Ser  
 8630 8635 8640  
 Asn Thr Pro Val Val Asn Val Gly Thr Val Ile Tyr Lys His Leu  
 8645 8650 8655  
 Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala Asp Leu Val Thr Thr Lys Pro Thr



Asp Thr Ser Leu Glu Pro Val Thr Thr Ser Pro Pro Ser Met Asn  
 8900 8905 8910  
 Ile Thr Ser Asp Glu Ser Leu Ala Thr Ser Lys Ala Thr Met Glu  
 8915 8920 8925  
 Thr Glu Ala Ile Gln Leu Ser Glu Asn Thr Ala Val Thr Gln Met  
 8930 8935 8940  
 Gly Thr Ile Ser Ala Arg Gln Glu Phe Tyr Ser Ser Tyr Pro Gly  
 8945 8950 8955  
 Leu Pro Glu Pro Ser Lys Val Thr Ser Pro Val Val Thr Ser Ser  
 8960 8965 8970  
 Thr Ile Lys Asp Ile Val Ser Thr Thr Ile Pro Ala Ser Ser Glu  
 8975 8980 8985  
 Ile Thr Arg Ile Glu Met Glu Ser Thr Ser Thr Leu Thr Pro Thr  
 8990 8995 9000  
 Pro Arg Glu Thr Ser Thr Ser Gln Glu Ile His Ser Ala Thr Lys  
 9005 9010 9015  
 Pro Ser Thr Val Pro Tyr Lys Ala Leu Thr Ser Ala Thr Ile Glu  
 9020 9025 9030  
 Asp Ser Met Thr Gln Val Met Ser Ser Ser Arg Gly Pro Ser Pro  
 9035 9040 9045  
 Asp Gln Ser Thr Met Ser Gln Asp Ile Ser Thr Glu Val Ile Thr  
 9050 9055 9060  
 Arg Leu Ser Thr Ser Pro Ile Lys Thr Glu Ser Thr Glu Met Thr  
 9065 9070 9075  
 Ile Thr Thr Gln Thr Gly Ser Pro Gly Ala Thr Ser Arg Gly Thr  
 9080 9085 9090  
 Leu Thr Leu Asp Thr Ser Thr Thr Phe Met Ser Gly Thr His Ser  
 9095 9100 9105  
 Thr Ala Ser Gln Gly Phe Ser His Ser Gln Met Thr Ala Leu Met  
 9110 9115 9120  
 Ser Arg Thr Pro Gly Asp Val Pro Trp Leu Ser His Pro Ser Val

9125	9130	9135
Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Phe Ser Leu Ser Ser Pro Val Met		
9140	9145	9150
Thr Ser Ser Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Pro Asp Ser Ile His		
9155	9160	9165
Ser Ser Ser Leu Pro Val Thr Ser Leu Leu Thr Ser Gly Leu Val		
9170	9175	9180
Lys Thr Thr Glu Leu Leu Gly Thr Ser Ser Glu Pro Glu Thr Ser		
9185	9190	9195
Ser Pro Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Ala Glu Ile Leu Ala Ile		
9200	9205	9210
Thr Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Leu Glu Met Thr Asn Val		
9215	9220	9225
Val Thr Ser Gly Tyr Thr His Glu Ser Pro Ser Ser Val Leu Ala		
9230	9235	9240
Asp Ser Val Thr Thr Lys Ala Thr Ser Ser Met Gly Ile Thr Tyr		
9245	9250	9255
Pro Thr Gly Asp Thr Asn Val Leu Thr Ser Thr Pro Ala Phe Ser		
9260	9265	9270
Asp Thr Ser Arg Ile Gln Thr Lys Ser Lys Leu Ser Leu Thr Pro		
9275	9280	9285
Gly Leu Met Glu Thr Ser Ile Ser Glu Glu Thr Ser Ser Ala Thr		
9290	9295	9300
Glu Lys Ser Thr Val Leu Ser Ser Val Pro Thr Gly Ala Thr Thr		
9305	9310	9315
Glu Val Ser Arg Thr Glu Ala Ile Ser Ser Ser Arg Thr Ser Ile		
9320	9325	9330
Pro Gly Pro Ala Gln Ser Thr Met Ser Ser Asp Thr Ser Met Glu		
9335	9340	9345
Thr Ile Thr Arg Ile Ser Thr Pro Leu Thr Arg Lys Glu Ser Thr		
9350	9355	9360

Asp Met Ala Ile Thr Pro Lys Thr Gly Pro Ser Gly Ala Thr Ser  
 9365 9370 9375

Gln Gly Thr Phe Thr Leu Asp Ser Ser Ser Thr Ala Ser Trp Pro  
 9380 9385 9390

Gly Thr His Ser Ala Thr Thr Gln Arg Phe Pro Gln Ser Val Val  
 9395 9400 9405

Thr Thr Pro Met Ser Arg Gly Pro Glu Asp Val Ser Trp Pro Ser  
 9410 9415 9420

Pro Leu Ser Val Glu Lys Asn Ser Pro Pro Ser Ser Leu Val Ser  
 9425 9430 9435

Ser Ser Ser Val Thr Ser Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Thr Pro Ser  
 9440 9445 9450

Gly Ser Ser His Ser Ser Pro Val Pro Val Thr Ser Leu Phe Thr  
 9455 9460 9465

Ser Ile Met Met Lys Ala Thr Asp Met Leu Asp Ala Ser Leu Glu  
 9470 9475 9480

Pro Glu Thr Thr Ser Ala Pro Asn Met Asn Ile Thr Ser Asp Glu  
 9485 9490 9495

Ser Leu Ala Ala Ser Lys Ala Thr Thr Glu Thr Glu Ala Ile His  
 9500 9505 9510

Val Phe Glu Asn Thr Ala Ala Ser His Val Glu Thr Thr Ser Ala  
 9515 9520 9525

Thr Glu Glu Leu Tyr Ser Ser Ser Pro Gly Phe Ser Glu Pro Thr  
 9530 9535 9540

Lys Val Ile Ser Pro Val Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Asp Asn  
 9545 9550 9555

Met Val Ser Thr Thr Met Pro Gly Ser Ser Gly Ile Thr Arg Ile  
 9560 9565 9570

Glu Ile Glu Ser Met Ser Ser Leu Thr Pro Gly Leu Arg Glu Thr  
 9575 9580 9585

Arg Thr Ser Gln Asp Ile Thr Ser Ser Thr Glu Thr Ser Thr Val

9590                      9595                      9600  
 Leu Tyr Lys Met Pro Ser Gly Ala Thr Pro Glu Val Ser Arg Thr  
 9605                      9610                      9615  
 Glu Val Met Pro Ser Ser Arg Thr Ser Ile Pro Gly Pro Ala Gln  
 9620                      9625                      9630  
 Ser Thr Met Ser Leu Asp Ile Ser Asp Glu Val Val Thr Arg Leu  
  
 9635                      9640                      9645  
 Ser Thr Ser Pro Ile Met Thr Glu Ser Ala Glu Ile Thr Ile Thr  
 9650                      9655                      9660  
 Thr Gln Thr Gly Tyr Ser Leu Ala Thr Ser Gln Val Thr Leu Pro  
 9665                      9670                      9675  
 Leu Gly Thr Ser Met Thr Phe Leu Ser Gly Thr His Ser Thr Met  
 9680                      9685                      9690  
 Ser Gln Gly Leu Ser His Ser Glu Met Thr Asn Leu Met Ser Arg  
  
 9695                      9700                      9705  
 Gly Pro Glu Ser Leu Ser Trp Thr Ser Pro Arg Phe Val Glu Thr  
 9710                      9715                      9720  
 Thr Arg Ser Ser Ser Ser Leu Thr Ser Leu Pro Leu Thr Thr Ser  
 9725                      9730                      9735  
 Leu Ser Pro Val Ser Ser Thr Leu Leu Asp Ser Ser Pro Ser Ser  
 9740                      9745                      9750  
 Pro Leu Pro Val Thr Ser Leu Ile Leu Pro Gly Leu Val Lys Thr  
  
 9755                      9760                      9765  
 Thr Glu Val Leu Asp Thr Ser Ser Glu Pro Lys Thr Ser Ser Ser  
 9770                      9775                      9780  
 Pro Asn Leu Ser Ser Thr Ser Val Glu Ile Pro Ala Thr Ser Glu  
 9785                      9790                      9795  
 Ile Met Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro Ser Ser Asn Thr Ala  
 9800                      9805                      9810  
 Val Ala Lys Val Arg Thr Ser Ser Ser Val His Glu Ser His Ser  
  
 9815                      9820                      9825

Ser Val Leu Ala Asp Ser Glu Thr Thr Ile Thr Ile Pro Ser Met  
 9830 9835 9840

Gly Ile Thr Ser Ala Val Asp Asp Thr Thr Val Phe Thr Ser Asn  
 9845 9850 9855

Pro Ala Phe Ser Glu Thr Arg Arg Ile Pro Thr Glu Pro Thr Phe  
 9860 9865 9870

Ser Leu Thr Pro Gly Phe Arg Glu Thr Ser Thr Ser Glu Glu Thr  
 9875 9880 9885

Thr Ser Ile Thr Glu Thr Ser Ala Val Leu Tyr Gly Val Pro Thr  
 9890 9895 9900

Ser Ala Thr Thr Glu Val Ser Met Thr Glu Ile Met Ser Ser Asn  
 9905 9910 9915

Arg Ile His Ile Pro Asp Ser Asp Gln Ser Thr Met Ser Pro Asp  
 9920 9925 9930

Ile Ile Thr Glu Val Ile Thr Arg Leu Ser Ser Ser Ser Met Met  
 9935 9940 9945

Ser Glu Ser Thr Gln Met Thr Ile Thr Thr Gln Lys Ser Ser Pro  
 9950 9955 9960

Gly Ala Thr Ala Gln Ser Thr Leu Thr Leu Ala Thr Thr Thr Ala  
 9965 9970 9975

Pro Leu Ala Arg Thr His Ser Thr Val Pro Pro Arg Phe Leu His  
 9980 9985 9990

Ser Glu Met Thr Thr Leu Met Ser Arg Ser Pro Glu Asn Pro Ser  
 9995 10000 10005

Trp Lys Ser Ser Leu Phe Val Glu Lys Thr Ser Ser Ser Ser Ser  
 10010 10015 10020

Leu Leu Ser Leu Pro Val Thr Thr Ser Pro Ser Val Ser Ser Thr  
 10025 10030 10035

Leu Pro Gln Ser Ile Pro Ser Ser Ser Phe Ser Val Thr Ser Leu  
 10040 10045 10050

Leu Thr Pro Gly Met Val Lys Thr Thr Asp Thr Ser Thr Glu Pro

10055	10060	10065
Gly Thr Ser Leu Ser Pro Asn Leu Ser Gly Thr Ser Val Glu Ile		
10070	10075	10080
Leu Ala Ala Ser Glu Val Thr Thr Asp Thr Glu Lys Ile His Pro		
10085	10090	10095
Ser Ser Ser Met Ala Val Thr Asn Val Gly Thr Thr Ser Ser Gly		
10100	10105	10110
His Glu Leu Tyr Ser Ser Val Ser Ile His Ser Glu Pro Ser Lys		
10115	10120	10125
Ala Thr Tyr Pro Val Gly Thr Pro Ser Ser Met Ala Glu Thr Ser		
10130	10135	10140
Ile Ser Thr Ser Met Pro Ala Asn Phe Glu Thr Thr Gly Phe Glu		
10145	10150	10155
Ala Glu Pro Phe Ser His Leu Thr Ser Gly Phe Arg Lys Thr Asn		
10160	10165	10170
Met Ser Leu Asp Thr Ser Ser Val Thr Pro Thr Asn Thr Pro Ser		
10175	10180	10185
Ser Pro Gly Ser Thr His Leu Leu Gln Ser Ser Lys Thr Asp Phe		
10190	10195	10200
Thr Ser Ser Ala Lys Thr Ser Ser Pro Asp Trp Pro Pro Ala Ser		
10205	10210	10215
Gln Tyr Thr Glu Ile Pro Val Asp Ile Ile Thr Pro Phe Asn Ala		
10220	10225	10230
Ser Pro Ser Ile Thr Glu Ser Thr Gly Ile Thr Ser Phe Pro Glu		
10235	10240	10245
Ser Arg Phe Thr Met Ser Val Thr Glu Ser Thr His His Leu Ser		
10250	10255	10260
Thr Asp Leu Leu Pro Ser Ala Glu Thr Ile Ser Thr Gly Thr Val		
10265	10270	10275
Met Pro Ser Leu Ser Glu Ala Met Thr Ser Phe Ala Thr Thr Gly		
10280	10285	10290

Val Pro Arg Ala Ile Ser Gly Ser Gly Ser Pro Phe Ser Arg Thr  
 10295 10300 10305  
 Glu Ser Gly Pro Gly Asp Ala Thr Leu Ser Thr Ile Ala Glu Ser  
 10310 10315 10320  
 Leu Pro Ser Ser Thr Pro Val Pro Phe Ser Ser Ser Thr Phe Thr  
 10325 10330 10335  
 Thr Thr Asp Ser Ser Thr Ile Pro Ala Leu His Glu Ile Thr Ser  
 10340 10345 10350  
 Ser Ser Ala Thr Pro Tyr Arg Val Asp Thr Ser Leu Gly Thr Glu  
 10355 10360 10365  
 Ser Ser Thr Thr Glu Gly Arg Leu Val Met Val Ser Thr Leu Asp  
 10370 10375 10380  
 Thr Ser Ser Gln Pro Gly Arg Thr Ser Ser Ser Pro Ile Leu Asp  
 10385 10390 10395  
 Thr Arg Met Thr Glu Ser Val Glu Leu Gly Thr Val Thr Ser Ala  
 10400 10405 10410  
 Tyr Gln Val Pro Ser Leu Ser Thr Arg Leu Thr Arg Thr Asp Gly  
 10415 10420 10425  
 Ile Met Glu His Ile Thr Lys Ile Pro Asn Glu Ala Ala His Arg  
 10430 10435 10440  
 Gly Thr Ile Arg Pro Val Lys Gly Pro Gln Thr Ser Thr Ser Pro  
 10445 10450 10455  
 Ala Ser Pro Lys Gly Leu His Thr Gly Gly Thr Lys Arg Met Glu  
 10460 10465 10470  
 Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr Thr Thr Thr Ala Leu Lys Thr  
 10475 10480 10485  
 Thr Ser Arg Ala Thr Leu Thr Thr Ser Val Tyr Thr Pro Thr Leu  
 10490 10495 10500  
 Gly Thr Leu Thr Pro Leu Asn Ala Ser Met Gln Met Ala Ser Thr  
 10505 10510 10515  
 Ile Pro Thr Glu Met Met Ile Thr Thr Pro Tyr Val Phe Pro Asp

10520	10525	10530
Val Pro Glu Thr Thr Ser Ser Leu Ala Thr Ser Leu Gly Ala Glu		
10535	10540	10545
Thr Ser Thr Ala Leu Pro Arg Thr Thr Pro Ser Val Phe Asn Arg		
10550	10555	10560
Glu Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Val Ser Arg Ser Gly Ala Glu		
10565	10570	10575
Arg Ser Pro Val Ile Gln Thr Leu Asp Val Ser Ser Ser Glu Pro		
10580	10585	10590
Asp Thr Thr Ala Ser Trp Val Ile His Pro Ala Glu Thr Ile Pro		
10595	10600	10605
Thr Val Ser Lys Thr Thr Pro Asn Phe Phe His Ser Glu Leu Asp		
10610	10615	10620
Thr Val Ser Ser Thr Ala Thr Ser His Gly Ala Asp Val Ser Ser		
10625	10630	10635
Ala Ile Pro Thr Asn Ile Ser Pro Ser Glu Leu Asp Ala Leu Thr		
10640	10645	10650
Pro Leu Val Thr Ile Ser Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro		
10655	10660	10665
Thr Leu Thr Lys Ser Pro His Glu Thr Glu Thr Arg Thr Thr Trp		
10670	10675	10680
Leu Thr His Pro Ala Glu Thr Ser Ser Thr Ile Pro Arg Thr Ile		
10685	10690	10695
Pro Asn Phe Ser His His Glu Ser Asp Ala Thr Pro Ser Ile Ala		
10700	10705	10710
Thr Ser Pro Gly Ala Glu Thr Ser Ser Ala Ile Pro Ile Met Thr		
10715	10720	10725
Val Ser Pro Gly Ala Glu Asp Leu Val Thr Ser Gln Val Thr Ser		
10730	10735	10740
Ser Gly Thr Asp Arg Asn Met Thr Ile Pro Thr Leu Thr Leu Ser		
10745	10750	10755

Pro Gly Glu Pro Lys Thr Ile Ala Ser Leu Val Thr His Pro Glu  
 10760 10765 10770

Ala Gln Thr Ser Ser Ala Ile Pro Thr Ser Thr Ile Ser Pro Ala  
 10775 10780 10785

Val Ser Arg Leu Val Thr Ser Met Val Thr Ser Leu Ala Ala Lys  
 10790 10795 10800

Thr Ser Thr Thr Asn Arg Ala Leu Thr Asn Ser Pro Gly Glu Pro  
 10805 10810 10815

Ala Thr Thr Val Ser Leu Val Thr His Pro Ala Gln Thr Ser Pro  
 10820 10825 10830

Thr Val Pro Trp Thr Thr Ser Ile Phe Phe His Ser Lys Ser Asp  
 10835 10840 10845

Thr Thr Pro Ser Met Thr Thr Ser His Gly Ala Glu Ser Ser Ser  
 10850 10855 10860

Ala Val Pro Thr Pro Thr Val Ser Thr Glu Val Pro Gly Val Val  
 10865 10870 10875

Thr Pro Leu Val Thr Ser Ser Arg Ala Val Ile Ser Thr Thr Ile  
 10880 10885 10890

Pro Ile Leu Thr Leu Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser  
 10895 10900 10905

Met Ala Thr Ser His Gly Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ile Pro Thr  
 10910 10915 10920

Pro Thr Val Ser Pro Gly Val Pro Gly Val Val Thr Ser Leu Val  
 10925 10930 10935

Thr Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser Thr Thr Ile Pro Ile Leu Thr  
 10940 10945 10950

Phe Ser Leu Gly Glu Pro Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala Thr Ser  
 10955 10960 10965

His Gly Thr Glu Ala Gly Ser Ala Val Pro Thr Val Leu Pro Glu  
 10970 10975 10980

Val Pro Gly Met Val Thr Ser Leu Val Ala Ser Ser Arg Ala Val

10985	10990	10995
Thr Ser Thr Thr Leu Pro Thr	Leu Thr Leu Ser Pro	Gly Glu Pro
11000	11005	11010
Glu Thr Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His Gly Ala	Glu Ala Ser
11015	11020	11025
Ser Thr Val Pro Thr Val Ser	Pro Glu Val Pro Gly	Val Val Thr
11030	11035	11040
Ser Leu Val Thr Ser Ser Ser	Gly Val Asn Ser Thr	Ser Ile Pro
11045	11050	11055
Thr Leu Ile Leu Ser Pro Gly	Glu Leu Glu Thr Thr	Pro Ser Met
11060	11065	11070
Ala Thr Ser His Gly Ala Glu	Ala Ser Ser Ala Val	Pro Thr Pro
11075	11080	11085
Thr Val Ser Pro Gly Val Ser	Gly Val Val Thr Pro	Leu Val Thr
11090	11095	11100
Ser Ser Arg Ala Val Thr Ser	Thr Thr Ile Pro Ile	Leu Thr Leu
11105	11110	11115
Ser Ser Ser Glu Pro Glu Thr	Thr Pro Ser Met Ala	Thr Ser His
11120	11125	11130
Gly Val Glu Ala Ser Ser Ala	Val Leu Thr Val Ser	Pro Glu Val
11135	11140	11145
Pro Gly Met Val Thr Ser Leu	Val Thr Ser Ser Arg	Ala Val Thr
11150	11155	11160
Ser Thr Thr Ile Pro Thr Leu	Thr Ile Ser Ser Asp	Glu Pro Glu
11165	11170	11175
Thr Thr Thr Ser Leu Val Thr	His Ser Glu Ala Lys	Met Ile Ser
11180	11185	11190
Ala Ile Pro Thr Leu Ala Val	Ser Pro Thr Val Gln	Gly Leu Val
11195	11200	11205
Thr Ser Leu Val Thr Ser Ser	Gly Ser Glu Thr Ser	Ala Phe Ser
11210	11215	11220

Asn Leu	Thr Val Ala Ser Ser	Gln Pro Glu Thr Ile	Asp Ser Trp
11225	11230	11235	
Val Ala	His Pro Gly Thr Glu	Ala Ser Ser Val Val	Pro Thr Leu
11240	11245	11250	
Thr Val	Ser Thr Gly Glu Pro	Phe Thr Asn Ile Ser	Leu Val Thr
11255	11260	11265	
His Pro	Ala Glu Ser Ser Ser	Thr Leu Pro Arg Thr	Thr Ser Arg
11270	11275	11280	
Phe Ser	His Ser Glu Leu Asp	Thr Met Pro Ser Thr	Val Thr Ser
11285	11290	11295	
Pro Glu	Ala Glu Ser Ser Ser	Ala Ile Ser Thr Thr	Ile Ser Pro
11300	11305	11310	
Gly Ile	Pro Gly Val Leu Thr	Ser Leu Val Thr Ser	Ser Gly Arg
11315	11320	11325	
Asp Ile	Ser Ala Thr Phe Pro	Thr Val Pro Glu Ser	Pro His Glu
11330	11335	11340	
Ser Glu	Ala Thr Ala Ser Trp	Val Thr His Pro Ala	Val Thr Ser
11345	11350	11355	
Thr Thr	Val Pro Arg Thr Thr	Pro Asn Tyr Ser His	Ser Glu Pro
11360	11365	11370	
Asp Thr	Thr Pro Ser Ile Ala	Thr Ser Pro Gly Ala	Glu Ala Thr
11375	11380	11385	
Ser Asp	Phe Pro Thr Ile Thr	Val Ser Pro Asp Val	Pro Asp Met
11390	11395	11400	
Val Thr	Ser Gln Val Thr Ser	Ser Gly Thr Asp Thr	Ser Ile Thr
11405	11410	11415	
Ile Pro	Thr Leu Thr Leu Ser	Ser Gly Glu Pro Glu	Thr Thr Thr
11420	11425	11430	
Ser Phe	Ile Thr Tyr Ser Glu	Thr His Thr Ser Ser	Ala Ile Pro
11435	11440	11445	
Thr Leu	Pro Val Ser Pro Gly	Ala Ser Lys Met Leu	Thr Ser Leu

11450	11455	11460
Val Ile Ser Ser Gly Thr Asp Ser Thr Thr Thr Phe Pro Thr Leu		
11465	11470	11475
Thr Glu Thr Pro Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Ile Gln Leu Ile		
11480	11485	11490
His Pro Ala Glu Thr Asn Thr Met Val Pro Arg Thr Thr Pro Lys		
11495	11500	11505
Phe Ser His Ser Lys Ser Asp Thr Thr Leu Pro Val Ala Ile Thr		
11510	11515	11520
Ser Pro Gly Pro Glu Ala Ser Ser Ala Val Ser Thr Thr Thr Ile		
11525	11530	11535
Ser Pro Asp Met Ser Asp Leu Val Thr Ser Leu Val Pro Ser Ser		
11540	11545	11550
Gly Thr Asp Thr Ser Thr Thr Phe Pro Thr Leu Ser Glu Thr Pro		
11555	11560	11565
Tyr Glu Pro Glu Thr Thr Ala Thr Trp Leu Thr His Pro Ala Glu		
11570	11575	11580
Thr Ser Thr Thr Val Ser Gly Thr Ile Pro Asn Phe Ser His Arg		
11585	11590	11595
Gly Ser Asp Thr Ala Pro Ser Met Val Thr Ser Pro Gly Val Asp		
11600	11605	11610
Thr Arg Ser Gly Val Pro Thr Thr Thr Ile Pro Pro Ser Ile Pro		
11615	11620	11625
Gly Val Val Thr Ser Gln Val Thr Ser Ser Ala Thr Asp Thr Ser		
11630	11635	11640
Thr Ala Ile Pro Thr Leu Thr Pro Ser Pro Gly Glu Pro Glu Thr		
11645	11650	11655
Thr Ala Ser Ser Ala Thr His Pro Gly Thr Gln Thr Gly Phe Thr		
11660	11665	11670
Val Pro Ile Arg Thr Val Pro Ser Ser Glu Pro Asp Thr Met Ala		
11675	11680	11685

Ser Trp Val Thr His Pro Pro Gln Thr Ser Thr Pro Val Ser Arg  
 11690 11695 11700  
 Thr Thr Ser Ser Phe Ser His Ser Ser Pro Asp Ala Thr Pro Val  
 11705 11710 11715  
 Met Ala Thr Ser Pro Arg Thr Glu Ala Ser Ser Ala Val Leu Thr  
 11720 11725 11730  
 Thr Ile Ser Pro Gly Ala Pro Glu Met Val Thr Ser Gln Ile Thr  
 11735 11740 11745  
 Ser Ser Gly Ala Ala Thr Ser Thr Thr Val Pro Thr Leu Thr His  
 11750 11755 11760  
 Ser Pro Gly Met Pro Glu Thr Thr Ala Leu Leu Ser Thr His Pro  
 11765 11770 11775  
 Arg Thr Glu Thr Ser Lys Thr Phe Pro Ala Ser Thr Val Phe Pro  
 11780 11785 11790  
 Gln Val Ser Glu Thr Thr Ala Ser Leu Thr Ile Arg Pro Gly Ala  
 11795 11800 11805  
 Glu Thr Ser Thr Ala Leu Pro Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Phe  
 11810 11815 11820  
 Thr Leu Leu Val Thr Gly Thr Ser Arg Val Asp Leu Ser Pro Thr  
 11825 11830 11835  
 Ala Ser Pro Gly Val Ser Ala Lys Thr Ala Pro Leu Ser Thr His  
 11840 11845 11850  
 Pro Gly Thr Glu Thr Ser Thr Met Ile Pro Thr Ser Thr Leu Ser  
 11855 11860 11865  
 Leu Gly Leu Leu Glu Thr Thr Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ser Ser  
 11870 11875 11880  
 Ala Glu Thr Ser Thr Ser Thr Leu Thr Leu Thr Val Ser Pro Ala  
 11885 11890 11895  
 Val Ser Gly Leu Ser Ser Ala Ser Ile Thr Thr Asp Lys Pro Gln  
 11900 11905 11910  
 Thr Val Thr Ser Trp Asn Thr Glu Thr Ser Pro Ser Val Thr Ser

11915	11920	11925
Val Gly Pro Pro Glu Phe Ser Arg Thr Val Thr Gly Thr Thr Met		
11930	11935	11940
Thr Leu Ile Pro Ser Glu Met Pro Thr Pro Pro Lys Thr Ser His		
11945	11950	11955
Gly Glu Gly Val Ser Pro Thr Thr Ile Leu Arg Thr Thr Met Val		
11960	11965	11970
Glu Ala Thr Asn Leu Ala Thr Thr Gly Ser Ser Pro Thr Val Ala		
11975	11980	11985
Lys Thr Thr Thr Thr Phe Asn Thr Leu Ala Gly Ser Leu Phe Thr		
11990	11995	12000
Pro Leu Thr Thr Pro Gly Met Ser Thr Leu Ala Ser Glu Ser Val		
12005	12010	12015
Thr Ser Arg Thr Ser Tyr Asn His Arg Ser Trp Ile Ser Thr Thr		
12020	12025	12030
Ser Ser Tyr Asn Arg Arg Tyr Trp Thr Pro Ala Thr Ser Thr Pro		
12035	12040	12045
Val Thr Ser Thr Phe Ser Pro Gly Ile Ser Thr Ser Ser Ile Pro		
12050	12055	12060
Ser Ser Thr Ala Ala Thr Val Pro Phe Met Val Pro Phe Thr Leu		
12065	12070	12075
Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met Arg His		
12080	12085	12090
Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Ala Thr Glu Arg Glu Leu Gln Gly		
12095	12100	12105
Leu Leu Lys Pro Leu Phe Arg Asn Ser Ser Leu Glu Tyr Leu Tyr		
12110	12115	12120
Ser Gly Cys Arg Leu Ala Ser Leu Arg Pro Glu Lys Asp Ser Ser		
12125	12130	12135
Ala Thr Ala Val Asp Ala Ile Cys Thr His Arg Pro Asp Pro Glu		
12140	12145	12150

Asp Leu Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp Glu Leu Ser Asn

12155 12160 12165

Leu Thr Asn Gly Ile Gln Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp Arg

12170 12175 12180

Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Met Pro

12185 12190 12195

Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Val Gly Thr Ser

12200 12205 12210

Gly Thr Pro Ser Ser Ser Pro Ser Pro Thr Thr Ala Gly Pro Leu

12215 12220 12225

Leu Met Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr

12230 12235 12240

Glu Glu Asp Met Arg Arg Thr Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Met

12245 12250 12255

Glu Ser Val Leu Gln Gly Leu Leu Lys Pro Leu Phe Lys Asn Thr

12260 12265 12270

Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg

12275 12280 12285

Pro Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys Thr

12290 12295 12300

His Arg Leu Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu

12305 12310 12315

Tyr Trp Glu Leu Ser Lys Leu Thr Asn Asp Ile Glu Glu Leu Gly

12320 12325 12330

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

12335 12340 12345

His Gln Ser Ser Val Ser Thr Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr

12350 12355 12360

Val Asp Leu Arg Thr Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ser Pro

12365 12370 12375

Thr Ile Met Ala Ala Gly Pro Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn



Arg Leu	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp Arg Glu	Gln Leu Tyr
12620	12625	12630	
Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile Lys Glu	Leu Gly Pro
12635	12640	12645	
Tyr Thr	Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val Asn Gly	Phe Thr His
12650	12655	12660	
Trp Ile	Pro Val Pro Thr Ser	Ser Thr Pro Gly Thr	Ser Thr Val
12665	12670	12675	
Asp Leu	Gly Ser Gly Thr Pro	Ser Ser Leu Pro Ser	Pro Thr Thr
12680	12685	12690	
Ala Gly	Pro Leu Leu Val Pro	Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Thr
12695	12700	12705	
Asn Leu	Lys Tyr Glu Glu Asp	Met His Cys Pro Gly	Ser Arg Lys
12710	12715	12720	
Phe Asn	Thr Thr Glu Arg Val	Leu Gln Ser Leu Leu	Gly Pro Met
12725	12730	12735	
Phe Lys	Asn Thr Ser Val Gly	Pro Leu Tyr Ser Gly	Cys Arg Leu
12740	12745	12750	
Thr Leu	Leu Arg Ser Glu Lys	Asp Gly Ala Ala Thr	Gly Val Asp
12755	12760	12765	
Ala Ile	Cys Thr His Arg Leu	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Val Asp
12770	12775	12780	
Arg Glu	Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	Asn Gly Ile
12785	12790	12795	
Lys Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asn Ser	Leu Tyr Val
12800	12805	12810	
Asn Gly	Phe Thr His Gln Thr	Ser Ala Pro Asn Thr	Ser Thr Pro
12815	12820	12825	
Gly Thr	Ser Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr	Pro Ser Ser
12830	12835	12840	
Leu Pro	Ser Pro Thr Ser Ala	Gly Pro Leu Leu Val	Pro Phe Thr

12845	12850	12855
Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu Asp Met His		
12860	12865	12870
His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln		
12875	12880	12885
Gly Leu Leu Gly Pro Met Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Leu Leu		
12890	12895	12900
Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu Lys Asn Gly		
12905	12910	12915
Ala Ala Thr Gly Met Asp Ala Ile Cys Ser His Arg Leu Asp Pro		
12920	12925	12930
Lys Ser Pro Gly Leu Asn Arg Glu Gln Leu Tyr Trp Glu Leu Ser		
12935	12940	12945
Gln Leu Thr His Gly Ile Lys Glu Leu Gly Pro Tyr Thr Leu Asp		
12950	12955	12960
Arg Asn Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Arg Ser Ser Val		
12965	12970	12975
Ala Pro Thr Ser Thr Pro Gly Thr Ser Thr Val Asp Leu Gly Thr		
12980	12985	12990
Ser Gly Thr Pro Ser Ser Leu Pro Ser Pro Thr Thr Ala Val Pro		
12995	13000	13005
Leu Leu Val Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln		
13010	13015	13020
Tyr Gly Glu Asp Met Arg His Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr		
13025	13030	13035
Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Gly Pro Leu Phe Lys Asn		
13040	13045	13050
Ser Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Ile Ser Leu		
13055	13060	13065
Arg Ser Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Ala Ile Cys		
13070	13075	13080

Thr His	His Leu Asn Pro Gln	Ser Pro Gly Leu Asp	Arg Glu Gln
13085	13090	13095	
Leu Tyr	Trp Gln Leu Ser Gln	Met Thr Asn Gly Ile	Lys Glu Leu
13100	13105	13110	
Gly Pro	Tyr Thr Leu Asp Arg	Asn Ser Leu Tyr Val	Asn Gly Phe
13115	13120	13125	
Thr His	Arg Ser Ser Gly Leu	Thr Thr Ser Thr Pro	Trp Thr Ser
13130	13135	13140	
Thr Val	Asp Leu Gly Thr Ser	Gly Thr Pro Ser Pro	Val Pro Ser
13145	13150	13155	
Pro Thr	Thr Thr Gly Pro Leu	Leu Val Pro Phe Thr	Leu Asn Phe
13160	13165	13170	
Thr Ile	Thr Asn Leu Gln Tyr	Glu Glu Asn Met Gly	His Pro Gly
13175	13180	13185	
Ser Arg	Lys Phe Asn Ile Thr	Glu Ser Val Leu Gln	Gly Leu Leu
13190	13195	13200	
Lys Pro	Leu Phe Lys Ser Thr	Ser Val Gly Pro Leu	Tyr Ser Gly
13205	13210	13215	
Cys Arg	Leu Thr Leu Leu Arg	Pro Glu Lys Asp Gly	Val Ala Thr
13220	13225	13230	
Arg Val	Asp Ala Ile Cys Thr	His Arg Pro Asp Pro	Lys Ile Pro
13235	13240	13245	
Gly Leu	Asp Arg Gln Gln Leu	Tyr Trp Glu Leu Ser	Gln Leu Thr
13250	13255	13260	
His Ser	Ile Thr Glu Leu Gly	Pro Tyr Thr Leu Asp	Arg Asp Ser
13265	13270	13275	
Leu Tyr	Val Asn Gly Phe Thr	Gln Arg Ser Ser Val	Pro Thr Thr
13280	13285	13290	
Ser Thr	Pro Gly Thr Phe Thr	Val Gln Pro Glu Thr	Ser Glu Thr
13295	13300	13305	
Pro Ser	Ser Leu Pro Gly Pro	Thr Ala Thr Gly Pro	Val Leu Leu

13310	13315	13320
Pro Phe Thr Leu Asn Phe Thr Ile Thr Asn Leu Gln Tyr Glu Glu		
13325	13330	13335
Asp Met Arg Arg Pro Gly Ser Arg Lys Phe Asn Thr Thr Glu Arg		
13340	13345	13350
Val Leu Gln Gly Leu Leu Met Pro Leu Phe Lys Asn Thr Ser Val		
13355	13360	13365
Ser Ser Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu Thr Leu Leu Arg Pro Glu		
13370	13375	13380
Lys Asp Gly Ala Ala Thr Arg Val Asp Ala Val Cys Thr His Arg		
13385	13390	13395
Pro Asp Pro Lys Ser Pro Gly Leu Asp Arg Glu Arg Leu Tyr Trp		
13400	13405	13410
Lys Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Ile Thr Glu Leu Gly Pro Tyr		
13415	13420	13425
Thr Leu Asp Arg His Ser Leu Tyr Val Asn Gly Phe Thr His Gln		
13430	13435	13440
Ser Ser Met Thr Thr Thr Arg Thr Pro Asp Thr Ser Thr Met His		
13445	13450	13455
Leu Ala Thr Ser Arg Thr Pro Ala Ser Leu Ser Gly Pro Met Thr		
13460	13465	13470
Ala Ser Pro Leu Leu Val Leu Phe Thr Ile Asn Phe Thr Ile Thr		
13475	13480	13485
Asn Leu Arg Tyr Glu Glu Asn Met His His Pro Gly Ser Arg Lys		
13490	13495	13500
Phe Asn Thr Thr Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu Leu Arg Pro Val		
13505	13510	13515
Phe Lys Asn Thr Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser Gly Cys Arg Leu		
13520	13525	13530
Thr Leu Leu Arg Pro Lys Lys Asp Gly Ala Ala Thr Lys Val Asp		
13535	13540	13545

Ala Ile	Cys Thr Tyr Arg Pro	Asp Pro Lys Ser Pro	Gly Leu Asp
13550	13555	13560	
Arg Glu	Gln Leu Tyr Trp Glu	Leu Ser Gln Leu Thr	His Ser Ile
13565	13570	13575	
Thr Glu	Leu Gly Pro Tyr Thr	Leu Asp Arg Asp Ser	Leu Tyr Val
13580	13585	13590	
Asn Gly	Phe Thr Gln Arg Ser	Ser Val Pro Thr Thr	Ser Ile Pro
13595	13600	13605	
Gly Thr	Pro Thr Val Asp Leu	Gly Thr Ser Gly Thr	Pro Val Ser
13610	13615	13620	
Lys Pro	Gly Pro Ser Ala Ala	Ser Pro Leu Leu Val	Leu Phe Thr
13625	13630	13635	
Leu Asn	Phe Thr Ile Thr Asn	Leu Arg Tyr Glu Glu	Asn Met Gln
13640	13645	13650	
His Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr Glu Arg	Val Leu Gln
13655	13660	13665	
Gly Leu	Leu Arg Ser Leu Phe	Lys Ser Thr Ser Val	Gly Pro Leu
13670	13675	13680	
Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg Pro Glu	Lys Asp Gly
13685	13690	13695	
Thr Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr His His	Pro Asp Pro
13700	13705	13710	
Lys Ser	Pro Arg Leu Asp Arg	Glu Gln Leu Tyr Trp	Glu Leu Ser
13715	13720	13725	
Gln Leu	Thr His Asn Ile Thr	Glu Leu Gly Pro Tyr	Ala Leu Asp
13730	13735	13740	
Asn Asp	Ser Leu Phe Val Asn	Gly Phe Thr His Arg	Ser Ser Val
13745	13750	13755	
Ser Thr	Thr Ser Thr Pro Gly	Thr Pro Thr Val Tyr	Leu Gly Ala
13760	13765	13770	
Ser Lys	Thr Pro Ala Ser Ile	Phe Gly Pro Ser Ala	Ala Ser His

13775	13780	13785
Leu Leu Ile Leu Phe Thr	Leu Asn Phe Thr Ile Thr	Asn Leu Arg
13790	13795	13800
Tyr Glu Glu Asn Met Trp Pro	Gly Ser Arg Lys Phe	Asn Thr Thr
13805	13810	13815
Glu Arg Val Leu Gln Gly Leu	Leu Arg Pro Leu Phe	Lys Asn Thr
13820	13825	13830
Ser Val Gly Pro Leu Tyr Ser	Gly Cys Arg Leu Thr	Leu Leu Arg
13835	13840	13845
Pro Glu Lys Asp Gly Glu Ala	Thr Gly Val Asp Ala	Ile Cys Thr
13850	13855	13860
His Arg Pro Asp Pro Thr Gly	Pro Gly Leu Asp Arg	Glu Gln Leu
13865	13870	13875
Tyr Leu Glu Leu Ser Gln Leu	Thr His Ser Ile Thr	Glu Leu Gly
13880	13885	13890
Pro Tyr Thr Leu Asp Arg Asp	Ser Leu Tyr Val Asn	Gly Phe Thr
13895	13900	13905
His Arg Ser Ser Val Pro Thr	Thr Ser Thr Gly Val	Val Ser Glu
13910	13915	13920
Glu Pro Phe Thr Leu Asn Phe	Thr Ile Asn Asn Leu	Arg Tyr Met
13925	13930	13935
Ala Asp Met Gly Gln Pro Gly	Ser Leu Lys Phe Asn	Ile Thr Asp
13940	13945	13950
Asn Val Met Gln His Leu Leu	Ser Pro Leu Phe Gln	Arg Ser Ser
13955	13960	13965
Leu Gly Ala Arg Tyr Thr Gly	Cys Arg Val Ile Ala	Leu Arg Ser
13970	13975	13980
Val Lys Asn Gly Ala Glu Thr	Arg Val Asp Leu Leu	Cys Thr Tyr
13985	13990	13995
Leu Gln Pro Leu Ser Gly Pro	Gly Leu Pro Ile Lys	Gln Val Phe
14000	14005	14010

His Glu Leu Ser Gln Gln Thr His Gly Ile Thr Arg Leu Gly Pro  
 14015 14020 14025  
 Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Ser Leu Tyr Leu Asn Gly Tyr Asn Glu  
 14030 14035 14040  
 Pro Gly Pro Asp Glu Pro Pro Thr Thr Pro Lys Pro Ala Thr Thr  
 14045 14050 14055  
 Phe Leu Pro Pro Leu Ser Glu Ala Thr Thr Ala Met Gly Tyr His  
 14060 14065 14070  
 Leu Lys Thr Leu Thr Leu Asn Phe Thr Ile Ser Asn Leu Gln Tyr  
 14075 14080 14085  
 Ser Pro Asp Met Gly Lys Gly Ser Ala Thr Phe Asn Ser Thr Glu  
 14090 14095 14100  
 Gly Val Leu Gln His Leu Leu Arg Pro Leu Phe Gln Lys Ser Ser  
 14105 14110 14115  
 Met Gly Pro Phe Tyr Leu Gly Cys Gln Leu Ile Ser Leu Arg Pro  
 14120 14125 14130  
 Glu Lys Asp Gly Ala Ala Thr Gly Val Asp Thr Thr Cys Thr Tyr  
 14135 14140 14145  
 His Pro Asp Pro Val Gly Pro Gly Leu Asp Ile Gln Gln Leu Tyr  
 14150 14155 14160  
 Trp Glu Leu Ser Gln Leu Thr His Gly Val Thr Gln Leu Gly Phe  
 14165 14170 14175  
 Tyr Val Leu Asp Arg Asp Ser Leu Phe Ile Asn Gly Tyr Ala Pro  
 14180 14185 14190  
 Gln Asn Leu Ser Ile Arg Gly Glu Tyr Gln Ile Asn Phe His Ile  
 14195 14200 14205  
 Val Asn Trp Asn Leu Ser Asn Pro Asp Pro Thr Ser Ser Glu Tyr  
 14210 14215 14220  
 Ile Thr Leu Leu Arg Asp Ile Gln Asp Lys Val Thr Thr Leu Tyr  
 14225 14230 14235  
 Lys Gly Ser Gln Leu His Asp Thr Phe Arg Phe Cys Leu Val Thr

14240	14245	14250
Asn Leu Thr Met Asp Ser Val	Leu Val Thr Val Lys	Ala Leu Phe
14255	14260	14265
Ser Ser Asn Leu Asp Pro Ser	Leu Val Glu Gln Val	Phe Leu Asp
14270	14275	14280
Lys Thr Leu Asn Ala Ser Phe	His Trp Leu Gly Ser	Thr Tyr Gln
14285	14290	14295
Leu Val Asp Ile His Val Thr	Glu Met Glu Ser Ser	Val Tyr Gln
14300	14305	14310
Pro Thr Ser Ser Ser Ser Thr	Gln His Phe Tyr Leu	Asn Phe Thr
14315	14320	14325
Ile Thr Asn Leu Pro Tyr Ser	Gln Asp Lys Ala Gln	Pro Gly Thr
14330	14335	14340
Thr Asn Tyr Gln Arg Asn Lys	Arg Asn Ile Glu Asp	Ala Leu Asn
14345	14350	14355
Gln Leu Phe Arg Asn Ser Ser	Ile Lys Ser Tyr Phe	Ser Asp Cys
14360	14365	14370
Gln Val Ser Thr Phe Arg Ser	Val Pro Asn Arg His	His Thr Gly
14375	14380	14385
Val Asp Ser Leu Cys Asn Phe	Ser Pro Leu Ala Arg	Arg Val Asp
14390	14395	14400
Arg Val Ala Ile Tyr Glu Glu	Phe Leu Arg Met Thr	Arg Asn Gly
14405	14410	14415
Thr Gln Leu Gln Asn Phe Thr	Leu Asp Arg Ser Ser	Val Leu Val
14420	14425	14430
Asp Gly Tyr Ser Pro Asn Arg	Asn Glu Pro Leu Thr	Gly Asn Ser
14435	14440	14445
Asp Leu Pro Phe Trp Ala Val	Ile Leu Ile Gly Leu	Ala Gly Leu
14450	14455	14460
Leu Gly Val Ile Thr Cys Leu	Ile Cys Gly Val Leu	Val Thr Thr
14465	14470	14475

Arg Arg Arg Lys Lys Glu Gly Glu Tyr Asn Val Gln Gln Gln Cys  
 14480 14485 14490

Pro Gly Tyr Tyr Gln Ser His Leu Asp Leu Glu Asp Leu Gln  
 14495 14500 14505

<210> 9  
 <211> 490  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <220>  
 <223> human STEAP2 (STAMP1) Protein  
 <400> 9

Met Glu Ser Ile Ser Met Met Gly Ser Pro Lys Ser Leu Ser Glu Thr  
 1 5 10 15

Phe Leu Pro Asn Gly Ile Asn Gly Ile Lys Asp Ala Arg Lys Val Thr  
 20 25 30

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

Leu Ile Arg Cys Gly Tyr His Val Val Ile Gly Ser Arg Asn Pro Lys  
 50 55 60

Phe Ala Ser Glu Phe Phe Pro His Val Val Asp Val Thr His His Glu  
 65 70 75 80

Asp Ala Leu Thr Lys Thr Asn Ile Ile Phe Val Ala Ile His Arg Glu  
 85 90 95

His Tyr Thr Ser Leu Trp Asp Leu Arg His Leu Leu Val Gly Lys Ile  
 100 105 110

Leu Ile Asp Val Ser Asn Asn Met Arg Ile Asn Gln Tyr Pro Glu Ser  
 115 120 125

Asn Ala Glu Tyr Leu Ala Ser Leu Phe Pro Asp Ser Leu Ile Val Lys  
 130 135 140

Gly Phe Asn Val Val Ser Ala Trp Ala Leu Gln Leu Gly Pro Lys Asp  
 145 150 155 160

Ala Ser Arg Gln Val Tyr Ile Cys Ser Asn Asn Ile Gln Ala Arg Gln  
 165 170 175  
 Gln Val Ile Glu Leu Ala Arg Gln Leu Asn Phe Ile Pro Ile Asp Leu  
 180 185 190  
 Gly Ser Leu Ser Ser Ala Arg Glu Ile Glu Asn Leu Pro Leu Arg Leu  
 195 200 205  
 Phe Thr Leu Trp Arg Gly Pro Val Val Val Ala Ile Ser Leu Ala Thr  
 210 215 220  
 Phe Phe Phe Leu Tyr Ser Phe Val Arg Asp Val Ile His Pro Tyr Ala  
 225 230 235 240  
 Arg Asn Gln Gln Ser Asp Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Glu Ile Val Asn  
 245 250 255  
 Lys Thr Leu Pro Ile Val Ala Ile Thr Leu Leu Ser Leu Val Tyr Leu  
 260 265 270  
 Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ala Tyr Gln Leu Tyr Tyr Gly Thr Lys Tyr  
 275 280 285  
 Arg Arg Phe Pro Pro Trp Leu Glu Thr Trp Leu Gln Cys Arg Lys Gln  
 290 295 300  
 Leu Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Met Val His Val Ala Tyr Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Cys Leu Pro Met Arg Arg Ser Glu Arg Tyr Leu Phe Leu Asn Met  
 325 330 335  
 Ala Tyr Gln Gln Val His Ala Asn Ile Glu Asn Ser Trp Asn Glu Glu  
 340 345 350  
 Glu Val Trp Arg Ile Glu Met Tyr Ile Ser Phe Gly Ile Met Ser Leu  
 355 360 365  
 Gly Leu Leu Ser Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser Val Ser Asn  
 370 375 380  
 Ala Leu Asn Trp Arg Glu Phe Ser Phe Ile Gln Ser Thr Leu Gly Tyr  
 385 390 395 400  
 Val Ala Leu Leu Ile Ser Thr Phe His Val Leu Ile Tyr Gly Trp Lys

405 410 415  
 Arg Ala Phe Glu Glu Glu Tyr Tyr Arg Phe Tyr Thr Pro Pro Asn Phe

420 425 430  
 Val Leu Ala Leu Val Leu Pro Ser Ile Val Ile Leu Gly Lys Ile Ile

435 440 445  
 Leu Phe Leu Pro Cys Ile Ser Arg Lys Leu Lys Arg Ile Lys Lys Gly

450 455 460  
 Trp Glu Lys Ser Gln Phe Leu Glu Glu Gly Met Gly Gly Thr Ile Pro

465 470 475 480  
 His Val Ser Pro Glu Arg Val Thr Val Met

485 490

<210> 10

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Anti-CD20 REGN1979 Heavy Chain

<400> 10

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

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

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

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

50 55 60

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

Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr  
 100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala  
 115 120 125

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser  
 130 135 140

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

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly  
 165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu  
 180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr  
 195 200 205

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg  
 210 215 220

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro  
 225 230 235 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
 245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
 260 265 270

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
 275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser  
 290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser  
 325 330 335

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

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



Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser Ala Ser Thr Lys Gly  
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser  
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val  
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe  
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val  
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys  
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro  
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 12

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Common REGN1979 Light Chain

<400> 12

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45  
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60  
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser  
 65 70 75 80  
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 13  
 <211> 127  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Anti-CD20 REGN1979 HCVR  
 <400> 13

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

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

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

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

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

Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 14

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD3 REGN1979 HCVR

<400> 14

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser

115 120

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Common REGN1979 LCVR

<400> 15

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50                    55                    60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65                    70                    75                    80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu

85                    90                    95

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

100                    105

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD20 REGN1979 HCDR1

<400> 16

Gly Phe Thr Phe Asn Asp Tyr Ala

1                    5

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD20 REGN1979 HCDR2

<400> 17

Ile Ser Trp Asn Ser Asp Ser Ile

1                    5

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD20 REGN1979 HCDR3

<400> 18

Ala Lys Asp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gln Tyr

1                    5                    10                    15

Gly Met Asp Val

20

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD3 REGN1979 HCDR1

<400> 19

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr

1                    5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD3 REGN1979 HCDR2

<400> 20

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile

1                    5

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-CD3 REGN1979 HCDR3

<400> 21

Ala Lys Asp Asn Ser Gly Tyr Gly His Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1                    5                    10                    15

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Common REGN1979 LCDR1

<400> 22

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1                    5

<210> 23

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Common REGN1979 LCDR2

<400> 23

Gly Ala Ser

1

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Common REGN1979 LCDR3

<400> 24

Gln His Tyr Ile Asn Trp Pro Leu Thr

1                    5